

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
14 januari 2011

Ons kenmerk
ZORG/ZA/2011002887

Behandeld door
dr.ir. W. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 8057

Onderwerp
trastuzumab (Herceptin®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake trastuzumab (Herceptin®) afgerond. De Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel "Dure geneesmiddelen" bij CVZ gedeponneerd in de brief van 27 april 2010 (10000217/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van trastuzumab (Herceptin®) bij de indicatie 'HER2-positief gemetastaseerd maagcarcinoom'.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt: Trastuzumab+ fluoropyrimidine+cisplatine heeft een therapeutische meerwaarde in vergelijking met epirubicine/cisplatine of oxaliplatine/fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) bij patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom met een hoge HER2-expressie (IHC 2+ en SISH+ of FISH+, of IHC 3+). Dat betekent dat de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor behandeling met trastuzumab enigszins is ingeperkt ten opzichte van de indicatie 'HER2-positief gemetastaseerd maagcarcinoom' zoals is vastgesteld door de EMA.

Uitgaande van 194 - 224 patiënten per jaar bedragen de geprognosticeerde kosten circa € 3,3 - 3,8 miljoen per jaar. Trastuzumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor trastuzumab bij gemetastaseerd maagcarcinoom met een hoge HER2-expressie (IHC 2+ en SISH+ of FISH+, of IHC 3+) is opgesteld conform de leidraad voor uitkomstenonderzoek van het CVZ en van voldoende kwaliteit is om over vier jaar een onderbouwd oordeel mogelijk te maken over de doelmatigheid van het geneesmiddel. Een positief oordeel over de doelmatigheid bij herbeoordeling blijft uiteraard afhankelijk van de vraag of er daadwerkelijk antwoorden worden gegeven op de gestelde vragen in de vraagstelling doelmatigheidstoets en of die antwoorden op het moment van herbeoordeling ook als afdoende worden bestempeld.

De CFH adviseert de aanvrager bij de uitvoering van doelmatigheidsonderzoek aandacht te besteden aan:

- De verzameling van gegevens over patiënten met hoge HER2+ expressie die met de vergelijkende behandeling worden behandeld. Indien deze gegevens niet prospectief kunnen worden verzameld is een retrospectieve analyse een mogelijke oplossing.
- De opname van de uitslag van immunohistochemie en FISH/SISH testen dient te worden opgenomen in de Case Report Form; indeling alleen in hoge/lage HER2 overexpressie is onvoldoende.

CVZ concludeert dat de NZa trastuzumab (Herceptin®) voor de indicatie gemetastaseerd maagcarcinoom met een hoge HER2-expressie (IHC 2+ en SISH+ of FISH+, of IHC 3+) aan de beleidsregel Dure geneesmiddelen kan toevoegen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin®) bij de indicatie 'HER2-positief gemetastaseerd maagcarcinoom'

Trastuzumab (Herceptin) 150 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Geregistreerde indicatie. "Herceptin in combinatie met capecitabine of 5-fluorouracil en cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang die niet eerder een anti-kanker behandeling hebben gekregen voor hun gemetastaseerde ziekte. Herceptin dient alleen gebruikt te worden bij patiënten met gemetastaseerde maagkanker bij wie de tumor een overexpressie van HER2 vertoont, gedefinieerd als IHC2+ en bevestigd middels SISH of FISH analyse, of als IHC 3+ resultaat." Trastuzumab is ook voor behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde en vroege borstkanker geregistreerd.

Dosering. Initiële oplaaddosis 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg 3 weken later en vervolgens 6 mg/kg herhaald met intervallen van 3 weken, als infusies gedurende 90 minuten of, als de initiële oplaaddosis goed werd verdragen, 30 minuten.

Werkingsmechanisme. Trastuzumab is een recombinant gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen de humane epidermale groeifactor receptor-2 (HER2), vervaardigd uit een zoogdiercellijn (Chinese hamsterovarium). Het remt de groei van tumorcellen en medieert antilichaam-afhankelijke cytotoxiciteit in kankercellen met overexpressie van het HER2-eiwit.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Chemotherapie gaat gepaard met beperkte overlevingswinst ten opzichte van beste ondersteunende zorg. In één open-label fase III onderzoek is met trastuzumab/fluoropyrimidine/ cisplatine een significant verschil in de mediane algehele overlevingsduur van 2,7 maanden gevonden ten opzichte van fluoropyrimidine/cisplatine. Dit verschil werd uitsluitend veroorzaakt door een overlevingswinst van 4,2 maanden bij patiënten met een hoge HER2-expressie. Er is niet direct vergeleken met de standaardbehandeling epirubicine/cisplatine of oxaliplatine/fluoropyrimidine (ECF). Bij patiënten met een hoge HER2-expressie is de combinatie trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine effectiever dan onder andere ECF (indirecte vergelijking).

Ongunstige effecten. De toxiciteit van chemotherapie, vooral cisplatine, is aanzienlijk. De toegevoegde toxiciteit van trastuzumab in combinatie met fluoropyrimidine/cisplatine is acceptabel in vergelijking met die van alleen fluoropyrimidine/cisplatine of van ECF.

Ervaring. De ervaring voor deze indicatie is beperkt. De ervaring voor HER2-positief mammacarcinoom is ruim. De ervaring met chemotherapie is ruim.

Toepasbaarheid. Testen op HER2 met zowel IHC als FISH is noodzakelijk voor de therapie. HER2-overexpressie wordt waargenomen bij ca. 15-20% van de patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom.

Gebruiksgemak. De toedieningswijze verschilt niet tussen schema's met en zonder trastuzumab.

Eindconclusie. Trastuzumab+ fluoropyrimidine+cisplatine heeft een therapeutische meerwaarde in vergelijking met epirubicine/cisplatine of oxaliplatine/fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) bij patiënten met een hoge HER2-expressie (IHC2+ en SISH+ of FISH+, of IHC 3+).

1. Aandoening

Symptomen. Bij het stellen van de diagnose hebben patiënten meestal specifieke klachten zoals gewichtsverlies, pijn in de bovenbuik, misselijkheid, verminderde eetlust, en minder vaak slik- of passageklachten, een vol gevoel na de maaltijd en bloedverlies.¹ Mede doordat dyspeptische klachten ook voorkomen bij bijvoorbeeld een maagzweer wordt de diagnose maagcarcinoom vaak pas laat gesteld.

Ontstaanswijze. Bij 95% van de tumoren in de maag ontstaan deze vanuit klierachtige cellen in de maagmucosa, de adenocarcinomen. Adenocarcinomen van het zg. intestinale type vormen klierbuisachtige structuren die lijken op het slijmvlies van de dikke darm. Daarnaast bestaan er diffuse en gemengde typen adenocarcinomen.² Ongeveer 5% van de maagtumoren gaat uit van ander weefsel (lymfomen, leiomyomen en leiomyosarcomen). Zelden is sprake van uitzaaiing vanuit een primaire tumor elders.

Prevalentie/incidentie. Maagkanker is de tweede meest voorkomende kanker-gerelateerde doodsoorzaak bij mannen en de vierde bij vrouwen. De incidentie vertoont sinds enkele decennia een daling. In Nederland is in 2007 bij 1.207 mannen en 672 vrouwen kanker van de maag vastgesteld. De ruwe 1-jaarsincidentie is 14,9 per 100.000 mannen en 8,1 per 100.000 vrouwen.³ Het aantal personen dat per jaar ten gevolge van maagcarcinoom overlijdt, bedraagt ongeveer 1500. Bij mannen komt maagcarcinoom het meest voor tussen de 60-75 jaar. De meeste vrouwen met maagcarcinoom zijn 75 jaar en ouder.

Ernst/beloop/prognose. Het klinische ziektestadium wordt ingedeeld volgens de TNM indeling (T=lokalisatie en grootte van de tumor, N=aangedane lymfklieren, M=metastasering).⁴ Stadium I houdt in: tumor beperkt tot de oppervlakkige lagen van de maagwand en 0-6 positieve lymfklieren; stadium 2: tumor infiltreert dieper in de maagwand en/of maximaal 15 lymfkliermetastasen; stadium III: doorgroei van de tumor door maagwand en/of omringende organen en/of maximaal 15 lymfkliermetastasen; stadium IV: uitzaaiingen op afstand, lokale uitbreiding tumor en/of meer dan 15 lymfkliermetastasen. De vijfjaarsoverleving in stadium I is 74%, in stadium II 32%, in stadium III 8-14% en in stadium IV 2%.³ De humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2 of ERBB2) is een potentiële biomarker voor tumorgroei en een aangrijpingspunt ('target') voor behandeling. Anders dan bij andere tumoren is het bij maagcarcinoom onduidelijk of HER2-expressie een prognostisch kenmerk is. Overexpressie van HER2 bij maagcarcinoom wordt vastgesteld met immunohistochemie (IHC) volgens de gemodificeerde criteria van Hofmann⁵ en amplificatie van het HER2-gen met zg. in-situ hybridisatietechnieken (SISH: 'silver-enhanced' in-situ hybridisatie ofwel CISH: chromogene in-situ hybridisatie, of als alternatief FISH: fluorescent in-situ hybridisatie) techniek. In-situ hybridisatie technieken zijn betrouwbaarder dan IHC maar zijn vanwege de noodzaak van een gespecialiseerd laboratorium niet overal beschikbaar. SISH of FISH moet gebruikt worden als tweede test bij twijfel aan de IHC-uitslag.⁶ Bij maagcarcinoom wordt HER2-overexpressie gedefinieerd als IHC3+ of de combinatie van IHC2+ met positieve FISH- of SISH-test.

Behandeling. De Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC) heeft in 2009 een richtlijn ontwikkeld voor het beleid bij maagcarcinoom.⁷ De belangrijkste curatieve behandeling is chirurgisch. Ook palliatieve chirurgie neemt een belangrijke plaats in. Een voordeel van voorafgaande radiotherapie of chemoradiotherapie is niet bewezen en de risicoreductie met adjuvante chemotherapie bij een primaire tumor is bescheiden.

Bij gevorderde of gemetastaseerde ziekte en bij recidief na operatie is curatief beleid niet meer mogelijk. De prognose in deze groepen is slecht (mediane overleving 3-5 maanden). De waarde van chemotherapie bij deze groep is significant maar beperkt: in meta-analysen bleek chemotherapie de mediane overleving significant te verlengen met ongeveer 7 maanden en de kwaliteit van leven significant vaker te verbeteren, in vergelijking met beste ondersteunende zorg ('best supportive care').⁸⁻¹⁰ De meeste ingesloten studies waren echter klein, werden vaak voortijdig beëindigd of waren van matige methodologische kwaliteit.⁹

Combinaties met 5-fluorouracil (5-FU) of capecitabine en cisplatine, al dan niet gecombineerd met een anthracycline zoals epirubicine of een taxaan zoals docetaxel lijken het meest effectief, met

een mediane overlevingsduur van 8-10 maanden. De resultaten met ECF (epirubicine, cisplatine/oxaliplatine en een fluoropyrimidine: 5-FU of capecitabine), docetaxel/cisplatine/FU (DCF) en met irinotecan in combinatie met FU en/of cisplatine zijn vergelijkbaar, waarbij er in Nederland meer en langer ervaring is met het ECF regime. Ook combinaties met capecitabine (een oraal fluoropyrimidine) zijn gebruikelijk, vooral met cisplatine, taxanen, irinotecan (XELIRI)^{11,12}, en in fase III onderzoek in combinatie met oxaliplatine dan wel cisplatine en eventueel epirubicine (XELOX, ECF, EOC, ECX).¹³ Het is aannemelijk dat capecitabine even effectief is en vergelijkbare bijwerkingen heeft als FU en dat oxaliplatine even effectief is als cisplatine.^{7,13,14}

In één RCT van goede methodologische kwaliteit bij 445 patiënten (V325 studie) verbeterde docetaxel/cisplatine/FU (DCF) de algehele overlevingsduur en de tijdsduur tot verslechtering (gemeten met Karnofsky score) ten opzichte van FU/cisplatine.¹⁵ Er waren anderzijds meer graad 3 en 4 bijwerkingen in de DCF groep en geen verschil in overige uitkomsten zoals tijdsduur tot gewichtsverlies en pijnvrije overleving, al kon de verslechtering van de kwaliteit van leven vertraagd worden.¹⁵⁻¹⁷ Het DCF regime is alleen in fase II onderzoek direct met ECF vergeleken en biedt geen voordelen boven ECF bij patiënten met een goede conditie.^{7,18,19}

Combinaties met irinotecan lieten een niet-significante verlenging van de overlevingsduur van ongeveer een maand zien, maar deze zijn niet vergeleken met ECF.⁹

Mede naar aanleiding van de ervaringen met borstkanker is trastuzumab een monoklonaal antilichaam gericht tegen HER2 geregistreerd voor HER2-positieve gevorderde maagtumoren. Testen op HER2 is noodzakelijk voorafgaand aan de therapie. HER2-overexpressie wordt waargenomen bij naar schatting 15-20% van de patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom. De klinische waarde van trastuzumab hetzij als monotherapie hetzij in combinatie met 5-FU/capecitabine/docetaxel is tot dusver alleen onderzocht in case reports en fase I- en II- en niet-peer reviewed onderzoek.²⁰⁻²⁵

Indien wordt besloten tot chemotherapeutische behandeling, dan wordt op basis van bovenstaande gegevens ECF momenteel in de richtlijn aanbevolen als standaard. De toepassing van ECF wordt echter beperkt omdat intraveneuze infusie van fluorouracil kan leiden tot infecties en trombose, en omdat cisplatine langdurige intraveneuze hydratatie vereist aangezien het toxisch is voor de nieren. Als alternatief zouden schema's met capecitabine (ECX en EOX) kunnen dienen.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Op basis van de aanbeveling in de richtlijn wordt palliatieve chemotherapie met de combinatie epirubicine/cisplatine of oxaliplatine/fluoropyrimidine (5-fluorouracil of capecitabine) (ECF) als vergelijkende behandeling beschouwd.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier²⁶, de EPAR²⁷ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 6 december 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: trastuzumab, Herceptin, 'gastric cancer', 'gastroesophageal cancer', 'gastric carcinoma', 'gastroesophageal carcinoma'. Het fase III onderzoek dat centraal stond in de registratie is inmiddels gepubliceerd.²⁸

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

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Studie (referentie)	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten aantal	patiënten kenmerken	interventie, controle	follow-upduur*	belangrijkste uitkomst-maten	Kans op bias
BO18225 'ToGA' (Herceptin Assessment report, 2010) ^{27,28}	open-label gerandomiseerde trial (A2)	594	HER2-positief lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van maag of	FP+H: n=294 FP: n=290 (Intention-	FP: 17,1 FP+H: 18,6	primair: algehele overleving secundair: progressie-vrije	niet vergeleken met standaard, ongeblindeerd, niet in een tweede onderzoek

	gastro-oesofageale overgang; niet eerder behandeld	to-treat)	overleving, tijd-tot-progressie, ORR (CR, PR)	bevestigd, farmacokinetiek week af van wat bekend is van toepassing bij borstkanker
--	--	-----------	---	---

FP+H: fluoropyrimidine (intraveneus 5-FU of oraal capecitabine)+cisplatine+trastuzumab (Herceptin).
 FP: fluoropyrimidine (intraveneus 5-FU of oraal capecitabine)+cisplatine.
 ORR: complete of partiële tumorrespons (Overall response rate volgens RECIST criteria). CR: complete respons. PR: partiële respons. * mediaan, in maanden.

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

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Rebischung et al., 2005 ²¹	Case report (bewijs Categorie C)
Inui et al., 2006 ²²	Case report (bewijs Categorie C)
Rech et al., 2006 ²³	Abstract
Nicholas et al., 2006 ²⁴	Abstract
Cortes-Funes et al., 2007 ²⁵	Abstract

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel en referentie</i>	<i>uitgevende instantie</i>
SmPC trastuzumab 2010 ²⁶	CHMP/EMA, Londen
EPAR Herceptin-H-278-II-47 Assessment Report (Variation) ²⁷	CHMP/EMA, Londen
EPAR trastuzumab 2005 ²⁹	CHMP/EMA, Londen
Maagcarcinoom Landelijke richtlijn Versie 1.0 (www.oncoline.nl, 2009) ⁷	Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC)
Farmacotherapeutisch Kompas 2010 ³⁰	College voor Zorgverzekeringen

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten De algehele overlevingsduur (Overall Survival, OS, gedefinieerd als de tijdsduur tussen randomisatie en de eerste documentatie van ziekteprogressie of overlijden) is de belangrijkste effectiviteitsparameter. Secundaire uitkomstmaten van belang zijn progressievrije overlevingsduur (PFS) of tijd-tot-progressie (TTP), tumorrespons (Overall response rate, ORR) bestaande uit complete respons (CR) of partiële respons (PR), stabiele ziekte (Stable Disease, SD ofwel afwezigheid van ziekteprogressie) en duur van de tumorrespons (tijdsduur tussen respons en eventueel later alsnog ziekteprogressie). Tumorrespons wordt vastgesteld volgens de RECIST-criteria op basis van bevestigde Röntgen-evaluaties van doel- en niet-doel-lesies.³¹ Daarnaast zijn kwaliteit van leven, pijn, gebruik van analgetica, en gewichtsverlies of -toename van belang.

Evidentie. In de BO18225 studie 'ToGA', het enige fase III onderzoek in der registratie van trastuzumab voor deze indicatie, zijn 594 patiënten uit 24 landen (exclusief de Verenigde Staten) met gevorderd, HER2-positief (IHC 3+ en/of FISH+), histologisch bevestigd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang, ECOG Performance Status 0, 1 of 2, levensverwachting van minimaal drie maanden en leeftijd minimaal 18 jaar gerandomiseerd naar een fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) en cisplatine al dan niet in combinatie met trastuzumab.^{27,28} Bij 88% van de patiënten koos de onderzoeker voor capecitabine, bij 12% voor 5-FU. Bij cardiotoxiciteit van trastuzumab werd volgens een gedetailleerd algoritme bepaald of de behandeling mocht worden voortgezet.

Aan 10 van de 594 gerandomiseerde patiënten was vanwege uiteenlopende redenen geen studiemedicatie toegediend (per-protocol-populatie: n=584). Van alle patiënten had 40% voorafgaand chirurgische behandeling gehad, 7% adjuvante chemotherapie en 2% radiotherapie. In de groep met trastuzumab voltooiden meer patiënten het aantal van zes cycli bij de 'clinical cut-

off' datum dan in de groep zonder trastuzumab (60% vs. 49%). Bij de randomisatie was gestratificeerd naar onder andere de volgende prognostisch relevante factoren: redelijk-goede versus slechte conditie (ECOG Performance Score 0-1 versus 2), soort chemotherapie (5-FU+cisplatine versus capecitabine +cisplatine), soort gevorderde tumor (lokaal teruggekeerd inoperabel versus gemetastaseerd), en lokatie van de tumor (maag versus gastro-oesofageale overgang).

De resultaten worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Gunstige effecten van trastuzumab in combinatie met fluorouracil/cisplatine (FP+H) en fluorouracil/cisplatine (FP), bij patiënten met gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang, na 17,1-18,6 maanden behandeling^{27,28}

	FP+H (n = 294)	FP (n =290)	HR (95% BI), p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Algehele overlevingsduur (mediaan in maanden)	13,8	11,1	0,74 (0,60-0,91), 0,0046
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
Progressievrije overlevingsduur (mediaan in maanden)	6,7	5,5	0,71 (0,59-0,85), 0,0002
Tijd tot progressie (mediaan in maanden)	7,1	5,6	0,70 (0,58-0,85), 0,0003
Tumorrespons (ORR) (%)	47,3	34,5	1,70 (1,22-2,38)*, 0,0017
Responsduur (mediaan in maanden)	6,9	4,8	0,54 (0,40-0,73), <0,0001

FP+H: fluoropyrimidine (intraveneus 5-FU of oraal capecitabine)+cisplatine+trastuzumab (Herceptin).

FP: fluoropyrimidine (intraveneus 5-FU of oraal capecitabine)+cisplatine.

HR (95%BI): hazard ratio (95% betrouwbaarheidsinterval).

ORR: Overall Response Rate.

*Odds Ratio (95% BI)

Bij de tweede geplande interim-analyse (7-1-2009) waren 349 patiënten overleden (167/294 ofwel 57% in de FP+H-arm versus 182/290 ofwel 63% in de FP arm) en de mediane follow-up was langer (zie tabel 4). Van de overledenen waren er 315 gerelateerd aan ziekteprogressie (FP+H: 50%, FP: 58%). Binnen de groep met tumorrespons waren er 23 met complete respons (16/294 ofwel 15% versus 7/290 ofwel 2,4%), 216 met partiële respons (123/294 ofwel 42% versus 93/290 ofwel 32%). De zogeheten 'clinical benefit rate' (patiënten met CR+PR+stabiele ziekte) was hoger in de groep met FP+H dan met FP (79% versus 69%, p=0,0081).

HER2-status. Bij vooraf gespecificeerde subgroepanalyse bleek dat een significant verschil in algehele overlevingsduur met name werd bereikt bij de patiënten met een tumor of metastase(n) met hoge HER2-expressie (IHC2+3+/FISH+ en alle IHC3+) vergeleken met degenen met lage HER2-expressie (IHC 0/FISH+ en IHC 1+/FISH+). Binnen de subgroep met hoge HER2-expressie was de mediane overlevingsduur 16,0 maanden met FP+H versus 11,8 maanden met FP (hazard ratio 0,65 95% betrouwbaarheidsinterval [0,51-0,83]). Binnen de subgroep met lage HER2-expressie was de mediane overlevingsduur met FP+H 10,0 maanden versus 8,7 maanden met FP (1,07 [0,70-1,62]).

De groep met lage HER2-expressie (hetzij IHC 0/FISH+ hetzij IHC 1+/FISH+) was kleiner (22%) vergeleken met de hoge HER2-expressie (IHC 2+/FISH+ of IHC 3+, 76%). Van zeven patiënten (1%) was de HER2-expressie status dubieus (IHC geen resultaat/FISH+).

Extrapolatie. Het open-label fase III onderzoek BO18225 'ToGA' waarin trastuzumab in combinatie met chemotherapie is vergeleken met chemotherapie alleen, laat zeer positieve resultaten zien ten aanzien van de algehele overlevingsduur en secundaire eindpunten.^{27,28} Het verschil in mediane overlevingsduur was 2,7 maanden en de progressievrije overleving, tumorrespons en responsduur zijn bij lokaal gevorderde en gemetastaseerde ziekte waren verbeterd. Alleen binnen de subgroep met hoge HER2-expressie was het verschil in mediane algehele overlevingsduur van 4,2 maanden significant en klinisch relevant. Bevestiging van dit onderzoek in de vorm van een geblindeerde gerandomiseerde trial zou wenselijk zijn maar is gezien de omvang van de onderzoeksinspanning (24 deelnemende landen) minder waarschijnlijk.

De gevonden verschillen in algehele overlevingsduur lijken van klinische betekenis. In het Editorial bij de publicatie worden de voordelen van gecombineerde behandeling met trastuzumab en chemotherapie 'in absolute terms, small, even though with a modest added benefit' genoemd.³²

Over de methodologische kwaliteit van de trial is op te merken dat de randomisatie is gestratificeerd op diverse prognostisch relevante factoren zoals algemene conditie en lokalisatie van de tumor, wat de invloed van deze factoren als versturende variabelen verkleint. Verschillen ten aanzien van overige factoren zoals voorafgaande behandeling waren ook klein. Wel is het onderzoek ongeblindeerd uitgevoerd, wat in het algemeen de mogelijkheid openlaat dat de behandelaar in staat gesteld wordt om zijn alertheid op complicaties (bijvoorbeeld bijwerkingen van trastuzumab) en diagnostiek en behandeling daarvan ongelijk over de behandelarmen te verdelen. Het is echter onwaarschijnlijk dat deze mogelijke vertekening zo omvangrijk is geweest dat ze op zichzelf zou hebben geleid tot een verbetering van het de overlevingsduur met 2,7 maanden. Het schema van vervolfbezoeken was gelijk voor beide onderzoekarmen, wat vertekening in de loop van het onderzoek onwaarschijnlijk maakt.

De belangrijkste beperking van het ToGA onderzoek is het feit dat er niet is vergeleken met een combinatietherapie waaraan een anthracycline of eventueel een taxaan is toegevoegd. Hierdoor is het niet duidelijk of het onderzoek geheel te vergelijken is met de Nederlandse praktijk waarin ECF de standaardbehandeling is. De behandelresultaten met FP lijken echter vergelijkbaar met de resultaten met verschillende regimes waaronder ECF in het 'REAL-2' onderzoek.¹³ Daarbij geldt uiteraard het voorbehoud dat de interpretatie van indirecte vergelijkingen lastig is. De karakteristieken van de ingesloten patiënten in het REAL-2 onderzoek verschilden op enkele punten van die in het ToGA onderzoek. Van de patiënten in het ToGA-onderzoek was 21-24% eerder chirurgisch behandeld (gastrectomie), ten opzichte van 7,5-8,8% in het REAL-2 onderzoek. Patiënten in het ToGA-onderzoek waren wel iets jonger en in vergelijkbare conditie ten opzichte van die in het REAL-2 onderzoek (mediane leeftijd 59 jaar versus 61-65 jaar en ECOG PS 0-1 90-91% versus 88-92%). Het REAL-2 onderzoek was een 'non-inferiority' trial met vier onderzoekarmen ('twee-bij-twee-design') met de combinaties epirubicine/cisplatine/fluorouracil ('ECF'-afkorting gebruikt in het onderzoek), epirubicine/cisplatine/capecitabine (ECX), epirubicine/oxaliplatine/fluorouracil (EOF) en epirubicine/oxaliplatine/capecitabine (EOX). Er werden 1.002 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde maagcarcinomen (ongeveer 10% had een ander histologisch type dan adenocarcinoom) met overigens vergelijkbare inclusiecriteria ingesloten. In tabel 5 wordt een indirecte vergelijking weergegeven tussen de belangrijkste resultaten in deze vier onderzoekarmen van het REAL-2 onderzoek en in de trastuzumab-bevattende arm van het ToGA onderzoek. De effectiviteit was groter voor trastuzumab/fluoropyrimidine/ cisplatine (FP+H), in de subgroep met 'hoge HER2-expressie' ten opzichte van de verschillende andere behandelingschema's waaronder 'ECF'. Opvallend is dat de overlevingsduur met de referentiebehandeling fluoropyrimidine/cisplatine (FP) in het ToGA onderzoek groter lijkt dan met 'ECF', ECX en EOF in het REAL-2 onderzoek. De patiëntpopulatie van het ToGA onderzoek lijkt dus gemiddeld een wat gunstigere prognose te hebben dan die van het REAL-2 onderzoek. Het is onduidelijk of dit verklaard kan worden door het feit dat de patiënten in het ToGa onderzoek ook vaker gastrectomie achter de rug hadden. Wel blijkt hieruit dat onderzoeken met verschillende populaties alleen met het nodige voorbehoud vergeleken kunnen worden. Het verschil in overlevingsduur, vooral binnen de groep met hoge HER2-expressie, is echter zo groot dat een overlevingswinst van enkele maanden met trastuzumab/fluoropyrimidine/ cisplatine waarschijnlijk ook zou zijn gevonden ten opzichte van ECF (epirubicine/capecitabine of oxaliplatine/5-FU of capecitabine).

Tabel 5. Gunstige effecten van trastuzumab in combinatie met fluorouracil en cisplatine (FP+H) in bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom, in indirecte vergelijking met ECF, EOX, na 17-18 maanden behandeling

	BO18255 'ToGA' ^{27,28}				REAL-2 ³			
	FP+H	FP+H	FP+H	FP	'ECF'	ECX	EOF	EOX
	(n=294)	subgroep*		(n=290)	(n=263)	(n=250)	(n=245)	(n=244)
		hoge HER2 (n=228)	lage HER2 (n=61)					
Algehele overlevingsduur (mediaan in maanden)	13,8	16,0	10,0	11,1	9,9	9,9	9,3	11,2
Progressievrije overlevingsduur (mediaan in maanden)	6,7			5,5	6,2	6,7	6,5	7,0
Tumorrespons (%)	47,3			5,6	40,7	46,4	42,4	47,9

* Alleen de subgroepen FP+H met 'hoge HER2-expressie' (IHC2+/FISH+ en IHC3+/ongeacht FISH) en FP+H met 'lage HER2-expressie' (IHC 0/FISH+ en IHC 1+/FISH+) hier vermeld.

FP+H: 6 cycli fluoropyrimidine (intraveneus 5-FU 800 mg/m² als continue intraveneuze infusie gedurende 5 dagen elke 3 weken of capecitabine 1000 mg/m² oraal 2x/dag gedurende 14 dagen elke 3 weken)+cisplatine 80 mg/m² als intraveneuze infusie met hydratatie gedurende 2 uur elke 3 weken+trastuzumab oplaaddosis 8 mg/kg op dag 1 gevolgd door 6 mg/kg als intraveneuze infusie elke drie weken.

FP: fluoropyrimidine (intraveneus 5-FU of oraal capecitabine)+cisplatine, dosering als genoemd.

'ECF': epirubicine 50 mg/m² bolus 1x/3 weken+cisplatine 60 mg/m² met hydratatie+fluorouracil 200 mg/m²/dag. (in dit onderzoek)

ECX: epirubicine 50 mg/m² bolus 1x/3 weken+cisplatine 60 mg/m² met hydratatie+capecitabine 625 mg/m² 2x/dag.

EOF: epirubicine 50 mg/m² bolus 1x/3 weken+oxaliplatine 130 mg/m²+fluorouracil 200 mg/m²/dag.

EOX: epirubicine 50 mg/m² bolus 1x/3 weken+oxaliplatine 130 mg/m²+capecitabine 625 mg/m² 2x/dag.

In diverse andere onderzoeken liep de algehele overlevingsduur uiteen van 8,6 tot 10,5 maanden met combinaties van 5-FU of capecitabine met cisplatine^{11,15,33}, oxaliplatine¹⁴, irinotecan¹¹ en docetaxel¹⁴. Een directe vergelijking tussen trastuzumab-bevattende en docetaxel-bevattende schema's is niet uit de literatuur bekend.

Conclusie. Trastuzumab in combinatie met een fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) en cisplatine (FP+H) is effectiever dan de combinatie fluoropyrimidine en cisplatine (FP). Dit geldt met name voor patiënten met een hoge HER2-overexpressie, gedefinieerd als IHC2+ en SISH+ of FISH+, of als IHC 3+. De combinatie trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine lijkt dan ook voor deze patiëntengroep effectiever dan de standaardbehandeling ECF en de in Nederland meest gebruikelijke alternatieve combinatiechemotherapieregimes die epirubicine bevatten.

3b Ongunstige effecten

Evidentie. Uit het EPAR/Herceptin Assessment report, eerdere Farmacotherapeutische rapporten en het Farmacotherapeutisch Kompas blijken de belangrijkste bijwerkingen van trastuzumab, 5-FU, capecitabine, cisplatine, oxaliplatine en epirubicine zoals opgesomd in tabel 6.

Tabel 6. Bijwerkingen van trastuzumab, 5-fluorouracil, capecitabine, cisplatine en epirubicine)

	trastuzumab	5-fluorouracil	capecitabine	cisplatine	oxaliplatine	epirubicine
meest frequent	reacties zoals koorts en koude rillingen op infusie, cardiomyopathie (meestal reversibel), nasofaryngitis, anemie, trombocytopenie, smaakstoornis, diarree, stomatitis, buikpijn, vermoeidheid, slijmvliesontsteking, en gewichtsverlies	diarree, misselijkheid, braken, droge keel, kaalheid, dermatitis, soms veranderingen op het ECG, leuko- en trombopenie bij aanvang behandeling, hyperpigmentatie, conjunctivitis, bronchospasmen	anorexie, diarree, braken, stomatitis, buikpijn, palmoplantaire erythrodysesthesie-syndroom, vermoeidheid, afwijkingen van het bloedbeeld en leverfunctietesten, huiduitslag	misselijkheid, braken, afwijkingen van bloedbeeld/beenmergremming, stomatitis, mucositis, diarree, lever- en nierschade, neurotoxiciteit (dosisafhankelijk en eventueel irreversibel), hartritmestoornissen.	gastro-intestinale, hematologische en neurologische (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie) bijwerkingen, beenmergdepresie, hoofdpijn, buikpijn, rugpijn, obstipatie, hoesten, dyspneu, epistaxis, huiduitslag, hand-voet-	kaalheid, misselijkheid, braken, diarree, hyperurikemie, mucositis, stomatitis, weefselnecrose na extravasatie

					syndroom, hyperhidrosis, nagelaandoening, stoornissen van gezichtsvermogen, dehydratie, depressie, slapeloosheid, duizeligheid, motorische neuritis, meningisme, bot- en gewrichtspijn, mictiestoornissen, hematurie, hemorragie, rectumbloeding, tromboflebitis, longembolie, verhoging serumcreatinine	
ernstig	anemie, trombocytopenie, diarree, koorts en slijmvliesontsteking, en zeldzaam of zeer zeldzaam: overgevoeligheid, parese, coma, meningitis, hepatocellulaire beschadiging, afwijkingen van het bloedbeeld, erisypelas, hyperkaliëmie, paraneoplastische cerebellaire degeneratie, nierafwijkingen, ademhalingsproblemen, huiduitslag, papiloedeem, bloeding van de retina, doofheid.	cerebellumdisfunctie (ataxie), mucositis, anafylactische shock, bloedingen o.a. in de maag-darmtractus, soms myocardinfarct zelden handvoetsyndroom, teratogeen bij dieproeven.	De dosisbeperkende bijwerkingen zijn diarree, buikpijn, misselijkheid, stomatitis en handvoetsyndroom. Soms (0-1%) komt o.a. voor: sepsis, afwijkingen van het bloedbeeld waaronder pancytopenie, myocardiale ischemie, hartritmestoornissen diepveneuze trombose bloed in ontlasting, gezwellen gewrichten.	misselijkheid, braken, afwijkingen van bloedbeeld/ beenmergremming, gehoorschade (hoge frequenties), schade aan het evenwichtsorgaan (vestibulum), stomatitis, mucositis, diarree, neurologische afwijkingen, lever- en nierfunctiestoornis, myelopathie, smaakverlies, steriliteit, toevallen, geheugenverlies, cerebrale gezichtsstoornissen, zelden allergische reacties, zeer zelden anafylactische reacties, CVA.	infecties, allergische en anafylactische reacties, gewichtsverandering, reacties op de plaats van injectie (extravasatie kan lokale pijn en ontsteking veroorzaken, die ernstig kan zijn en kan leiden tot complicaties). metabole acidose, ototoxiciteit, darmobstructie, ileus, immunoallergische trombopenie, hemolytische anemie, dysartrie, neuritis optica, doofheid, interstitiële longaandoening, longfibrose en (Clostridium difficile) colitis, acute neurosensorische effecten, verlies van diepe peesreflexen, teken van Lhermitte. Zeer zelden venoocclusieve ziekte van de lever, acuut tubulointerstitiële nefropathie	cardiomyopathie, beenmergremming, leverfunctiestoornis, soms verwarring en depressie, zelden oesofagitis, allergische reacties.

Uit ervaringen bij de toepassing van trastuzumab bij borstkanker komen infusiegerelateerde bijwerkingen, zoals koorts en/of rillingen, (hoofd-)pijn, misselijkheid en het ontstaan van een veelal omkeerbare cardiomyopathie, als belangrijkste bijwerking naar voren. Daarnaast traden ook artralgie, infecties, gewichtsverlies, slaapstoornissen, huiduitslag, en incidenteel ataxie, sepsis, parese, coma, meningitis, nierfalen en ademhalingsstoornissen op. Bij de meeste patiënten zijn de infusiegerelateerde bijwerkingen niet ernstig van aard, treden op bij de eerste infusie en zijn goed te bestrijden, maar bij patiënten met kortademigheid in rust en/of een cardiovasculaire

aandoening kunnen ze fataal verlopen. In het SmPC wordt, als onderdeel van een ‘additioneel risicominimalisatie/klinisch aanbevelingsalgoritme’, aanbevolen om de behandeling met trastuzumab van patiënten die kortademigheid in rust ontwikkelen te heroverwegen. In het ToGa onderzoek trad bij één patiënt zowel daling van de linker ventrikel ejectiefractie als hartfalen op. In de veiligheidgegevens van EMA komen 5.035 gevallen van infusiegerelateerde reacties voor waarvan 129 met fatale afloop. Hiervan zijn er geen bekend uit het ToGA-onderzoek.

Conclusie. De toxiciteit van trastuzumab in combinatie met fluoropyrimidine/cisplatine is acceptabel in vergelijking met de toxiciteit van fluoropyrimidine/cisplatine, oxaliplatine en epirubicine. Bij patiënten met kortademigheid in rust en/of een cardiovasculaire aandoening moet de behandeling heroverwogen worden. De toxiciteit van chemotherapie, in het bijzonder cisplatine en oxaliplatine, is aanzienlijk.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met trastuzumab en vergeleken behandelingen*

	<i>trastuzumab voor HER2-positief gevorderd maagcarcinoom</i>	<i>trastuzumab voor HER2-positief gevorderd mammacarcinoom, capecitabine</i>	<i>5-FU/ cisplatine, epirubicine</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x	x

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

Trastuzumab is in Europa in augustus 2000 voor het eerst geregistreerd voor de behandeling van HER2-positief mammacarcinoom.²⁹

Conclusie. De ervaring met trastuzumab voor HER2-positief gevorderd maagcarcinoom is beperkt. De ervaring met trastuzumab voor HER2-positief mammacarcinoom is ruim. De ervaring met 5-FU/cisplatine en epirubicine is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van trastuzumab wordt vooral beperkt door de infusiereacties, die soms ernstig zijn.

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor muriene eiwitten. Ernstige kortademigheid in rust door complicaties ten gevolge van voortgeschreden maligniteit of indien aanvullende zuurstoftoediening is vereist.

Specifieke groepen: Sinds de markttoelating zijn in het ‘post-marketing’ veiligheidsonderzoek gevallen naar voren gekomen van oligohydramnios, waarvan sommige geassocieerd met fatale longhypoplasie van de foetus, bij zwangere vrouwen die met trastuzumab behandeld werden.²⁶ Voorlichting, effectieve anticonceptie en controle door een multidisciplinair team zijn noodzakelijk tijdens en minimaal zes maanden na behandeling met trastuzumab.²⁶

Interacties: De vermindering van de hartfunctie als gevolg van het ontstaan van cardiomyopathie (bepaald als afname van ejectiefractie van het linkerventrikel [LVEF]) kan bij sommige patiënten tot congestief hartfalen leiden. Trastuzumab moet niet worden gecombineerd met anthracycline-bevattende therapie, in verband met cardiotoxiciteit.²⁶

Overig: Testen op HER2 is noodzakelijk voorafgaand aan de therapie. HER2-overexpressie wordt waargenomen bij naar schatting 15-20% van de patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom.⁵ HER2-overexpressie wordt gedefinieerd als IHC2+ en SISH+ of FISH+, of als IHC 3+, aangetoond met een accurate en gevalideerde assay.

Conclusie. Testen op HER2 is noodzakelijk voorafgaand aan de therapie. HER2-overexpressie (gedefinieerd als IHC2+ en SISH+ of FISH+, of als IHC 3+) wordt waargenomen bij naar schatting 15-20% van de patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van trastuzumab en vergeleken behandelingen

	<i>trastuzumab+5-FU+cisplatine</i>	<i>trastuzumab+capecitabine+cisplatine</i>	<i>epirubicine+5-FU+cisplatine</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	alle drie intraveneuze infusie*	trastuzumab en cisplatine: intraveneuze infusie* capecitabine : oraal	alle drie intraveneuze infusie*	capecitabine oraal
toedieningsfrequentie	trastuzumab: oplaaddosis op dag 1, dan elke 3 weken, 5-FU: continu gedurende 5 dagen elke 3 weken cisplatine: elke 3 weken	trastuzumab: oplaaddosis op dag 1, dan elke 3 weken, capecitabine: 2x/dag gedurende 14 dagen elke 3 weken cisplatine: gedurende 2 uur elke 3 weken	epirubicine bolus 1x/3 weken 5-FU: continu gedurende 5 dagen elke 3 weken	trastuzumab oplaaddosis

* cisplatine met hydratatie gedurende 2 uur

De dosering en doseerfrequentie zijn bij oncologische indicaties sterk individueel bepaald en aan wijzigingen onderhevig en afhankelijk van onder algemene toestand en bloedbeeld.

Conclusie. Het gebruiksgemak verschilt niet wezenlijk tussen gebruikelijke schema's met en zonder trastuzumab.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

In één fase III onderzoek is met de combinatie trastuzumab+ fluoropyrimidine+cisplatine onder meer een significant en klinisch relevant verschil in de mediane algehele overlevingsduur van 2,7 maanden gevonden. Dit verschil werd veroorzaakt door een aanzienlijke overlevingswinst (4,2 maanden) bij patiënten met een hoge HER2-overexpressie (IHC 2+/FISH+ of IHC 3+). In dit onderzoek is echter niet vergeleken met de Nederlandse standaardbehandeling epirubicine/cisplatine of oxaliplatine/fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) (ECF). De behandeling met trastuzumab in combinatie met fluoropyrimidine en cisplatine bij patiënten met een hoge HER2-overexpressie lijkt effectiever dan de verschillende in Nederland gebruikelijke combinatietherapieën. De ervaring met trastuzumab, ofschoon ruim bij de indicatie mammacarcinoom, is bij gemetastaseerd maagcarcinoom beperkt en de toepasbaarheid hangt vooral af van de mate waarin in de praktijk op HER2 getest kan worden.

Bij de behandeling van patiënten met HER2-positief (gedefinieerd als IHC 2+ en SISH+ of FISH+, of als IHC 3+) gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang die niet eerder een anti-kanker behandeling hebben gekregen voor hun gemetastaseerde ziekte heeft trastuzumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de in Nederland gebruikelijke combinatiechemotherapie epirubicine/cisplatine of oxaliplatine/fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine).

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Het klinisch programma voor trastuzumab toont bij de behandeling van patiënten met HER2-positieve gevorderd maagcarcinoom voor zowel de gehele populatie (FAS) als de hoge HER2 expressie subgroep een significant therapeutisch voordeel aan ten opzichte van de momenteel beschikbare chemotherapie.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Het enige beschikbare onderzoek toont binnen de subgroep met sterke HER2-expressie het significante en klinische relevante verschil in mediane overlevingsduur 4,2 maanden. Er is echter niet met de standaardbehandeling epirubicine/cisplatine of oxaliplatine/fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) (ECF) vergeleken. Uit indirecte vergelijking komt een hogere effectiviteit van trastuzumab in de patiënten met een hoge HER2-expressie (IHC 2+ en SISH+ of FISH+, of IHC 3+) met diverse gebruikelijke combinatiechemotherapieën naar voren. De ervaring met trastuzumab

voor deze specifieke indicatie is beperkt en de toepasbaarheid hangt vooral af van de mate waarin in de praktijk op HER2 getest kan worden. Samen leidt dit tot het oordeel dat trastuzumab in combinatie met fluoropyrimidine en cisplatine bij de patiënten met een hoge HER2-overexpressie (IHC 2+/FISH+ of IHC 3+) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van ECF.

5. Literatuur

1. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
2. Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Current Diag Pathol* 1997; 4: 51-9.
3. Vereniging Integrale Kankercentra. www.ikcnet.nl, 2010
4. Sobin LH, Wittekind CH, editors. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th revised edition. New York: John Wiley&Sons Ltd., 2002.
5. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805.
6. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch extramurale toepassing trastuzumab (Herceptin®) bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker. Diemen: CVZ, 2005. [www.cvz.nl]
7. Landelijke werkgroep Gastro-intestinale Tumoren. Maagcarcinoom Landelijke Richtlijn Versie 1.0, 2009. www.oncoline.nl, geraadpleegd november 2010.
8. Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer. a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 431-440.
9. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064. DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.
10. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer. A review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168: 597-608.
11. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19: 1450-1457.
12. Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. *Cancer* 2006; 107: 2221-231.
13. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358: 36-46.
14. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin. a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435-1442.
15. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer. A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997.
16. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma. the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3205-3209.
17. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3210-3206.
18. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Repp M, et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma. A randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 494-501.
19. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma. a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3217-3223.
20. Jorgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology* 2010; 78: 26-33.

21. Rebischung C, Barnoud R, Stéfani L, et al. The effectiveness of trastuzumab (Herceptin) combined with chemotherapy for gastric carcinoma with overexpression of the c-erbB-2 protein. *Gastric Cancer* 2005; 8: 249-252.
22. Inui T, Asakawa A, Morita Y, et al. Her-2 overexpression and targeted treatment by trastuzumab in a very old patient with gastric cancer. *J Intern Med* 2006; 260: 484-487.
23. Rech J, Arnold D, Folprecht G, et al. A pilot study of trastuzumab monotherapy in patients who progressed while on chemotherapy for metastatic or locally advanced HER2-positive gastric cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(suppl 9): 314 (abstract 1096P).
24. Nicholas G, Cripps C, Heather-Jane A, et al. Early results of a trial of trastuzumab, cisplatin, and docetaxel (TCD) for the treatment of metastatic gastric cancer overexpressing HER-2. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 9): 316 (abstract 1105P).
25. Cortes-Funes H, Rivera F, Ales I, et al. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. *J Clin Oncol* 2007; 15(Suppl): abstract 4613.
26. SmPC trastuzumab, 25/10/2010 Herceptin -EMA/H/C/000278 -II/0051, II/0054 Last updated 18/11/2010. Londen: CHMP/EMA, 2010. via: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf
27. EPAR trastuzumab (Variation), Rev. 12 01/03/10. Londen: CHMP/EMA, 2010. via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500074921.pdf
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 687-97. Erratum in: *Lancet* 2010; 376: 1302.
29. EPAR trastuzumab, Initial Marketing authorisation documents. Scientific Discussion 21/10/2005. Londen: CHMP/EMA, 2010. via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000278/WC500049816.pdf
30. Loenen AC van, Sitsen JMA (hoofdred.). *Farmacotherapeutisch Kompas* 2010. Diemen: CVZ, 2010. www.fk.cvz.nl
31. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
32. Munro AJ, Niblock PG. Cancer research in the global village. *Lancet* 2010; 376: 659-60. [Editorial]
33. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-73.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 20 december 2010.

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

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>[trastuzumab]in combinatie met cisplatine/5-FU of met cisplatine/capecitabine</i>	<i>[epirubicine] in combinatie met cisplatine/5-FU of met cisplatine/capecitabine</i>
prijs*		
kosten per 28 dagen		

*Bron: Z-index. [Maand, jaar.]

CFH-advies

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 oxaliplatin 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 anthracycline-bevattende therapie, 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 IHC 3+, aangetoond met een accurate en gevalideerde assay.

Preparaattekst

Hoofdstuk:

Stofnaam: trastuzumab

Merknaam: Herceptin®

Fabrikant:

Samenstelling:

ATC-code:

Vergoedingsstatus:

WTB/bijlage 2/etc.:

Eigenschappen:

Indicaties:

Contra-indicaties:

Zwangerschap:

Lactatie:

Bijwerkingen:

Interacties:

Waarschuwingen/Voorzorgen:

Overdosering:

Dosering:

Benodigde vervolgacties Kompas:

Bijwerken preparaattekst

Kostenprognose van opname van trastuzumab (Herceptin®) bij de indicatie Her2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten van trastuzumab (Herceptin®) bij de indicatie Her2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

Trastuzumab (Herceptin®) is geregistreerd voor:

1. De behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker met tumoren die overexpressie van HER2 vertonen
2. De behandeling van patiënten met HER2 positieve vroege borstkanker aansluitend op operatie, chemotherapie, en radiotherapie.
3. De behandeling van patiënten met HER2 positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofagale overgang die niet eerder een behandeling gehad hebben voor hun gemetastaseerde ziekte, in combinatie met capecitabine of intraveneuze fluoropyrimidine en cisplatine.

2. Uitgangspunten

Indicatie

De CFH ziet een therapeutische meerwaarde voor een combinatie van trastuzumab, fluoropyrimidine en cisplatine in vergelijking met een combinatie van epirubicine, cisplatine en fluoropyrimidine bij patiënten met een hoge HER2-expressie (IHC 2+ en FISH+/SISH+, of IHC 3+)¹.

Aantal patiënten

De incidentie van maagcarcinoom is in Nederland ca. 2000 per jaar². Van de patiënten heeft 40 % stadium IV bij diagnose. Van de patiënten in stadium I-III treedt bij 40-60% later metastasering op³. Hieruit volgt dat er per jaar ongeveer 1323 patiënten zijn met gemetastaseerd maagcarcinoom. Van deze patiënten is ca. 22 % HER2 positief⁴. Trastuzumab heeft een therapeutische meerwaarde voor HER2 positieve patiënten met hoge HER2 overexpressie, gedefinieerd als IHC2+ en FISH+/SISH+ of IHC3+. Dit is het geval bij 76,6% van de patiënten⁴. Per jaar komen daarom 194 - 224 patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom in aanmerking voor behandeling met trastuzumab (zie tabel 1). Patiënten waarbij het stadium bij de diagnose onbekend is zijn hierbij buiten

kostenprognose trastuzumab (Herceptin®) bij gemetastaseerd maagcarcinoom

beschouwing gelaten. Als een deel van deze patiënten ook in aanmerking komt voor behandeling van trastuzumab dan zou het aantal patiënten nog iets hoger kunnen liggen.

Incidentie maagcarcinoom per jaar		2000
– stadium onbekend	16%	320
– gemetastaseerd (stadium IV):	40%	800
– stadium I-III:	44%	880
Waarvan latere metastasering:	40-60%	352 - 528
Totaal gemetastaseerd:		1152 - 328
Waarvan HER2 positief	22%	253 - 292
Waarvan hoge HER2 expressie	76,6%	194 - 224

Dosering en kosten

De kosten van trastuzumab bedragen volgens de fabrikant € 4,1514 per mg. De dosering van trastuzumab is 6mg/kg eens per 3 weken. Het lichaamsgewicht van de patiënten in de ToGA studie bedroeg gemiddeld 63 kg, maar aangezien ca. 50% van de geïncludeerde patiënten Aziatisch was is dit gewicht waarschijnlijk niet representatief voor de Nederlandse populatie. Voor de kostenprognose wordt daarom uitgegaan van een gemiddeld gewicht van 75 kg. De dosering bedraagt dan 450 mg per toediening. De kosten bedragen daarmee € 1.868 per toediening. In de ToGA studie bedroeg de mediane tijd tot progressie 7,1 maanden voor alle patiënten behandeld met trastuzumab, overeenkomend met 9 toedieningen. De kosten per patiënt komen op basis van deze gegevens neer op ca. € 17.000. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de tijd van 7,1 maanden tot progressie gebaseerd is op alle patiënten, inclusief patiënten met lage HER2 overexpressie. Het effect van trastuzumab op de algehele overleving was groter bij patiënten met hoge HER2 overexpressie. De tijd tot progressie voor deze subgroep wordt niet aangegeven in het EPAR of de publicatie van de ToGA trial. Als de tijd tot progressie hoger ligt voor deze subgroep dan zouden ook de kosten per patiënt hoger kunnen liggen.

3. Kostenprognose

Uitgaande van 194 - 224 patiënten per jaar bedragen de geprognosticeerde kosten circa € 3,3 - 3,8 miljoen per jaar. Trastuzumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 20 december 2010.

¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin®) bij de indicatie 'HER2 positief gemetastaseerd maagcarcinoom', Diemen 2010.

² Kennisnetwerk integrale kankercentra, incidentiecijfers invasieve tumoren <http://www.ikcnet.nl/>

³ Landelijke werkgroep Gastro-intestinale tumoren, Landelijke richtlijn maagcarcinoom, versie 1.0 18-05-2009

⁴ Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.

Vraagstelling Doelmatigheidstoets trastuzumab (Herceptin®) bij de indicatie HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang.

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel trastuzumab (Herceptin®) voor de behandeling van HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. indicatie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van trastuzumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van gemetastaseerd maagcarcinoom (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom met hoge HER2 overexpressie, gedefinieerd als IHC2+ en bevestigend middels SISH of FISH analyse, of als IHC 3+ resultaat.
Vergelijkende behandeling	Trastuzumab toegevoegd aan fluoropyrimidine/ cisplatin (T-FC) wordt vergeleken met de combinatie fluoropyrimidine)/ cisplatin (FC) alleen en op basis van resultaten uit de ToGA studie. Daarnaast is indirect vergeleken met de combinaties epirubicine/cisplatin/capecitabine (ECX) en epirubicine/oxaliplatin/capecitabine (EOX).
Effectiviteit	De effectiviteit in het model is gebaseerd op de algehele overleving (OS) uit de ToGA studie. Hiervoor zijn de survival data uit de studie geëxtrapoleerd naar de lange termijn m.b.v. een gamma verdeling en zijn gewonnen levensjaren berekend. Vervolgens zijn ook het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) berekend op basis van utiliteiten in de verschillende ziektestadia. De effectiviteit van de vergelijkende behandeling is indirect geschat op basis van twee studies.
Kosten	In de analyse zijn alleen directe medische kosten opgenomen. Deze kosten omvatten de kosten van medicatie, de kosten van specialistenconsulten en toediening en de kosten van bijwerkingen.
Tijdshorizon	De tijdshorizon van de analyse bedraagt 8 jaar. Vanwege de beperkte levensverwachting van patiënten met deze aandoening kan dit beschouwd worden als levenslang.
Incrementele kosteneffectiviteit	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt en een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), waarin de incrementele kosten per gewonnen levensjaar worden uitgedrukt.
Model	Het Markov model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: 'progressievrije overleving (PFS)', 'progressief (PD)' en 'overleden'.
Doelmatigheidsindicatie	De incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab toegevoegd aan capecitabine + cisplatin (TCX) ten opzichte van capecitabine en cisplatin alleen (CX) is € 86.083/QALY, de incrementele kosteneffectiviteit van TCX vs epirubicine + CX € 94.266/QALY, de

incrementele kosteneffectiviteit van van trastuzumab toegevoegd aan capecitabine + oxaliplatin ten opzichte van epirubicine+ capecitabine en oxaliplatin is € 164.262/QALY.

Uitkomstenonderzoek

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van trastuzumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van trastuzumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling
doelmatigheid en
doeltreffende toepassing***

De aanvrager is voornemen om m.b.v. een onderzoek aan de hand van een patiëntenregister gegevens te verzamelen over het zorggebruik, de toepassing en de effectiviteit in de dagelijkse praktijk te verzamelen. Deze gegevens zullen op t=4 gecombineerd worden met gegevens uit klinisch onderzoek. De aanvrager geeft aan gegevens over de kwaliteit van leven te zullen verzamelen m.b.v. de EQ-5D. Er zullen geen gegevens over indirecte niet-medische kosten verzameld worden.

Duur gegevensverzameling

De aanvrager verwacht dat gedurende ca. 2,5 jaar gegevens verzameld kunnen worden.

***Randvoorwaarden en
knelpunten***

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- demografische kenmerken van de patiënten
- diagnose
- gebruikte procedures voor diagnose en behandeling
- (aard van) de voorgaande behandelingen
- behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren
- co-medicatie
- bijwerkingen
- redenen voor stoppen / aanpassen van de behandeling
- EQ-5D utiliteiten
- algehele behandelkosten (medicatie, toedieningskosten)
- poliklinische en ziekenhuisbezoeken
- behandelprocedures

***Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens***

De resultaten van de ToGA studie zijn recent gepubliceerd.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor trastuzumab voldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is voldoende uitgewerkt. Met betrekking tot het uitkomstenonderzoeken zijn er nog wel een tweetal punten van aandacht:

- Het is onduidelijk in hoeverre er ook gegevens over patiënten met hoge HER2+ expressie die met de vergelijkende behandeling worden behandeld worden verzameld. Indien deze gegevens niet prospectief kunnen worden verzameld is een retrospectieve analyse een mogelijke oplossing.
- In het Case Report Form dient de uitslag van immunohistochemie en FISH/SISH testen opgenomen te worden en niet alleen de indeling in hoge/ lage HER2 overexpressie.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van trastuzumab (Herceptin®) voor de behandeling van HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van trastuzumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek¹⁻³. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor trastuzumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van trastuzumab in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

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

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

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

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van trastuzumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen. In de rest van het rapport wordt HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang kortweg maagcarcinoom genoemd.

1. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van trastuzumab uitgevoerd op 12 april 2010 in de databases PubMed, Embase en EURONHEED. Zoektermen betroffen: 'trastuzumab' en 'gastric cancer' in combinatie met de zoektermen 'cost(s)' of 'cost-effectiveness' of 'cost-utility' of 'quality of life' of 'cohort'. Daarnaast heeft de aanvrager op de websites van NICE, SMC en de Cochrane collaboration gezocht naar informatie over trastuzumab bij maagcarcinoom. De zoekstrategie leverde geen relevante publicaties over trastuzumab bij maagcarcinoom op. Het CVZ heeft op 18 oktober 2010 met de vergelijkbare zoektermen in deze databases gezocht en geen additionele referenties gevonden.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar.

2. Onderzoeksvraag

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

De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel dure geneesmiddelen aan. De CFH heeft trastuzumab beoordeeld voor de behandeling van HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang, overeenkomstig de geregistreerde indicatie én de vastgestelde therapeutische waarde. Bij de voorlopige opname van trastuzumab op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van trastuzumab op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie van trastuzumab gebruik gemaakt van een economisch model. Daarbij is een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd m.b.v. een Markov model. Hiervoor zijn gegevens de registratiestudie gecombineerd gegevens uit de literatuur en lokale kostengegevens.

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek richt zich zowel op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op t=4 jaar als op de doeltreffende toepassing van trastuzumab. De aanvrager stelt voor hiervoor een patiëntenregister op te zetten.

Conclusie: De aanvrager heeft een Nederlandse doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek ten behoeve van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing in de vraagstelling beschreven.

3. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor trastuzumab ingediend. De doelmatigheidsindicatie zoals berekend middels een Markov model is gebaseerd op data uit de fase III registratiestudie TOGA. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het t=0 model zijn beschreven in de aanvraag. Op basis van de uitgevoerde analyses worden de kritische parameters aangewezen die een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio en waarnaar nader onderzoek zou moeten plaatsvinden voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=4. Het

t=0 model zal enigszins worden aangepast en dan gebruikt worden voor de berekening van de doelmatigheid op t=4 jaar.

4.1 Patiëntenpopulatie

Trastuzumab in combinatie met capecitabine of intraveneuze 5-flourouracil en cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met HER2 positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. In de analyse zijn gegevens van patiënten uit de ToGA studie gebruikt. Het betreft patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom van de IHC2+/FISH+ & IHC3+ subgroep (patiënten met hoge HER2 overexpressie). De CFH heeft vastgesteld dat trastuzumab een therapeutische meerwaarde heeft bij deze subgroep patiënten.

4.2 Vergelijkende behandeling

De aanvrager heeft bij het opstellen van de doelmatigheidsindicatie gebruikt gemaakt van de TOGA studie. In deze studie is de combinatie fluoropyrimidine/ cisplatin of capecitabine/cisplatin (FC) vergeleken met trastuzumab toegevoegd aan fluoropyrimidine/ cisplatin of trastuzumab toegevoegd aan capecitabine/ cisplatin (T-FC). Daarnaast is vergeleken met de combinaties epirubicine/cisplatine/capecitabine (ECX) en epirubicine/oxaliplatine/capecitabine (EOX).

4.3 Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Effectiviteit

De effectiviteit in het model is gebaseerd op de algehele overleving (OS) uit de ToGA studie. Er zijn verschillende verdelingen gebruikt om een curve te fitten op de survival data uit de studie. De gamma verdeling leverde de best-fit op en is daarom gebruikt om de overleving op de lange termijn te extrapoleren. In een gevoeligheidsanalyse is het effect van extrapolatie op basis van alternatieve verdelingen (Weibull, Log-Logaritmisch, Log-Normaal, Gompertz, Exponentieel) onderzocht. Voor de vergelijking met ECX en EOX is gebruik gemaakt van een indirecte vergelijking op basis van twee RCT's: Op basis van Yun et al is de hazard ratio van toevoeging van epirubicine aan cisplatine/capecitabine voor PFS bepaald. Er is aangenomen dat dezelfde hazard ratio toegepast kan worden op PD. Vervolgens is op basis van Cunningham et al. de hazardratio voor PFS van EOX ten opzichte van ECX bepaald. Door vermenigvuldiging van beide hazard ratios is de hazard ratio van EOX ten opzichte van CX geschat. ^{4,5}

Utiliteiten

In het model zijn drie gezondheidstoestanden opgenomen: Progressievrije overleving (PFS), progressieve ziekte (PD) en dood (zie Tabel 1). De utiliteiten van PFS zijn afkomstig uit de ToGA trial. Hierbij is de kwaliteit van leven tijdens PFS gemeten m.b.v. de EQ-5D, en vervolgens gewaardeerd volgens utiliteitsgewichten uit het Verenigd Koninkrijk. De resultaten van het onderzoek zijn niet gepubliceerd, maar zijn op navraag van de CFH door de aanvrager aangeleverd ^{6,7}.

Tabel 1: Overzicht van de gehanteerde utiliteiten.

Gezondheidstoestand	utiliteit	Kansverdeling	primaire bron
Progressievrij (PFS)	0,73	beta	TOGA-studie ^{6,7}
Progressie (PD)	0,58	beta	⁸⁻¹¹
Dood	0	n.v.t.	n.v.t.

In de ToGA studie zijn geen gegevens verzameld over de kwaliteit van leven van patiënten na progressie van de ziekte. De fabrikant heeft daarom de kwaliteit van leven van deze patiënten geschat door een aantal bronnen met elkaar te combineren: een review van Tengs

et al¹², een studie van Xie et al¹³ en een kosteneffectiviteitsanalyse van sunitinib bij tweedelijnsbehandeling van gastro-intestinale stromale tumoren^{10,11}. In het review van Tengs¹² wordt een utiliteit van 0,58 gerapporteerd voor progressieve maagkanker. Deze waarde is gebaseerd op expert opinie uit een andere studie⁹. In de studie van Xie¹³ wordt een waarde van 0,55 genoemd gebaseerd op een andere studie⁸, waarbij de kwaliteit van leven bij patiënten met maagkanker gemeten werd m.b.v. de EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) vragenlijst. In de kosteneffectiviteitsstudie van sunitinib wordt een utiliteit van 0,577 genoemd voor progressieve ziekte^{10,11}. Aangezien het hierbij om een ander type tumor en andere behandeling gaat is niet duidelijk in hoeverre deze waarden overdraagbaar zijn op patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met trastuzumab. De fabrikant geeft aan tijdens het uitkomstenonderzoek gegevens over kwaliteit van leven bij patiënten met progressieve ziekte te zullen verzamelen. In het model is aangenomen dat de behandeling zelf geen invloed heeft op de kwaliteit van leven, d.w.z. er zijn geen disutiliteiten toegekend aan de bijwerkingen van de behandeling.

Kosten

De aanvrager hanteert het gezondheidszorg perspectief. In de analyse zijn alleen directe medische kosten opgenomen.

De directe medische kosten omvatten de kosten van medicatie (trastuzumab, cisplatin, capecitabine en fluorouracil (5-FU)), de kosten van specialistenconsulten en toediening, en de kosten van bijwerkingen. De kosten van behandeling tijdens de progressievrije periode en progressie zijn gebaseerd op de aanname dat patiënten tijdens progressie en de progressievrije periode eens per maand een specialist opzoeken en patiënten tijdens progressie 5 dagen per maand opgenomen worden in een ziekenhuis. In het model worden daarnaast ook de toegevoegde kosten voor terminale zorg en de kosten van testen op HER2 status berekend.

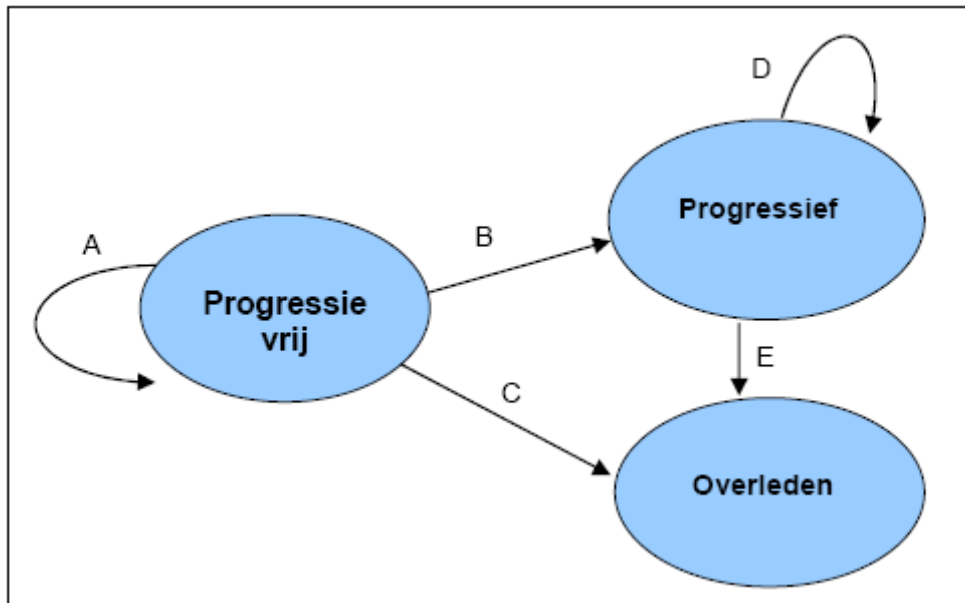
Kosten door productieverlies zijn buiten beschouwing gelaten. De aanvrager geeft aan dat patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom niet meer deelnemen aan het arbeidsproces. De aanvrager verwijst daarbij naar de mening van een expert panel. Directe niet medische kosten van zijn eveneens niet meegenomen in de analyse.

4.4 *Tijdshorizon*

De tijdshorizon van de analyse bedraagt 8 jaar. In een gevoeligheidsanalyse is het effect van een kortere tijdshorizon onderzocht. Vanwege de beperkte levensverwachting van patiënten met deze aandoening kan deze tijdshorizon beschouwd worden als levenslang.

4.5 *Model*

Het Markov model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: 'progressievrije overleving (PFS)', 'progressief (PD)' en 'overleden'. De cycluslengte bedraagt 1 maand. Alle patiënten starten in de gezondheidstoestand 'progressievrije overleving (PFS)' en in volgende modelcycli kunnen patiënten blijven in de huidige gezondheidstoestand of overgaan naar de twee andere gezondheidstoestanden. Zie figuur 1 voor de structuur van het gebruikte model.



Figuur 1: structuur van het gebruikte Markov model

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met behulp van het beschreven Markov-model. Een elektronische versie van het model is bijgesloten.

De overgangskansen voor het model zijn gebaseerd op de TOGA studie. De survival data uit de ToGA studie zijn geëxtrapoleerd om de overleving op een termijn langer dan de studieduur te kunnen schatten. Hiervoor is aangenomen dat de totale overleving (OS) en de progressievrije overleving (PFS) een parametrische kansverdeling volgen. De parameters van deze kansverdeling zijn geschat door verschillende verdelingen (Weibull, Log Logistisch, Log Normale, Gompertz, Gamma en Exponentiële verdeling) te 'fitten' op de data uit de studie. De verschillende verdelingen werden beoordeeld op 'goodness of fit' m.b.v. Akaike en Bayesian Information Criteria, mean squared deviance en grafische inspectie van de Martingale residuen. De aanvrager geeft aan dat de Gamma verdeling op basis van deze criteria de beste 'goodness of fit' opleverde voor de OS. Omdat er geen aanwijzingen waren dat de vorm van de curve voor OS en PFS verschilde zijn beide uitkomsten gemodelleerd op basis van dezelfde gamma verdeling. In de gevoeligheidsanalyse is de invloed van de andere kansverdelingen op de resultaten onderzocht.

Modelaannames

In de modelstudie zijn de volgende aannames gedaan:

- De overall survival is gebaseerd op een parametrische verdeling. Dat wil zeggen dat de survival data uit de klinische studie geëxtrapoleerd zijn op basis van de aanname dat de overleving een parametrische verdeling volgt.
- De Gamma verdeling is de 'best fit' voor de OS curve. Voor PFS is de Gamma verdeling de op een na "best fit". De Gamma verdeling is voor de combinatie van OS en PFS in het model het meest geschikt.
- De waarde van de utiliteiten is onafhankelijk van de gegeven behandeling
- De maximale in het model toegestane tijdshorizon van 8 jaar is geschikt om het zorggebruik en de gezondheidswinsten adequaat te analyseren.
- De vervolgbehandelingen zijn qua dosering en behandelduur aangepast aan de Nederlandse situatie
- In de PFS toestand wordt maandelijks een specialist bezocht
- In de PD toestand wordt maandelijks een specialist bezocht
- In de kostenberekening is voor alle chemotherapieën rekening gehouden met spillage

Gevoeligheidsanalysen

In een univariate gevoeligheidsanalyse is de impact van de afzonderlijke parameters op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) gepresenteerd. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de ICER onderzocht.

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met trastuzumab in combinatie met capecitabine en cisplatin bedragen € 40.537. Tabel 2 geeft de totale en incrementele kosten en effecten weer zoals gerapporteerd door de aanvrager.

Tabel 2: Incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab

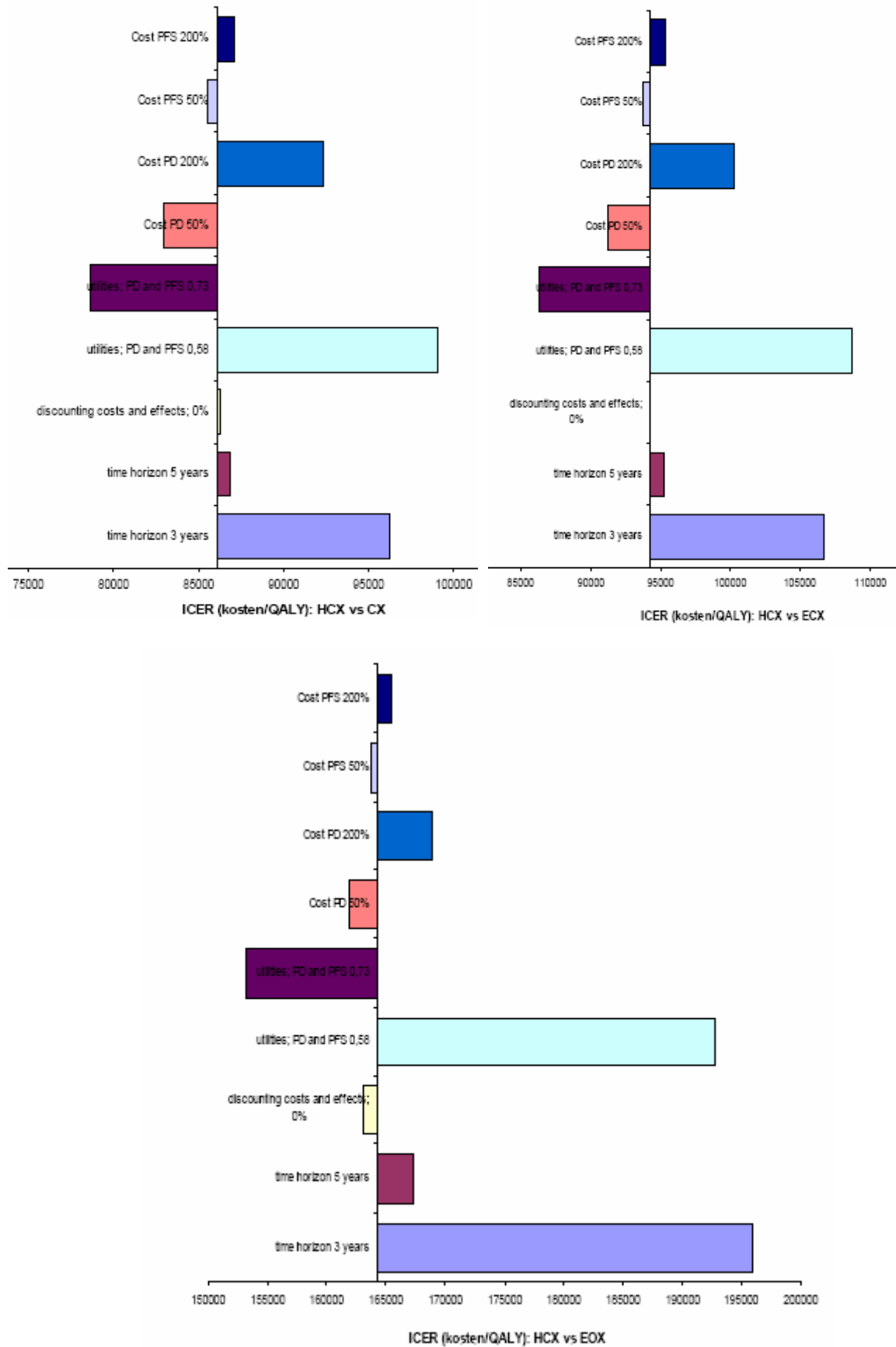
Behandeling	Totale kosten	QALYs gewonnen	Incrementele kosten/QALY gewonnen*	LYG	Incrementele kosten/LYG*
trastuzumab/capecitabine/cisplatin	€40.536,68	1,011		1,537	
capecitabine/cisplatin	€17.762,35	0,746	€ 86.083,35	1,140	€ 57.418,45
epirubicine/capecitabine/oxaplatin	€20.043,74	0,886	€ 164.261,72	1,353	€ 111.839,36
epirubicine/capecitabine/cisplatin	€18.486,51	0,777	€ 94.265,55	1,187	€ 63.026,81

* voor de incrementele berekeningen is uitgegaan van de vergelijking van trastuzumab bevattende therapie met de comparator.

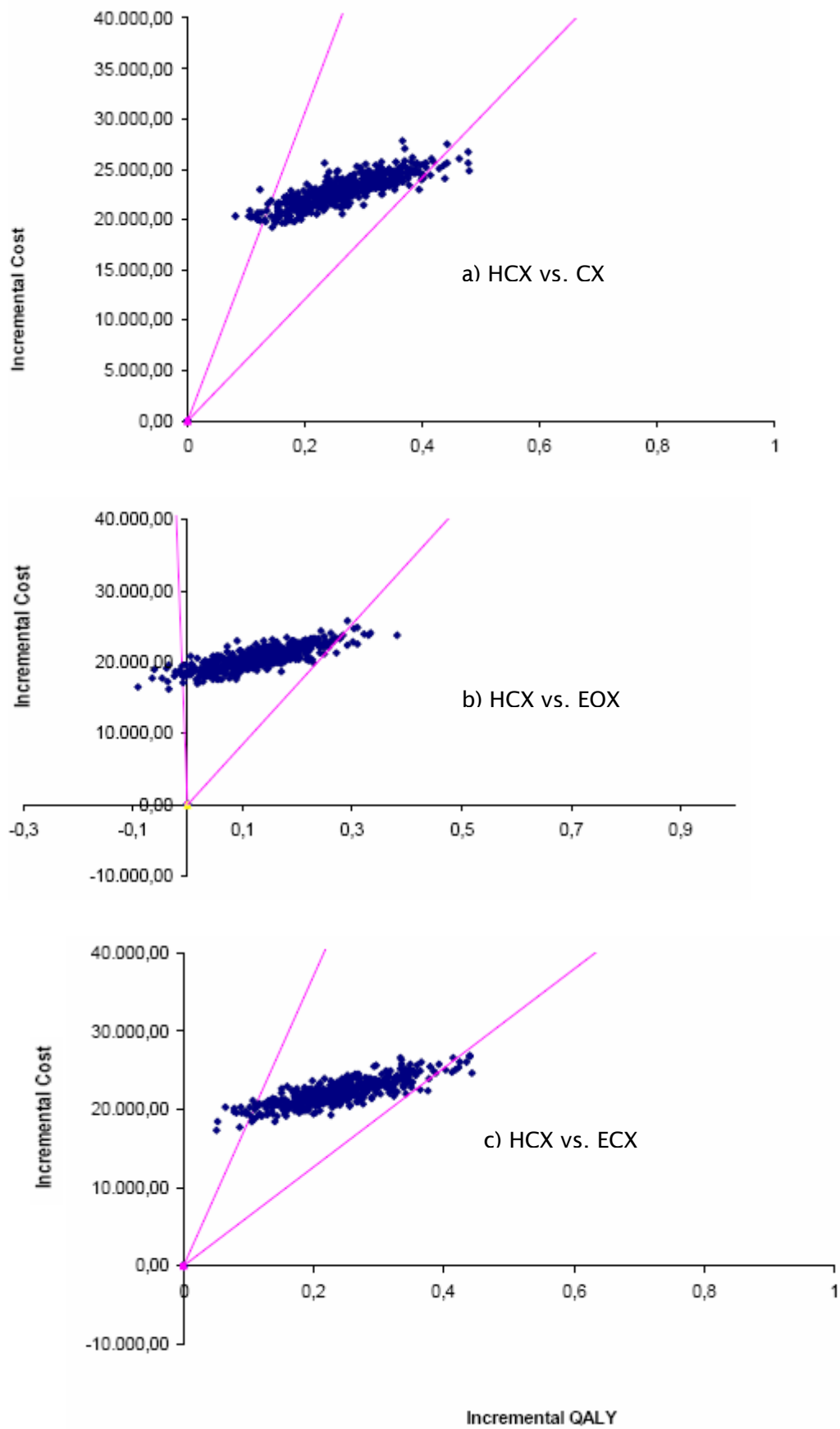
Figuur 2 geeft de uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalysen weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. De ICER blijkt vooral gevoelig te zijn voor de kansverdeling waarmee de progressievrije overleving en de totale overleving gemodelleerd zijn. Daarnaast is de ICER gevoelig voor het al dan niet includeren van spillage in de modellering, de tijdshorizon en de utiliteiten van de verschillende ziektestadia. De kosten gerelateerd aan overige zorg voor patiënten met progressievrije of progressieve ziekte lijken geen grote invloed te hebben op de uitkomst.

Figuur 3 laat de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zien. Uit de grafiek komt naar voren dat er voornamelijk onzekerheid is over de effecten in QALY's. Er is weinig onzekerheid rondom de incrementele kosten van de behandelingen.

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie uitgewerkt.



Figuur 2: Uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalysen



Figuur 3: Resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager geeft aan in samenwerking met de beroepsgroep een patiëntenregistratie van HER2 geteste patiënten op te zetten. De aanvrager geeft aan ziekenhuizen in de IKC regio's IKA, IKR, IKNO, IKL en IKMN te zullen benaderen voor het onderzoek. De aanvrager verwacht per jaar ca. 140 patiënten met hoge HER2 overexpressie te kunnen includeren. Na verwachting kunnen gedurende 2,5 jaar data verzameld worden. Bij voorkeur zullen gegevens gebruikt worden van patiënten waarbij een follow-up van minimaal 0,5 jaar mogelijk is.

5.1 *Patiëntenpopulatie*

De aanvrager geeft aan een patiëntenregistratie op te zullen zetten waarin patiënten opgenomen worden die getest zijn op HER2 overexpressie. Hierbij worden drie groepen patiënten geïnccludeerd:

- HER2 positieve patiënten die behandeld worden met trastuzumab
- HER2 positieve patiënten die niet behandeld worden met trastuzumab
- HER2 negatieve patiënten, die niet behandeld zullen worden met trastuzumab.

Voor de HER2 positieve patiënten zal tevens een onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met hoge en lage HER2 overexpressie. De aanvrager verwacht dat m.n. de groep HER2 positieve patiënten die niet behandeld worden met trastuzumab mogelijk te klein zal zijn om bruikbaar te zijn als controle groep. Daarom is de groep HER2 negatieve patiënten geïnccludeerd als alternatieve controlegroep. Een mogelijke beperking van het onderzoek is dat HER2 negatieve patiënten mogelijk niet goed vergelijkbaar zijn met HER2 positieve patiënten omdat HER2 overexpressie vermoedelijk invloed heeft op het verloop van de ziekte.

5.2. *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager verwacht op basis van de mening van een expert panel dat patiënten in de controle groep behandeld zullen worden met EOX (epirubicine/oxaliplatin/capecitabine) of ECC (epirubicine/cisplatin/capecitabine). De aanvrager verwacht dat beide behandelingen ongeveer evenveel gebruikt zullen worden, en beschouwd beide behandelingen als vergelijkende behandelingen voor trastuzumab.

5.3. *Gegevens uitkomstenonderzoek*

De aanvrager geeft aan dat in de patiëntenregistratie gedurende ca. 2,5 jaar de volgende gegevens verzameld zullen worden:

- demografische kenmerken van de patiënten
- diagnose
- gebruikte procedures voor diagnose en behandeling
- (aard van) de voorgaande behandelingen
- behandeling, behandelduur, gebruikte dosering en aantal kuren
- co-medicatie
- bijwerkingen
- redenen voor stoppen / aanpassen van de behandeling
- EQ-5D utiliteiten
- algehele behandelkosten (medicatie, toedieningskosten)
- poliklinische en ziekenhuisbezoeken
- behandelprocedures

Voor de bovengenoemde gegevens heeft de aanvrager een case report form toegevoegd aan het dossier.

De aanvrager geeft aan gegevens over klinische uitkomsten PFS, OS, complete respons, gedeeltelijke respons en toxiciteit uit de klinische studies te willen gebruiken, evt aangevuld met gegevens uit het uitkomstenonderzoek.

Utiliteiten

De aanvrager geeft aan voornemens te zijn gegevens over kwaliteit van leven te verzamelen m.b.v. de EQ-5D.

Indirecte niet medische kosten

De aanvrager geeft aan dat geen gegevens over kosten door ziekteverzuim en productieverlies verzameld zullen worden omdat het niet gebruikelijk is dat patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom nog deelnemen aan het arbeidsproces.

5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab zal berekend worden met behulp van in de doelmatigheidsindicatie beschreven Markov model.

Hiervoor worden gegevens uit de volgende bronnen gebruikt:

- Behandelalgoritme zoals gebleken uit het patiëntenregistratie
- Kosten: Zorgconsumptie zoals geobserveerd in het patiëntenregistratie gecombineerd met eenheidskosten uit de NZa tarieflijst, de handleiding kostenonderzoek, geneesmiddelenkosten uit de Z-index,
- Effectiviteit: data uit klinische studies gecombineerd met gegevens uit het patiëntenregistratie.
- Kwaliteit van leven: Gegevens uit ToGA-onderzoek en uit de literatuur

5.5. De doelmatige toepassing in de dagelijkse praktijk

Op basis van de resultaten uit het patiëntenregistratie kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van trastuzumab in de dagelijkse praktijk.

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

- Het is onduidelijk in hoeverre er ook gegevens over patiënten met hoge HER2+ expressie die met de vergelijkende behandeling worden behandeld worden verzameld. Indien deze gegevens niet prospectief kunnen worden verzameld is een retrospectieve analyse een mogelijke oplossing.
- In het Case Report Form dient de uitslag van immunohistochemie en FISH/SISH testen opgenomen te worden en niet alleen de indeling in hoge/ lage HER2 overexpressie.
- De CFH wijst er uitdrukkelijk op dat op t=4 voldoende bruikbare gegevens voor de kwaliteit van leven van de patiënten beschikbaar moeten zijn om een betrouwbare uitspraak over de kosten per QALY te doen. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met progressieve ziekte.

6. Uitvoerbaarheid

Trastuzumab is alleen bewezen effectief bij patiënten met HER2 overexpressie, en kan daarom alleen toegepast worden bij patiënten die hiervoor positief getest zijn. De aanvrager geeft aan dat testen m.b.v. immunohistochemie in de meeste centra mogelijk is, maar dat een eventuele bevestigende test m.b.v. FISH/CISH/SISH alleen in grotere centra verricht kan worden. Daarnaast is het nodig dat pathologen getraind worden in het beoordelen van de testen voor maagcarcinoom. De aanvrager wijst ook op mogelijke problemen wat betreft de vergelijkbaarheid van de behandelgroepen, selectiebias, en confounding.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat, ondanks de relevante problemen met het opzetten van een patiëntenregistratie voor deze patiëntengroep, een uitkomstonderzoek m.b.v. een patiëntenregistratie mogelijk is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Financiering en samenwerking van verschillende partijen
- Daadwerkelijke start dataverzameling
- Deelname van voldoende behandelcentra en de nauwgezetheid van dataverzameling binnen deze centra
- Het aantal patiënten dat in de praktijk wordt behandeld
- Selectiebias bij de keuze van behandeling waardoor onvergelijkbaarheid in de behandelgroepen ontstaat
- Confounding en informatiebias bij vergelijking van prospectief verzamelde gegevens en andere bronnen
- Dynamiek in klinisch handelen door introductie van nieuwe behandelingen, wijzigingen in richtlijnen of financiering van de behandeling
- Totaal aantal relevante gegevens dat verzameld wordt
- HER2 testen (en beoordeling) in de praktijk en het aantal patiënten dat uiteindelijk trastuzumab krijgt

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat in de loop van 2010 de data uit de ToGA-studie beschikbaar worden. De resultaten van deze studie zijn inmiddels gepubliceerd ⁷.

9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor trastuzumab voldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is voldoende uitgewerkt. Met betrekking tot het uitkomstenonderzoeken zijn er nog wel een drietal punten van aandacht:

- Het is onduidelijk in hoeverre er ook gegevens over patiënten met hoge HER2+ expressie die met de vergelijkende behandeling worden behandeld worden verzameld. Indien deze gegevens niet prospectief kunnen worden verzameld is een retrospectieve analyse een mogelijke oplossing.
- In het Case Report Form dient de uitslag van immunohistochemie en FISH/SISH testen opgenomen te worden en niet alleen de indeling in hoge/ lage HER2 overexpressie.
- Op t=4 dienen voldoende bruikbare gegevens over de kwaliteit van leven van patiënten met progressieve ziekte beschikbaar te zijn om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de kosten per QALY.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 20 december 2010.

10. Literatuur

1. *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 2006;*
2. *Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 2006;06/241:*
3. *Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000;*
4. *Yun J, Lee J, Park SH, et al. A randomised phase II study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) or cisplatin and capecitabine (CX) in advanced gastric cancer. Eur J Cancer 2010;46:885-91.*
5. *Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46.*
6. *European Medicines Agency. EPAR trastuzumab, Rev. 12 01/03/10 . Londen: CHMP/EMA, 2010. <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/h.htm>. 2010;*
7. *Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-97.*
8. *Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007;25:3210-6.*
9. *Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. Ann Oncol 1995;6:267-74.*
10. *Paz-Ares L, Garcia dM, X, Grande E, et al. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. Clin Transl Oncol 2008;10:831-9.*
11. *Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: the example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. Eur J Cancer 2008;44:972-7.*
12. *Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. Med Care 2000;38:583-637.*
13. *Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, et al. Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing Helicobacter pylori screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. J Am Coll Radiol 2009;6:317-23.*

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **trastuzumab (Herceptin®)**

Aanvraag: 1A

Besproken op: 25 oktober 2010 en 20 december 2010

25 oktober 2010

Agendapunt 10

Trastuzumab (Herceptin®) CFH 76/2051

Inleiding

De conclusie van het FT-rapport is dat behandeling van patiënten met HER2-positief (IHC 2+/FISH+ of IHC3+) gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang, die niet eerder behandeld zijn voor hun gemetastaseerde ziekte, trastuzumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de in Nederland gebruikelijke combinatiechemotherapie epirubicine/cisplatine/ fluoropyrimidine.

De doelmatigheidsindicatie is op de volgende punten als onvoldoende beoordeeld:

- De vergelijkende behandeling in de doelmatigheidsindicatie klopt niet (TFC vs FC in plaats van TFC vs EFC).
- De utiliteiten zijn gedeeltelijk gebaseerd op expert opinie.
- De bronnen voor de gehanteerde kosten zijn onduidelijk en de kosten voor HER2 testen zijn niet meegenomen.
- De uitkomsten van de gevoeligheidsanalyse met betrekking tot de kosten zijn niet plausibel.

Ten behoeve van het uitkomstenonderzoek is de aanvrager niet van plan een patiëntenregistratie op te zetten, maar wil het uitkomstenonderzoek doen met behulp van statusonderzoek, waarbij geen onderscheid gemaakt wordt tussen HER2+ met hoge of lage HER2 overexpressie. Daarnaast is de aanvrager van plan om HER2 negatieve patiënten als controle groep te gebruiken, terwijl niet duidelijk is of deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar zijn. Verder is niet duidelijk welke centra zullen deelnemen aan het uitkomstenonderzoek. De aanvrager is niet van plan gegevens over kwaliteit van leven te verzamelen.

Het oordeel van het secretariaat is dat de vraagstelling doelmatigheid onvoldoende is uitgewerkt.

Discussie

De Commissie deelt de kritiekpunten van het secretariaat.

Gesproken wordt over het feit dat bij de vergelijkende behandeling bij de therapeutische meerwaarde de vergelijking met een ander middel is gedaan dan bij het doelmatigheidsonderzoek. Dit komt doordat de aanvrager zelf een klinische studie, de ToGA-studie, heeft uitgevoerd waarbij alleen vergeleken is met de controle arm FC. Op basis hiervan heeft de aanvrager het model gebouwd. Het secretariaat licht toe dat de aanvrager van plan is om in het uitkomstenonderzoek wel epirubicine in de vergelijking mee te nemen. In de doelmatigheidsindicatie, T=0 model, is dit niet gebeurd.

De aanvrager is van plan onderzoek te doen op basis van de patiënt statussen. Het secretariaat heeft dit als ontoereikend beoordeeld. Op de vraag van de Commissie welke gegevens hierbij gemist worden geeft het secretariaat aan dat dit geen prospectiefonderzoek is waarbij een onderzoeksopzet wordt gedefinieerd en vanaf het begin een voor het onderzoek geïdentificeerde groep personen wordt opgevolgd met betrekking tot het verloop van de ziekte. Zaken als kwaliteit van leven en kosten zijn in de statussen niet terug te vinden en moeten additioneel erbij gezocht en toegevoegd worden.

In de paragraaf over de incrementele kosteneffectiviteit op T=0 staat dat de aanvrager geen value of informatie (VOI) heeft uitgevoerd. De Commissie geeft aan dat het niet gebruikelijk is dat dit wordt uitgevoerd. Het secretariaat licht toe dat zij dit expliciet hebben opgenomen omdat de aanvrager heeft aangegeven het niet belangrijk te vinden om extra onderzoek naar de utiliteiten te doen. Door een VOI had de aanvrager inzichtelijk kunnen maken of onderzoek naar utiliteiten nodig is of niet. De Commissie

stelt voor dat dit, het ontbreken van utiliteiten en het voorstel van het secretariaat om een VOI uit te voeren, expliciet aan elkaar gekoppeld worden.

De Commissie onderschrijft het oordeel van het secretariaat dat de gegevens over kwaliteit van leven wel door de aanvrager verzameld moeten worden.

Bij de kostenprognose zijn de geprognosticeerde kosten € 3,75 miljoen per jaar. De kostenprognose is grotendeels gebaseerd op gegevens die aangeleverd zijn door de aanvrager. Voor een aantal gegevens kon de validiteit niet nagegaan worden, omdat de gegevens niet openbaar toegankelijk waren via IKCnet.nl. De Commissie deelt de mening van het secretariaat dat de aanvrager deze gegevens beschikbaar moet stellen zodat gecontroleerd kan worden of deze valide zijn.

Besluit

Het secretariaat zal de aanvullende gegevens en de aanvullende vragen aan de aanvrager voorleggen. Het dossier komt terug op de agenda van de CFH.

20 december 2010

Agendapunt 8

Trastuzumab (Herceptin®;BDG) CFH 165/6

Inleiding

FT-rapport

Op basis van de behandeling van het FT-rapport in de vorige CFH-vergadering en de reactie van de aanvrager en de veldpartijen zijn er enkele kleine wijzigingen in het rapport doorgevoerd.

Kostenprognose

De aanvrager heeft de ontbrekende gegevens aangeleverd. Uitgaande van 194 – 224 patiënten per jaar bedragen de geprognosticeerde kosten circa € 3,3 – 3,8 miljoen per jaar. Trastuzumab komt hiermee in aanmerking voor voorlopige opname op de beleidsregel Dure geneesmiddelen.

Vraagstelling doelmatigheidstoets

De aanvrager heeft de vraagstelling doelmatigheid aangepast naar aanleiding van de opmerkingen van de CFH. De indirecte vergelijking met EFC is toegevoegd aan de analyse en de informatie over de methode van meting en waardering van de utiliteiten is aangeleverd.

Uitkomstenonderzoek

Naar aanleiding van de vragen van de CFH heeft de aanvrager aangegeven toch een patiëntenregistratie op te zullen zetten.

De aanvrager heeft het Case-report form aangepast zodat HER-2 status nu wel meegenomen wordt, echter worden niet de testresultaten genomen, maar alleen de uitkomst “hoge” of “lage” HER2-overexpressie.

Naar aanleiding van de opmerkingen van de CFH geeft de aanvrager aan nu toch gegevens over de kwaliteit van leven te zullen verzamelen.

De vraag die aan de Commissie wordt voorgelegd is of zij van mening is of de vraagstelling doelmatigheid met de voorgenomen aanpassingen voldoende is uitgewerkt.

Discussie

FT-rapport

In het CFH-advies wordt aangepast “in verband met cardiotoxiciteit” in “in verband met de ontwikkeling van ernstige cardiotoxiciteit”.

Bij de eindconclusie therapeutische waarde staat dat het verschil in overlevingsduur met name wordt gezien in de subgroep van IHC 3+ en ICH 2+ / FISH. Omdat dit alleen bij deze subgroep is, wordt “met name” gewijzigd in “uitsluitend”. Tevens wordt het woord “aanzienlijk” in deze zin weggelaten omdat het om een paar maanden (2,7 maanden) gaat.

In het verlengde hiervan wordt in het CFH-advies in het zinsdeel “vooral bij de groep met overexpressie van het HER2” het woord “vooral” gewijzigd in “uitsluitend”.

Kostenprognose

Het aantal patiënten is gebaseerd op de gegevens van de registratie van de integrale kankercentra op IKCnet.nl.

Vraagstelling doelmatigheidstoets

Docnr.:2011007169

Zaaknr.:27087369

De Commissie vindt de vraagstelling doelmatigheidstoets voldoende uitgewerkt, omdat de aanvrager voldoende is ingegaan op vragen en opmerkingen die de CFH had na een eerste behandeling over de vraagstelling doelmatigheidstoets. Wel staat de Commissie kritisch tegenover het feit of en op welke wijze de aanvrager de voorgenomen aanpassingen gaat uitwerken. Het plan dat de fabrikant heeft voorgelegd, is weinig uitgewerkt en bevat nog veel onduidelijkheden. Op T=4 moet blijken of de uitwerking goed is uitgevoerd. De kosten per QALY zijn hoog, dit is volgens de Commissie nog een extra reden om de aanvrager de studie en data goed te laten onderbouwen. Het secretariaat zoekt uit op welke wijze het getal van vijf dagen in de paragraaf over de kosten tot stand is gekomen. In deze paragraaf staat dat de kosten van behandeling tijdens de progressievrije periode zijn gebaseerd op de aannahme dat patiënten tijdens de progressie en progressievrije periode eens per maand een specialist opzoeken en patiënten tijdens progressie vijf dagen per maand opgenomen worden in een ziekenhuis.

Brieven

In de antwoordbrief aan de fabrikant staat "Daarnaast was een aanvullende vergelijking met combinatieschema's met irinotecan of docetaxel eventueel mogelijk geweest". De Commissie geeft aan dat het niet gebruikelijk is om irinotecan te geven. Het secretariaat zoekt dit uit.

Besluit

De rapporten worden volgens de discussie aangepast. De vraagstelling doelmatigheidstoets vindt de Commissie voldoende uitgewerkt, waarbij wel aan de aanvrager wordt aangegeven dat het onderzoek op T=4 voldoende moet zijn uitgewerkt om een juiste conclusie te kunnen trekken over de doelmatigheid.