

# verslag

105  
Adviescommissie Pakket (ACP)

**Datum**

9 december 2022

**Onze referentie**

2022050804

---

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	9 december 2022, 10.45 uur
Vergaderplaats	vergaderzaal Venus
Aanwezig	Romke van der Veen Carla Hollak Cor Oosterwijk Jan van Busschbach Jos Schols Marcel Verweij Marcel Canoy Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	Hans Gelderblom Carina Hilders

---

## 1 Opening en mededelingen

5 De voorzitter heet iedereen welkom. Carina Hilders en Hans Gelderblom zijn verhinderd. Door technische problemen ten gevolge van onderhoudswerkzaamheden is het helaas niet mogelijk gebleken om online aansluiten bij de vergadering mogelijk te maken. Ook de verwarming blijkt het niet te doen. Excuses hiervoor.

10 Er zijn twee verzoeken ontvangen om in te spreken:

- de patiëntenorganisaties Borstkanker Vereniging Nederland en Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties
- fabrikanten AstraZeneca en Daiichi Sankyo.

15 Er is geen sprake van conflicterende belangen bij de leden van de commissie.

## 2 Verslag van de vergadering van 22 augustus 2022 (104)(ACP 105-2)

20 Het verslag wordt ongewijzigd vastgesteld.

## 3 Stukken ter kennisneming (ACP 105-3)

Er zijn geen vragen over de stukken ter kennisneming.

25 **4 Sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij  
borstkanker (ACP 105-4)**

Een medewerker houdt een inleidende presentatie (bijlage 1).

De commissie heeft de volgende vragen gesteld:

- 30 • Wanneer wordt de behandeling gestaakt? Er wordt doorbehandeld tot aan progressie. Hoe beter de therapie werkt, hoe langer er behandeld wordt.
- Is er sprake van nieuwe of ernstige bijwerkingen? Doordat het werkingsmechanisme iets anders werkt, het middel dringt dieper in de cel door, zijn de bijwerkingen iets ernstiger dan in de standaardarm. Welke impact dat heeft op de kwaliteit van leven is nog onbekend.
- 35 • Waarom is de kwaliteit van leven nog niet beschikbaar? Bij de interim-analyse is enkel gekeken naar progressievrije overleving en algehele overleving. Bij de uiteindelijke analyse zal ook de kwaliteit van leven data geanalyseerd worden.
- Zijn de 313.000 euro additionele kosten of zijn dat de kosten van de  
40 behandeling? Het betreft de totale geneesmiddelenkosten van de behandeling met trastuzumab-deruxtecan.
- Bedragen de kosten van de totale behandeling van een gemiddelde patiënt (alle behandellijnen tezamen) ongeveer een half miljoen? Ja dat klopt.
- Klopt het dat de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling niet bekend  
45 is? Ja dat klopt. De kosteneffectiviteit van trastuzumab-emtansine is wel in een andere behandellijn bepaald, maar niet voor deze behandellijn. Het lid reageert dat dat een extra onzekerheid is voor wat betreft de kosteneffectiviteit.
- Hoeveel patiënten hebben tijdens de studie de behandeling gestaakt  
50 vanwege bijwerkingen? Het antwoord is dat 13,6% in de trastuzumab-deruxtecan-arm is gestaakt met de behandeling en 7,3% van patiënten in de standaardarm.

55 Er zijn geen verdere vragen. Tootje Boutkan en Pauline Evers worden uitgenodigd om in te spreken namens de patiënten. Zij geven aan geen conflicterende belangen te hebben. De inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 2. De commissie heeft de volgende vragen gesteld.

- Is het 'named patient program' hetzelfde als compassionate use? Het  
antwoord is bevestigend.
- 60 • De inspreekster heeft aangegeven dat voor haar de bijwerkingen draaglijk waren. Heeft zij wellicht met lotgenoten gesproken waarbij dat anders was? Nee, zij kent geen lotgenoten die met trastuzumab-deruxtecan zijn behandeld.
- Een lid dankt de inspreekster voor haar indrukwekkende verhaal. De  
65 inspreekster gaf aan dat er wellicht mogelijke nieuwe behandelopties zijn. Het lid vraagt welke behandelopties te verwachten zijn. De inspreekster antwoordt dat ze daarmee reeds bestaande behandelopties in de 3<sup>e</sup> behandellijn bedoelde.
- De inspreekster stelde de vraag of zij het nog waard was om in te investeren  
70 of dat ze te duur werd. De commissie licht toe dat de commissie iedereen zijn behandeling gunt, maar dat een euro maar één keer uitgegeven kan worden. De commissie spreekt daarom ook nooit over individuen, maar over de groep, anders lijkt het alsof de commissie een individuele patiënt zijn of haar behandeling niet zou gunnen. De voorzitter vult aan dat voor de  
75 commissie alle mensen gelijkwaardig zijn en de commissie niet gaat over de waarde van een individu.

80 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter bedankt de inspreeksters voor hun inbreng. De voorzitter nodigt Ad Antonisse en Martijn Bax uit om in te spreken. Er is geen sprake van conflicterende belangen, anders dan dat zij werkzaam zijn voor de fabrikant. De inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 3.

De commissie heeft de volgende vragen gesteld:

- 85 • Zijn de interstitiële longziekten reversibel? Ja, die zijn goed behandelbaar. Daarna is het mogelijk voor patiënten om de behandeling met trastuzumab-deruxtecan weer op te starten.
- 90 • Een lid geeft aan het een mooi effectief product te vinden, al dan niet ontwikkeld door de academie. Het lid vraagt hoe de studie verder verloopt? Een cross-over studie? De inspreker antwoordt dat er in 20% van de patiënten sprake is van cross-over.
- 95 • Zijn de combinaties met trastuzumab allen van dezelfde fabrikant? Nee, dat is niet het geval. De inspreker geeft aan dat ze blijven zoeken naar nieuwe behandelmethodes die nog effectiever zijn. Er wordt bijvoorbeeld gekeken naar een ander antilichaam.
- 100 • Er komen veel indicatie-uitbreidingen aan. De inspreker bevestigt dat, maar nuanceert de impact daarvan. De praktijk leert dat resultaten van de lopende studies afgewacht moeten worden. Het komt regelmatig voor dat de verwachting is dat het ook werkt bij andere indicaties, maar dat de resultaten anders laten zien.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter bedankt de insprekers en opent de gedachtevorming met een samenvatting van de belangrijkste punten:

- 105 • Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de onderzochte subgroep van patiënten. Deze conclusie is gebaseerd op een interim-analyse op basis van progressievrije overleving. De effecten die gevonden worden op progressievrije overleving zijn veelbelovend. Echter, de data over algehele overleving zijn nog niet bekend en daardoor onzeker. Ook kwaliteit van leven data ontbreken nog.
- 110 • Niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker betreft een ernstige ziekte met een hoge ziektelast, waarbij, indien aan een aantal voorwaarden wordt voldaan, een bedrag van maximaal 80.000 euro per QALY het uitgangspunt zou kunnen zijn van de discussie. Op basis van deze maximale waarde is er sprake van een ongunstige kosteneffectiviteit. Daarbij komt dat deze kosteneffectiviteit onzeker is, doordat de algehele overleving nog onzeker is en
- 115 ook de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling waarmee wordt vergeleken onbekend is.
- Het is de verwachting dat er op de termijn indicatie-uitbreidingen zullen komen voor trastuzumab-deruxtecan.
- Vanwege de onzekerheden en het feit dat data over algehele overleving in de komende jaren gepubliceerd zullen worden, acht de Wetenschappelijk Adviesraad dit een geschikt dossier voor cyclisch pakketbeheer.
- 120

Tijdens de gedachtevorming zijn de volgende punten meegewogen:

- 125 • De commissie is het erover eens dat de resultaten van de interim-analyse veelbelovend zijn, maar dat er ook sprake is van meerdere onzekerheden met betrekking tot algehele overleving, kwaliteit van leven en de kosteneffectiviteit. Daarom onderschrijft de commissie de suggestie van de WAR in dit geval cyclisch pakketbeheer toe te passen en te zijner tijd een

- herbeoordeling te doen.
- 130 • De onzekerheden moeten ook in een breder kader worden gezien. Welke impact heeft dit middel? Hoe effectiever, hoe langer mensen doorbehandeld moeten worden, hoe hoger de kosten zullen zijn. Dat geldt ook voor toekomstige indicatie-uitbreidingen. De behandelkosten blijven mogelijk groeien, en daarmee ook de macrokosten. Daarbij komt dat het weliswaar om ernstige ziektes gaat, maar niet om zeldzame aandoeningen. Hoe zorg je ervoor dat de macrokosten beheersbaar blijven?
- 135 • Een lid licht toe dat de waarde van 80.000 euro per QALY alleen van toepassing is, als aan een aantal voorwaarden is voldaan, waaronder:
- 140 \* er is geen sprake van onzekerheid over de effectiviteit;  
\* er is geen sprake van onzekerheid over de kosteneffectiviteit;  
\* de budgetimpact is beperkt;  
\* er is sprake van een doorbraak in de behandeling voor een ernstige aandoening waarvoor op dit moment geen behandeling beschikbaar is;  
\* indicatie-uitbreidingen zijn niet te verwachten, waardoor de fabrikant met de betreffende indicatie zijn investeringen moet terugverdienen.
- 145 \* de fabrikant heeft aantoonbaar aanzienlijke R&D uitgaven gemaakt;  
\* het middel zou anders niet op de markt zijn gekomen;  
In dit geval wordt niet aan deze voorwaarden voldaan.
- 150 • In geval van onzekerheid over de (kosten)effectiviteit is het niet logisch dat de maatschappij (geheel) opdraait voor de risico's. Deze risico's zouden grotendeels bij de fabrikant moeten liggen.
- 155 • Op de vraag of er sprake is van gelijkheid over wie in aanmerking komt voor compassionate use, blijkt dat er in theorie gelijke toegang is, maar dat de praktijk anders leert. Als de data EMA de data voldoende matuur vindt, zal de EMA het middel toelaten tot de markt. Vaak worden compassionate use programma's nog gedurende de nationale beoordeling voortgezet. Stel dat Nederland ervoor kiest de OS data af te wachten voor opname in de basisverzekering, is het niet de verwachting dat de fabrikant in de tussentijd het compassionate use programma zal voortzetten. Aangezien de commissie niet over de effectiviteit twijfelt, lijkt enige mate van vergoeding aangewezen, maar alleen voor een aanzienlijk lager bedrag.
- 160 • De commissie concludeert dat de referentiewaarde in dit geval niet van toepassing is, en dus geen aanknopingspunten biedt om een kortingspercentage te noemen voor prijsonderhandeling om te komen tot een maatschappelijk verantwoorde prijs. Na enige discussie komt de commissie tot het advies om het middel tijdelijk toe te laten tot de basisverzekering voor de prijs die geldt voor de standaardbehandeling. Op het moment dat data over algehele overleving en kwaliteit van leven beschikbaar zijn, zou het Zorginstituut in het kader van cyclisch pakketbeheer, het middel op dat moment opnieuw moeten beoordelen, waarbij de prijs ook kan worden heroverwogen. In dat geval zou de kosteneffectiviteit dan ook opnieuw in kaart moeten worden gebracht. Daarvoor is het van belang dat ook de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling, die op dit moment onbekend is, inzichtelijk wordt gemaakt. Ook dient meegenomen te worden dat er inmiddels biosimilars op de markt zijn voor trastuzumab. De commissie zal zich dan er ook over buigen of aan de voorwaarden voor de 80.000 euro per QALY is voldaan. Een lid reageert dat dat waarschijnlijk niet het geval is.
- 175 • Omdat de commissie nog niet eerder heeft geadviseerd om tijdelijk een lagere prijs te vergoeden in het kader van cyclisch pakketbeheer, geeft de
- 180

185 commissie het Zorginstituut mee om na te denken over of een prijsverhoging met terugwerkende kracht is aangewezen op het moment dat de onzekerheden zijn weggenomen. Dit lijkt de commissie uitlegbaar, want hoe beter het middel werkt, hoe langer het duurt voordat data over algehele overleving beschikbaar komen en een eventueel hogere prijs kan gelden. De vraag is of dat uitstel rechtvaardig is. De commissie geeft in overweging om te kijken welke andere vergoedingsalternatieven in andere landen worden toegepast.

190 De voorzitter vat op basis van de gedachtevorming het advies als volgt samen:  
De commissie komt alles afwegende tot het advies om trastuzumab-deruxtecan gezien de onzekerheden tijdelijk toe te laten tot de basisverzekering voor een prijs die niet hoger is dan die van de standaardbehandeling trastuzumab-  
195 emtansine. De commissie adviseert het Zorginstituut om, in het kader van cyclisch pakketbeheer, op het moment dat data over algehele overleving en kwaliteit van leven beschikbaar zijn, een herbeoordeling te doen. Hierbij is het van belang dat de genoemde onzekerheden over de kosteneffectiviteit van zowel trastuzumab-deruxtecan als de standaardbehandeling worden weggenomen.  
200 Omdat de commissie nog niet eerder heeft geadviseerd om tijdelijk een lagere prijs te vergoeden in het kader van cyclisch pakketbeheer, geeft de commissie het Zorginstituut mee om na te denken over of een prijsverhoging met terugwerkende kracht is aangewezen op het moment dat de onzekerheden zijn weggenomen.

205 De overige leden kunnen zich vinden in deze samenvatting van het advies. Een lid vult nog aan dat dergelijke middelen voor indicaties die niet zeldzaam zijn en waarbij mogelijk langdurig doorbehandelen nodig is, impact hebben op de zorgkosten in den brede en daarmee op verdringing van andere zorg. Een ander lid vult aan dat de budgetimpact van ruim 100 miljoen, dat is dus 0,1 miljard, maakt dat er een zorgvuldige afweging moet worden gemaakt. Voor dit bedrag  
210 kun je ook 2000 verpleegkundigen een jaar lang betalen. Het lid voegt ook nog toe dat de farmaco-economische analyse die er nu ligt methodologisch van voldoende kwaliteit is, maar dat het de vraag van de commissie niet volledig beantwoordt omdat de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling onbekend is. Een ander lid acht het van belang dat gezien de bijwerkingen de patiënt goede  
215 voorlichting ontvangt om tot een weloverwogen beslissing te komen. Dat is waarschijnlijk vanzelfsprekend, maar het lid wil het toch even benoemen. De voorzitter sluit het agendapunt en dankt nogmaals de sprekers.

## **5 Rondvraag en sluiting**

220 Er zijn geen vragen voor de rondvraag. De voorzitter sluit de vergadering en wenst een ieder fijne feestdagen toe.

# BIjlage 1 bij verslag ACP 105 dd 9 december 2022

Zorginstituut Nederland

## Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®)

Sluisceneesmiddel

Kenneth Watson  
Amarens Geuzinge  
Philip Klein  
Matthias Calamia

| Van goede zorg verzekerd |

### Te bespreken indicatie

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij behandeling van patiënten met

- niet-reseceerbare of gemetastaseerde
- HER2 positieve borstkanker
- die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.

Registratiehouder vraagt vergoeding voor deze indicatie.

### Ziektebeeld

Borstkanker (mammacarcinoom)

- Gevorderd stadium:
  - III: Niet reseceerbaar: doorsnede > 5 cm of ingroei in thoraxwand of huid.
  - IV: gemetastaseerd
  - → worden palliatief behandeld
  - → 10-jaaroverleving voor stadium III en IV respectievelijk 58% en 7%.
  - → gemiddelde overleving gemetastaseerde borstkanker: 2-3 jaar
- HER2+:
  - Humaan epidermale groeifactor receptor-2 (HER2): betrokken bij groei en deling
  - HER2+ carcinomen: over-expressie van HER2 → overmaat van HER2-receptoren
- Incidentie stadium III/IV HER2+: 422 diagnoses per jaar in Nederland

Using its antibody part, **Enhertu** binds to HER2 on the surface of a cancer cell... ..and enters the cell.

Inside the cell, the **chemotherapy drug DM1** gets released and travels to the **nucleus** of the cell, where it leads to **DNA damage** and results in **cell death**.

when the **cancer cell dies**, the **chemotherapy drug DM1** may be freed, going on to kill neighboring cancer cells

### HER2 EXPRESSION IN BC

~15% HER2-positive

~85% HER2-negative (IHC 0, IHC 1+, or IHC 2+/ISH-)

~40% IHC 0

**Huidige indicatie**

**~60%** of patients with HER2-negative BC have low levels of HER2 expression (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-)<sup>1</sup>

**Indicatie-uitbreiding?** (DB04-studie)

### Behandelalgoritme

**Richtlijn Borstkanker van het NABON (2018)**

- 2<sup>de</sup> lijn:
  - trastuzumab-emtansine
- 3<sup>de</sup> en latere lijnen:
  - trastuzumab + single agent chemotherapie
  - trastuzumab + endocriene behandeling
  - lapatinib + capecitabine

**ESMO-richtlijn**

- 2<sup>de</sup> lijn:
  - **trastuzumab-deruxtecan** en trastuzumab-emtansine
- 3<sup>de</sup> en latere lijnen:
  - tucatinib-capecitabine-trastuzumab
  - trastuzumab-deruxtecan
  - trastuzumab-emtansine

# BIjlage 1 bij verslag ACP 105 dd 9 december 2022

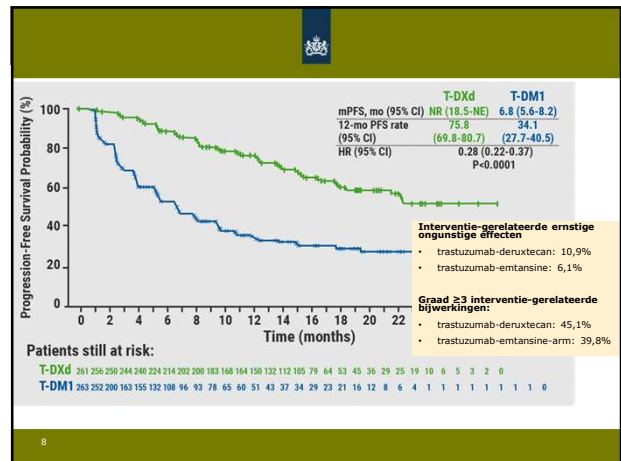
## Effectiviteit trastuzumab-deruxtecan vs. trastuzumab-emtansine

### Uitkomsten interim analyse van DESTINY-Breast03 studie (na 15,5 maanden)

Uitkomstmaat	
OS	HR: 0,55 (0,36-0,86); 0,007 (12,6% vs 20,2% overleden)
PFS	HR: 0,28 (0,22-0,37); <0,001
Mediane PFS standaardarm	6,8 maanden (95% BI: 5.6-8.2)
Mediane PFS trastuzumab-deruxtecan	nog niet bereikt

Gegevens over de kwaliteit van leven ontbreken vooralsnog.

7 OS: algehele overleving; PFS: progressievrije overleving; HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval



## Stand van de wetenschap en praktijk

Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk

Onzekerheden:

- Resultaten berusten op interim analyse op basis van significantie PFS.
- OS: immature data
  - Informatiefractie is nog laag (34%) → mogelijk overschatting
  - Grootte van effect nog niet zeker.
- Kwaliteit van leven vooralsnog onbekend

9

## Volume en kosten

Totaal aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking komt in het 3 <sup>e</sup> jaar na opname	304
Kosten per patiënt per jaar (afgerond)	€313.000
Totale meerkosten in het 3 <sup>e</sup> jaar na opname	€105,9 miljoen

10

## Kosteneffectiviteit

Ziektebelasting	0,87
Referentiewaarde	€80.000
ICER per gewonnen QALY	€167.116
Winst in QALY's	1,46
Gewenste prijsdaling range	45%

- De kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling is onbekend

11

## Overige overwegingen

- Trastuzumab-deruxtecan betreft een nieuwe behandeling, waarbij trastuzumab een reeds bestaand component is, waarvoor meerdere biosimilars op de markt zijn.
- Indicatie-uitbreidingen verwacht.
  - FDA: al goedkeuring gegeven voor
    - HER2-positieve maagkanker
    - HER2-low borstkanker

12

## BIjlage 1 bij verslag ACP 105 dd 9 december 2022



### Conclusie

- Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk in de genoemde indicatie
  - Therapeutische meerwaarde t.o.v. standaardbehandeling
- De meerkosten worden geraamd op €105,9 miljoen
- De ICER wordt geschat op €167.116.
  - Er is echter veel onzekerheid over met name de overall survival, wat veel invloed heeft op de hoogte van de ICER.
  - Een prijsreductie van 45% is nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te komen die als uitgangspunt voor de discussie geldt.



Mijn naam is xxxxx en ik spreek hier in namens de Borstkankervereniging Nederland, BVN. ik ben 55 jaar en ben in 2006 gediagnosticeerd met borstkanker en 1.5 jaar later bleek ik hormoon positieve Her 2 Neu positieve metastasen in mijn lever te hebben. Ik was toen een jonge vrouw met borstkanker, had 2 kinderen van 10 en 7 jaar en dacht ik de kerst niet zou halen. Mijn prognose was somber maar er werd nog iets uit de hoge hoed getoverd dat me tijd gaf nog enige vorm levensverlenging te mogen verwachten en ons met ons gezin voor te bereiden op een naderende dood. In dit tijd was het middel trastuzumab (Herceptin) net in opkomst en in combinatie met chemotherapie een schot in de roos. Met het verstrijken van maanden, kwam er weer enig toekomst perspectief. Maanden werden jaren. En ik zag mijn kinderen opgroeien van schoolkind naar puber naar volwassenen op dit moment. Winst, winst, winst. Want wat heb ik nog veel kunnen bijdragen aan hun ontwikkeling naar zelfstandige individuen .

Het verlies was er ook, want wij en de kinderen moesten opgroeien met alle onzekerheden van dien dat ik leefde met een ongeneeslijke ziekte, die op elk moment kan omslaan en onze levensloop zou verstoren. Maar o, wat heeft 't me veel gebracht dat ik nog jaren kon toevoegen aan mijn leven.

Ik leef dus nu al 15 jaar met gemetastaseerde borstkanker. Ik heb al een aantal behandelingen gehad (chemotherapie, Herceptin, hormonale therapie , immunotherapie). Op de chemo reageerde ik verschillend; enkele behandelingen vond ik erg belastend. Ik was misselijk, werd kaal, had heftige diarree, maar dankzij al deze behandeling leef ik nog steeds. Het was vaak zwaar, maar het gaf me ondanks bijwerkingen ook perspectief. Ik heb inmiddels metastasen in mijn lever, longen, ruggenwervel lymfklier, buikvlies. En ben dus een zogenaamde graad 4 gemetastaseerde patiënt .

U zegt misschien nu wel: hopeloze zaak!

Maar u ziet hier ook een vitale vrouw voor u, die conditioneel nog goed kan functioneren en een grote bijdrage kan leveren aan haar gezin, mantelzorg voor in middels ook met kanker gediagnosticeerde echtgenoot, zorg dragen voor haar moeder, functioneren in sociale context en vrijwilligerswerk, waaronder mijn inzet voor de BVN.

Vorig jaar vertelde mijn oncoloog me dat er verder geen nieuwe therapie beschikbaar was omdat ik alles wat in aanmerking zou kunnen komen in de loop van de jaren gehad heb, of juist NIET gehad had... Ook van een nog reguliere chemotherapie behandeling mocht ik niet veel meer te verwachten.

**Samen** besloten we dat mijn toestand nog steeds zo goed is dat ze me via een named patient programma trastuzumab-deruxtecan voor kon schrijven. Het middel heb ik gebruikt omdat er op dat moment dus geen ander middel meer voor me beschikbaar was.

Ik heb het middel deruxtucan ongeveer 10 maanden gebruikt, aanvankelijk met hele goede resultaten op mijn leverfuncties en op de tumormarker. Ook de CT scan gaf na eerste 3 maanden stabiliteit. Ik voelde me naast wat bijwerkingen ook beter dan ervoor. Ik kon weer functioneren zoals ik zo graag wilde . mijn goede conditie door de behandeling was vooral heel fijn toen ik door stuwung in mijn galblaas een poos moest stoppen met de kuur (dit was

overigens geen bijwerking van de behandeling maar een op zich zelf staand probleem met andere oorzaak). De deruxtucan had al een flinke klap uitgedeeld wat "ruimte" gaf om van die complicatie te herstellen. En na een paar weken kon ik deruxtecan weer hervatten.

Ik ervaarde geen bijwerkingen m.b.t. mijn longen, omdat dit een bekende bijwerking van deruxtecan is werd hier extra op gecontroleerd. Wel had ik langdurig gevoel van unheimische klachten in mijn buik, licht misselijk, continu aanwezig, wat zich niet liet weg jagen door anti-emetica. Ik kon echter wel goed genoeg functioneren in dagelijks activiteiten, zelfzorg, mobiliteit, sportiviteit en sociale activiteiten. Ik ervaarde best wel ongemak maar geen pijn. De zorgen om mijn gevorderde ziekte bleven maar ik had geen andere angsten of toename van depressie.

Na ongeveer 10 maanden behandeling bleek er toch een lichte groei van de levermetastasen en de tumormarker steeg. Dit alles deed de arts en mij besluiten niet langer door te gaan met dit medicijn. Ook omdat er, naast een middel in studie verband, inmiddels toch nog een andere optie beschikbaar kwam.

*Her 2 neu positieve borstkanker (ongeveer 15-20% van alle borstkankers) is een agressieve variant. De nieuwe behandelingen slaan niet bij iedereen goed aan. Het feit dat ik op vele behandelingen wel goed reageerde is te danken aan de wetenschap van nu **en** aan het feit dat mijn tumor mogelijk langzaam groeit. Ik heb in deze jaren veel gehad aan lotgenoten contact. Helaas hadden velen minder geluk dan en mochten zij niet zo lang bij gezin of in het leven blijven. Dit deed mij pijn en ik hoop zo dat nieuwe middelen voor veel mensen iets goeds kunnen bijdragen aan hun toekomst.*

Ik zou als ik weer voor de keuze word gesteld deze kuur zeker aan gaan. Het heeft mij toch een jaar verder gebracht met, ondanks de bijwerkingen, voldoende levenskwaliteit waar ik en mijn gezin ontzettend dankbaar voor zijn. We konden in dat jaar toch weer iets voor elkaar betekenen en heb ik mooie herinneringen en activiteiten gedaan/ gemaakt. Doordat ik toch nog zover mocht komen zijn er inmiddels ook weer andere opties in beeld gekomen. Het heeft mij een goede periode en dus nog een beetje toekomst perspectief gegeven.

*Ben ik het waard om nog in te investeren maar zo'n uitzichtloze diagnose, slecht prognose? Worden we niet een beetje te duur voor de maatschappij? Zolang ik nog door mee te doen aan deze behandeling de deur op een kier kan houden voor mezelf en voor vele die mijn gaan volgen en óók nog zo lang bij hun gezin, partner, familie ben ook ik het waard! Er wordt eind van dit jaar weer massaal vuurwerk afgestoken. Miljoenen gaan de lucht ik. Ik ken vele doelgroepen die hier jaloers op zouden zijn. Ben ik meer waard dan iemand anders? Nee, ik ben niet meer weer waard, maar ik ben het OOK waard.*

Geachte leden van de ACP,

Vandaag bespreekt u de vraag of trastuzumab-deruxtecan moet worden opgenomen in het pakket voor de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. Graag maken wij namens AstraZeneca en Daiichi Sankyo van de gelegenheid gebruik om onze zienswijze toe te lichten. Maar eerst willen wij het Zorginstituut bedanken voor de prettige samenwerking op dit dossier en de snelle beoordeling waardoor we vandaag al bijeenkomen.

Niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker gaat gepaard met een hoge ziektelast. Met de huidige standaardbehandeling trastuzumab-emtansine leven patiënten gemiddeld nog 2,8 jaar in goede kwaliteit van leven, terwijl de normale levensverwachting in goede kwaliteit van leven zonder deze ziekte 22 jaar is. U kunt zich dus voorstellen dat het krijgen van deze diagnose een enorme impact heeft op patiënten en hun naasten.

In de DESTINY-Breast03 studie is het effect van trastuzumab-deruxtecan versus trastuzumab-emtansine bij deze patiënten populatie onderzocht. De onafhankelijke datamonitoring commissie beval op 30 juli 2021 de blinding op te heffen nadat de voor PFS vooraf vastgelegde superioriteitsgrens van effectiviteit overschreden was. Behandeling met trastuzumab-deruxtecan leidt tot een significante risico reductie op ziekteprogressie of overlijden van 72% ten opzichte van trastuzumab-emtansine. Een dergelijke reductie is niet eerder vertoond voor gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. Eerdere studies in deze populatie die leidde tot een aanpassing van de klinische praktijk waren de CLEOPATRA studie in de eerste lijn en de EMILIA studie in de tweede lijn. De risico reductie op progressie of overlijden voor pertuzumab + trastuzumab + docetaxel ten opzichte van placebo + trastuzumab + docetaxel (de CLEOPATRA studie) in de eerste lijn was 38%. De risico reductie voor trastuzumab-emtansine ten opzichte van lapatinib + capecitabine in tweede lijn (de EMILIA studie) was 35%.

In het dossier zijn de PFS data van trastuzumab-deruxtecan geëxtrapoleerd. Dit was noodzakelijk omdat de mediane PFS voor trastuzumab-deruxtecan nog niet was bereikt. Verwacht werd dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan leidt tot een bijna 4 keer langere mediane progressievrije overleving dan behandeling met trastuzumab-emtansine. Dat wil zeggen: ongeveer 25 maanden ten opzichte van 6,8 maanden. De recente publicatie van de tweede interim analyse van DESTINY-Breast03, eergisteren, toont zelfs een langere mediane PFS aan van 28,8 maanden voor trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van 6,8 maanden voor trastuzumab-emtansine. Ook is het overlevingsvoordeel van trastuzumab-deruxtecan bij deze langere follow-up statistisch significant ten opzichte van trastuzumab-emtansine. Eén op de vijf patiënten die behandeld zijn met trastuzumab-deruxtecan heeft een complete tumorrespons. Het percentage patiënten met klinisch voordeel van behandeling met trastuzumab-deruxtecan is 89%. Dat wil zeggen dat bijna iedereen die behandeld is baat heeft bij deze behandeling.

Op 25 november heeft de commissie BOM op basis van de resultaten van de DESTINY-Breast03 studie een positief advies afgegeven. Zij geven ook aan dat de bijwerkingen van trastuzumab-deruxtecan over het algemeen hanteerbaar en vergelijkbaar zijn in ernst en frequentie met die van trastuzumab-emtansine. Interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis treedt vaker op bij trastuzumab-deruxtecan. Voor ongeveer de helft van de patiënten die de behandeling met trastuzumab-deruxtecan moesten staken was ILD of pneumonitis de oorzaak van het stopzetten van de behandeling. Bij het optreden van graad 2 of hoger ILD of pneumonitis was staken van de behandeling protocollair vastgelegd. In de vergaderstukken van de ACP wordt genoemd dat hier in de praktijk genuanceerd mee moet worden gegaan in de context van de (zeer) gunstige effecten van trastuzumab-deruxtecan.

De vraag die bij u voorligt is hoe u deze klinische effecten enerzijds weegt tegen de meerkosten en de kans op kosteneffectiviteit anderzijds. De kosteneffectiviteit is berekend op 146.000 euro per QALY en is vanzelfsprekend afhankelijk van de zekerheid van de uitkomst van algehele overleving.

De meerkosten van trastuzumab-deruxtecan zijn door ons ingeschat op maximaal 74 miljoen euro in jaar 3. De schattingen zijn op basis van consultatie met de beroepsgroep en patiëntenverenigingen vanwege het gunstige productprofiel omhoog bijgesteld naar 109 miljoen euro. Wij vragen ons af of dit realistisch is, gezien de relatief lage opname van het pertuzumab behandelingschema en trastuzumab-emtansine in de Nederlandse praktijk die werd gevonden in de SONABRE studie; namelijk 48% voor pertuzumab en 29% voor trastuzumab-emtansine in de periode 2013-2017.

Een aantal artsen hebben reeds ervaring opgedaan met trastuzumab-deruxtecan in een latere lijn, waar het product door AstraZeneca & Daiichi Sankyo sinds april 2021 ter beschikking is gesteld, gezien de hoge ziektelast en het ontbreken van effectieve alternatieve behandelopties. Wij hebben inmiddels verschillende mails gekregen waarin artsen en patiënten het positieve effect van trastuzumab-deruxtecan beschrijven.

Tot slot is het voor het maken van deze weging van belang dat de prijs waarmee in de rapporten is gerekend de lijstprijs van trastuzumab-deruxtecan is. Wij staan er open voor om met de overheid in gesprek te gaan met betrekking tot een financieel arrangement.

Gezien de grote toegevoegde waarde van trastuzumab-deruxtecan voor patiënten hopen wij dat dit proces voorspoedig verloopt, zodat patiënten die baat hebben bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan snel toegang krijgen. Dank u wel.