



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2025010699

Datum 28 mei 2025
Betreft Advies trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
K. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2025010699

Geachte mevrouw Agema,

Hierbij adviseert Zorginstituut Nederland u over opname van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die daaraan voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die een recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. Aanleiding voor dit advies is de plaatsing van dit geneesmiddel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen voor deze indicatie. Het Zorginstituut adviseert u om trastuzumab-deruxtecan ook voor deze nieuwe indicatie in het basispakket op te nemen, mits de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met fors meer dan 68% kan worden gereduceerd.

Op 15 februari 2023 adviseerde het Zorginstituut Nederland uw ambtsvoorganger al positief over opname van trastuzumab-deruxtecan in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.¹ Sinds 11 april 2024 wordt trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) vergoed voor toepassing bij deze indicatie.²

Aandoening

Jaarlijks krijgen 18.000 vrouwen en 165 mannen in Nederland te horen dat zij borstkanker hebben. In stadium 3 en 4 kan de tumor niet met een operatie worden verwijderd. Genezing is dan niet meer mogelijk. De groei en verdere uitzaaiing van de tumor kan dan alleen nog met geneesmiddelen worden beperkt. Levensverlenging, symptoomcontrole en een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven staan daarbij centraal. De inzet van geneesmiddelen wordt bepaald door specifieke kenmerken aan de buitenkant van de borstkankercellen. Als er daarop meer HER2-uitsteeksels zijn dan normaal, is de tumor HER2-positief (HER2+)³; zo niet, HER2-negatief (HER2-). Mede door verbeterde HER2-diagnostiek is inmiddels

¹ Zie onze adviesbrief d.d. 15 februari 2023 (kenmerk: 2023003942).

² Zie Staatscourant 2024, 12285 (10 april 2024)

³ HER: **human epidermal growth factor receptor**. Bij HER2-positieve borstkanker zijn er te veel HER2-uitsteeksels op de borstkankercellen met als gevolg dat zij harder groeien dan normaal en zich ongecontroleerd kunnen vermenigvuldigen.

vastgesteld dat er toch HER2-uitsteeksels aanwezig zijn bij HER2-negatieve tumoren.⁴ Van 100 voorheen als HER2-negatief beschreven tumoren zouden nu 60 – 65 als 'HER2-low' en 20 – 25 als 'HER2-ultralow' beschreven worden. Bij 10 – 15 zouden echt geen HER2-uitsteeksels aanwezig zijn: 'HER2-null'. Afhankelijk van de aanwezigheid van deze en andere uitsteeksels bestaat de behandeling uit chemotherapie, anti-hormonale therapie, immunotherapie of een combinatie van deze therapieën.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
28 mei 2025

Onze referentie
2025010699

Geregistreerde indicatie

Trastuzumab-deruxtecan als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

Claim van de registratiehouder

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) heeft voor de geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie.

Pakketadvies

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wat betreft de algehele overleving (OS) heeft trastuzumab-deruxtecan een meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met chemotherapie bij volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die een recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. De uitkomsten van de farmaco-economische analyse zijn van voldoende kwaliteit voor besluitvorming. Als zodanig adviseert het Zorginstituut u om trastuzumab-deruxtecan ook voor deze nieuwe indicatie in het basispakket op te nemen, mits de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met fors meer dan 68% gereduceerd kan worden. Bij de prijsonderhandelingen dient nadrukkelijk rekening gehouden te worden met waarschijnlijke indicatie-uitbreidingen én met het feit dat de kwaliteit van leven wel is gemeten, maar gegevens hierover niet gepubliceerd zijn.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde verzekerde pakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak. We wegen daarbij aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft trastuzumab-deruxtecan beoordeeld aan de hand van de 4 pakketcriteria⁵:

⁴ Zie ons rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek' (25 maart 2025)

⁵ 'Pakketbeheer in de praktijk 3' (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

effectiviteit⁶, kosteneffectiviteit⁷, noodzakelijkheid⁸ en uitvoerbaarheid⁹. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Als er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) geplaatst in het grotere maatschappelijke geheel van de 4 pakketcriteria. Hierbij adviseert de Adviescommissie Pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Tijdens het proces worden belanghebbende partijen geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
28 mei 2025

Onze referentie
2025010699

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit en Stand van de Wetenschap en Praktijk

Trastuzumab-deruxtecan is onderzocht in één fase 3 studie (DESTINY-Breast04), bij 557 patiënten met uitgezaaide HER2-low borstkanker versus chemotherapie na keuze van de behandelend arts. Patiënten werden als HER2-low geïdentificeerd met de Ventana-test (Ultraview). De studiepopulatie kwam qua samenstelling en karakteristieken overeen met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Behandeling met trastuzumab-deruxtecan resulteerde in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving van 6,6 maanden. Dit gunstige effect van trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de PASKWIL-criteria 2023, die de Nederlandse oncologische beroepsgroep hanteert voor een positief advies over palliatieve behandeling. Hoewel >92% van de met trastuzumab-deruxtecan behandelde patiënten tijdens de studie vragenlijsten daarover had ingevuld, zijn geen resultaten gepubliceerd over het effect van trastuzumab-deruxtecan op hun kwaliteit van leven.¹⁰

Het aantal ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten was vergelijkbaar bij met trastuzumab-deruxtecan en met chemotherapie behandelde patiënten. Wel stakten klinisch relevant (2x) meer met trastuzumab-deruxtecan behandelde patiënten hun behandeling dan met chemotherapie behandelde patiënten.

Het Zorginstituut concludeert dat trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de geregistreerde indicatie.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is. Hoewel de uitkomsten gebruikt kunnen worden bij besluitvorming, zijn zij onzeker door het ontbreken van data over het effect van trastuzumab-deruxtecan op de kwaliteit van leven, onzekerheid over het langetermijneffect op de algehele overleving, en onzekerheid over de landelijke standaardisatie en betrouwbaarheid van de testen die in Nederland gebruikt (zullen) worden voor de bepaling van de HER2-low status. Gebruik van andere testen dan de Ventana-test

⁶ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk 2023, Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁷ 'Beoordelingskader kosteneffectiviteit van zorg' (2024), Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁸ Noodzakelijkheid gaat over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) en over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie 'Pakketbeheer in de praktijk 4' (2023)

⁹ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid betreft de vraag of het haalbaar/houdbaar is om een zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie 'Pakketbeheer in de praktijk 4' (2023)

¹⁰ Dit was ook zo bij de huidige indicatie waarvoor trastuzumab-deruxtecan al sinds april 2024 vergoed wordt.

(Ultraview) kan gevolgen hebben voor de kosteneffectiviteit. Er zouden daardoor mogelijk ook andere patiënten als HER2-low geïdentificeerd worden, die met de Ventana-test (Ultraview) niet als HER2-low geïdentificeerd zouden zijn; en vice versa¹¹.

De registratiehouder heeft voor trastuzumab-deruxtecan een ICER berekend van € 190.476 per gewonnen QALY in vergelijking met chemotherapie. Gelet op de grote onzekerheid over het langetermijneffect van trastuzumab-deruxtecan op algehele overleving vindt het Zorginstituut dit te optimistisch. Het Zorginstituut acht een ICER van tenminste € 219.803 per gewonnen QALY in de bovenstaande context aannemelijker. Op basis van deze ICER zou de prijs met tenminste 68% moeten dalen om binnen de referentiewaarde van €80.000 te blijven. Bij deze berekeningen is uitgegaan van lijstprijzen van de geneesmiddelen, die in het farmaco-economisch rapport vermeld zijn.

Budgetimpact

De totale behandelingskosten per patiënt bedragen naar schatting gemiddeld € 95.203 voor trastuzumab-deruxtecan tegen € 3.411 voor chemotherapie. De beroepsgroep verwacht dat chemotherapie snel, volledig gesubstitueerd zal worden door trastuzumab-deruxtecan. Het Zorginstituut schat dat in jaar 3 na opname in het basispakket 475 patiënten per jaar in aanmerking zullen komen voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan. De budgetimpact in jaar 3 wordt geschat op € 40,6 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten met HER2-low borstkanker en de marktpenetratie. Evenals bij de berekeningen met betrekking tot de kosteneffectiviteit moet hierbij overwogen worden dat de berekeningen berusten op HER2-classificatie met de huidige in Nederland daarvoor beschikbare testen. Gebruik van andere testen dan de Ventana-test (Ultraview) voor bepaling van de HER2-low status kan gevolgen hebben voor (de vaststelling van) het aantal HER2-low patiënten. Het kan dan niet worden uitgesloten dat dan mogelijk (ook) andere patiënten als HER2-low geïdentificeerd worden dan in de DESTINY-Breast04-studie¹². De extra kosten voor het betrouwbaar classificeren van HER2-low schat het Zorginstituut in als relatief beperkt: €240.200 in jaar 3.

Maatschappelijke weging

De Adviescommissie Pakket (ACP) ziet het belang dat trastuzumab-deruxtecan ook beschikbaar komt voor de geregistreerde indicatie. Zij adviseert echter om trastuzumab-deruxtecan alleen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs in het basispakket op te nemen. Gezien dit een indicatie-uitbreiding betreft, op afzienbare termijn nog meer indicatie-uitbreidingen worden verwacht en de wereldwijde omzet van dit geneesmiddel nu al hoog is¹³, vindt de commissie dat de prijs na onderhandelingen met nog veel meer dan 68% zou moeten dalen. Dat de kwaliteit van leven wel is gemeten, maar gegevens hierover niet gepubliceerd zijn, is voor de commissie daarbij een belangrijke overweging. Zeker in de laatste levensfase weegt kwaliteit van leven zwaar mee bij de keuze van patiënten om al dan niet nóg een behandeling te ondergaan met ernstige bijwerkingen. Gezien de hoge budgetimpact en het continu veranderende behandelingslandschap acht de commissie een financieel arrangement met een doorlooptijd van maximaal twee jaar wenselijk.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
28 mei 2025

Onze referentie
2025010699

¹¹ Qua aantal kunnen dit dus meer of minder patiënten zijn.

¹² Qua aantal kunnen dit dus meer of minder patiënten zijn.

¹³ Volgens de registratiehouder bedroeg de wereldwijde omzet in 2024 ~USD 3,5 miljard.

Eindconclusie

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

Het Zorginstituut adviseert u trastuzumab-deruxtecan voor deze nieuwe indicatie op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut acht daarbij een prijskorting van fors meer dan 68% gerechtvaardigd. Bij de prijsonderhandelingen dient nadrukkelijk rekening gehouden te worden met waarschijnlijke indicatie-uitbreidingen¹⁴ én met het feit dat de kwaliteit van leven wel is gemeten, maar gegevens hierover niet gepubliceerd zijn.

Passende zorg

Het is tenslotte essentieel dat bij een vergoedingsbesluit de behandeling met trastuzumab-deruxtecan voor alle patiënten met HER2-low borstkanker in Nederland (even) toegankelijk is op grond van landelijk uniforme en betrouwbare HER2-low-diagnostiek. Om dit te borgen heeft de Commissie ter Beoordeling Diagnostiek (cieBOD) in samenwerking met en op verzoek van het Zorginstituut medio april 2025 een formeel advies (richtlijn) over landelijke standaardisatie van HER2-low-diagnostiek uitgebracht en gepubliceerd op haar website.¹⁵

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (Farmacotherapeutisch rapport, Budgetimpactanalyse, Farmaco-economisch rapport, en Verkennende analyse HER2-low diagnostiek).

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
28 mei 2025

Onze referentie
2025010699

¹⁴ Begin april 2025 keurde de Europese Commissie trastuzumab-deruxtecan ook goed voor toepassing bij 'HER2-ultralow borstkanker'. Eerder adviseerde de CHMP positief over de toepassing bij een 'HER2-positieve vorm van maagkanker' en een 'vorm van longkanker met een HER2-activerende mutatie'.

¹⁵ Zie <https://pathologie.nl/ciebod/>

2025010605

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 25 april 2025 gesproken over de vraag of trastuzumab-deruxtecan voor de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering heeft fabrikant AstraZeneca gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken, mede namens fabrikant Daiichi Sankyo. Hieronder staat een samenvatting van de inspraak.

Fabrikant AstraZeneca

Trastuzumab-deruxtecan combineert een monoklonaal antilichaam met chemotherapie, waarbij de chemotherapeutische stof direct en geconcentreerd naar de kankercellen wordt gebracht. De impact van HER2-low borstkanker op zowel de levensverwachting als de levenskwaliteit is aanzienlijk. Trastuzumab-deruxtecan biedt een kans op een verbeterde prognose met een mediane overlevingswinst van 6,6 maanden. Bijwerkingen zijn goed te managen, en voor veel patiënten wegen de voordelen van de behandeling op tegen de risico's. De fabrikant staat open voor een prijszonderhandeling. Gezien de grote toegevoegde waarde van trastuzumab-deruxtecan voor patiënten met HER2-low borstkanker, en de grote medische noodzaak, hoopt de fabrikant dat het vervolg van het toelatingsproces snel en efficiënt verloopt, zodat patiënten zo spoedig mogelijk toegang kunnen krijgen.

Daarnaast bestond er voor de commissie de mogelijkheid vragen te stellen aan vertegenwoordigers van de beroepsgroepen Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) en aan een vertegenwoordiger van de zorgverzekeraars (ZN).

Op verzoek van de commissie ging de vertegenwoordigster van de NVMO in op de vraag hoe trastuzumab-deruxtecan zich verhoudt tot sacituzumab govitecan (Trodelyv), een ander geneesmiddel dat onlangs in het basispakket is opgenomen voor de behandeling van volwassenen met triple-negatieve borstkanker. Zij gaf aan dat er maar een kleine groep is waarvoor beide geneesmiddelen kunnen worden ingezet. Een head-to-head vergelijking heeft nog niet plaatsgevonden en zij acht het onwaarschijnlijk dat dit in Nederland mogelijk is

omdat daarvoor meer dan 1000 patiënten nodig zijn. Ook ging zij in op een vraag over de kwaliteit van leven. Helaas zijn daar volgens haar geen gegevens over bekend, maar de behandelaren gaan af op het aantal mensen dat stopt vanwege de bijwerkingen. Dat betreft één op de acht patiënten. Net als voor andere geneesmiddelen, zal de ervaring moeten leren hoe patiënten deze behandeling verdragen.

De vertegenwoordiger van de zorgverzekeraars geeft desgevraagd aan dat zorgverzekeraars zich goed kunnen vinden in de voorliggende rapporten van het Zorginstituut. Ook verwelkomen zij het recente advies over de benodigde diagnostiek en zijn ze al in overleg met de beroepsgroepen NVMO en NVVP over de implementatie, zodat alle patiënten gelijke toegang krijgen.

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie:

- Het betreft een indicatie-uitbreiding. Trastuzumab-deruxtecan is reeds opgenomen in de basisverzekering voor patiënten met HER2-positieve borstkanker.
- De gemiddelde leeftijd van deze subgroep van patiënten ligt boven de 50 jaar.
- Het betreft een palliatieve behandeling; patiënten hebben gemiddeld een resterende levensverwachting van minder dan 2 jaar (1,72).
- Het betreft een aandoening met een hoge ziektelast (0,92; proportional shortfall) mede vanwege de slechte prognose.
- De behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Trastuzumab-deruxtecan resulteert ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts waarschijnlijk in een klinisch relevante overlevingswinst van 6,6 maanden. Het bijwerkingenprofiel is acceptabel.
- Gegevens over kwaliteit van leven ontbreken.
- Het is volgens alle veldpartijen essentieel dat de behandeling met trastuzumab-deruxtecan voor alle patiënten met HER2-low borstkanker in Nederland op grond van landelijk uniforme en betrouwbare HER2-low-diagnostiek toegankelijk is.
- Gezien de hoge ziektelast hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY als uitgangspunt. Volgens de analyse door het Zorginstituut bedraagt de ICER €219.803 per gewonnen QALY. Op grond van de door het Zorginstituut gerapporteerde ICER zou de vraagprijs met tenminste 68% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 te vallen. De incrementele QALY-winst bedraagt 0,43 QALYs.
- De kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandelingen is niet onderzocht.
- Naar verwachting zullen 475 patiënten in aanmerking voor een behandeling met trastuzumab-deruxtecan in het derde jaar na vergoeding. Indien rekening wordt gehouden met de besparingen op chemotherapie bedraagt de budgetimpact 40,6 miljoen in het derde jaar. In de budgetimpactanalyse is er met name onzekerheid over het aantal patiënten met HER2-low borstkanker en de marktpenetratie van het geneesmiddel.
- De totale levenslange kosten vanuit het maatschappelijk perspectief bedragen €136.751 wanneer een patiënt met trastuzumab-deruxtecan behandeld wordt en €41.902 wanneer een patiënt met chemotherapie behandeld wordt.
- Er worden indicatie-uitbreidingen verwacht en er lopen meerdere klinische studies. Het betreft een dynamisch veld.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn naast bovenstaande punten de volgende aspecten ingebracht:

- Trastuzumab-deruxtecan is van toegevoegde waarde voor de patiënt, zeker gezien de overlevingswinst van ruim 6 maanden, die in dit stadium van de ziekte aanzienlijk is;
- Niet alleen is er sprake van een hoge ziektelast op basis van de proportional shortfall methode, maar ook de ziektelast, bepaald met de absolute shortfall methode, is aanzienlijk;
- Het betreft een palliatieve behandeling. Ondanks dat dit geneesmiddel van toegevoegde waarde is, zal er sprake blijven van een hoge ziektelast;
- De kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling is weliswaar onbekend, maar

doordat de kosten van die behandeling relatief laag zijn, weegt de commissie deze onzekerheid niet zwaar mee;

- Nieuwe diagnostiek maakt het mogelijk dat de indicatie HER2-negatief opgedeeld kan worden in drie subcategorieën. Aan de ene kant is het vanuit het patiëntperspectief een goede ontwikkeling. Doordat het geneesmiddel heel specifiek ingezet kan worden, worden patiënten niet onnodig blootgesteld aan bijwerkingen zonder dat zij voordeel ervaren. Vanuit economisch perspectief kent deze ontwikkeling ook een keerzijde. Door het steeds voor kleine (sub)indicaties op de markt brengen van een geneesmiddel ontstaat er minder concurrentie, wat een prijsopdrijvend effect heeft;
- De commissie betreurt het dat – zoals aangegeven door de fabrikant tijdens de vergadering - de kwaliteit van leven van patiënten klaarblijkelijk wel is onderzocht, maar niet is gepubliceerd. Zeker in de laatste levensfase weegt kwaliteit van leven zwaar mee bij de keuze van patiënten om al dan niet nog een behandeling te ondergaan.
- De commissie wijst erop dat de referentiewaarde moet worden opgevat als het maximale tijdelijke bedrag dat we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een innovatieve behandeling;
- Daarnaast maakt het doen van kosteneffectiviteitsbeoordelingen het mogelijk om verschillende typen zorg met elkaar te vergelijken. Het maakt inzichtelijk dat dezelfde investering bij de ene behandeling meer gezondheidswinst oplevert dan wanneer je het zou inzetten bij een andere behandeling. Zeker met een hoge budgetimpact, waarvan hier sprake is, is verdringing aanzienlijk;
- Er is een zwaarwegend argument genoemd waarom een prijs ver onder de maximale referentiewaarde van toepassing zou moeten zijn. Het betreft geen nieuw geneesmiddel, maar een indicatie-uitbreiding, waarbij met de eerdere indicatie een forse omzet is behaald: de gezamenlijke wereldwijde omzet van trastuzumab-deruxtecan van Daiichi Sankyo en AstraZeneca bedroeg in 2024 ruim US\$3,5 miljard;
- Daarbij komt dat het accepteren van een hoge prijs nu, doorwerkt in de toekomst. Toekomstige behandelingen in eerdere behandellijnen kunnen duurder worden, omdat ze de belofte hebben de kosten van trastuzumab-deruxtecan in een latere behandellijn te besparen;
- Omdat het veld zeer dynamisch is, er voor dit middel ook nog indicatie-uitbreidingen te verwachten zijn, en het eerdere arrangement binnen afzienbare tijd afloopt, lijkt het de commissie verstandig om een financieel arrangement af te spreken met een korte doorlooptijd, een jaar of twee. Dan is ook duidelijker wat de budgetimpact van trastuzumab-deruxtecan daadwerkelijk gaat zijn.

Advies

De commissie ziet het belang dat trastuzumab-deruxtecan voor de behandeling van patiënten met deze ernstige ziekte beschikbaar komt. Zij vindt echter dat dit alleen kan voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Daarom komt zij, alles afwegende, tot het advies om trastuzumab-deruxtecan niet te vergoeden tenzij prijsonderhandeling leidt tot een prijs per QALY onder de referentiewaarde van €80.000. Dit betekent dat de vraagprijs met meer dan de 68% die het Zorginstituut heeft berekend moet dalen. De commissie adviseert een forse prijsdaling omdat het geen nieuw middel is, maar een indicatie-uitbreiding en omdat de budgetimpact van de huidige indicatie hoog is, wat leidt tot veel verdringing van andere zorg. Ook het feit dat kwaliteit van leven gegevens wel gemeten zijn maar niet gepubliceerd weegt de commissie hierbij mee. Daarnaast wijst de commissie erop dat het toelaten van een laatstelijns behandeling met een hoge vraagprijs ook in de toekomst een opstuwend effect heeft op de prijs van nieuwe middelen die voor de laatste behandeling worden ingezet. Tot slot adviseert de commissie om een financieel arrangement af te spreken met een doorlooptijd van maximaal twee jaar. Dit vanwege het dynamische veld, de indicatie-uitbreidingen die verwacht worden en dat tegen die tijd de werkelijke budgetimpact van beide indicaties duidelijk wordt.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van HER2-low borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 25 maart 2025

Colofon

Zaaknummer	2024022286
Volgnummer	2024024713
Contactpersoon	Dhr. mr. drs. K.G. Watson, MD Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. M. Calamia
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	11
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	16
2.1	Vraagstelling	16
2.1.1	PICO	16
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	16
2.2	Zoekstrategie	17
2.3	Selectiecriteria	18
3	Resultaten	19
3.1	Resultaten literatuursearch	19
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	19
3.3	Gunstige effecten interventie	21
3.3.1	Overige overwegingen	22
3.4	Ongunstige effecten	24
3.4.1	Overige overwegingen	25
3.5	Ervaring	26
3.6	Toepasbaarheid	26
3.7	Gebruiksgemak	27
4	Eindbeoordeling	29
4.1	Bespreking relevante aspecten	29
4.2	Eindconclusie	30
5	Farmacotherapeutisch Kompas	31
5.1	Oud advies	31
5.2	Nieuw advies	31
	Bijlage 1: Zoekstrategie	32
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	33
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	34
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	35
	Bijlage 5: Baseline tabel	36
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	38

Bijlage 7: GRADE evidence profiel	39
Appendix 1. PASKWIL2023-criteria	41
Literatuur	42

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment report
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
ILZ	interstitiële longziekte
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatief risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die een recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. Trastuzumab-deruxtecan is daarbij vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In DESTINY-Breast04, een fase 3, open-label, gerandomiseerde studie (n=557), werd trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts.

Op grond van de interimanalyse van DESTINY-Breast04 studie bij een mediane follow-up van 18,4 maanden kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- Trastuzumab-deruxtecan resulteert ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts waarschijnlijk in een klinisch relevante overlevingswinst. Zo voldeed zowel de absolute winst in OS (6,6 maanden) als het relatieve effect op de OS (HR 0,64 [95% BI: 0,49 tot 0,84; p=0,001]) aan de PASKWIL2023-criteria (overlevingswinst >16 weken en HR<0,7). Hoewel de gegevens afkomstig zijn uit een interimanalyse is er door een aanzienlijke informatiefraction van ~60% voldoende zekerheid in de gevonden resultaten door een laag risico op bias.
- Hoewel de *effect size* voor de HR- subgroep onbekend is, is het aannemelijk dat patiënten met HR- borstkanker een vergelijkbaar voordeel zullen hebben als patiënten met een HR+ borstkanker bij de behandeling met trastuzumab-deruxtecan.
- Door het ontbreken van gegevens uit passende peer-reviewed publicaties kan het Zorginstituut de kwaliteit van leven niet adequaat beoordelen.
- Het is door de zeer lage kwaliteit van bewijs onzeker of trastuzumab-deruxtecan een klinisch significant effect heeft op de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts.
- Trastuzumab-deruxtecan resulteert mogelijk in een klinisch relevante verhoging van de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts.

Mogelijk heeft trastuzumab-deruxtecan een negatiever toxiciteitsprofiel dan chemotherapie naar keuze van de arts. Een belangrijke bijwerking van de behandeling is ILZ. Dit was de meest voorkomende reden om behandeling met trastuzumab-deruxtecan te staken.

Ondanks de onzekerheid omtrent de interventiegerelateerde ongunstige effecten en de mogelijk klinisch relevante verhoging van de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten weegt het effect op de algehele overleving zwaar mee in de eindbeoordeling door de ongunstige overlevingsprognose. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving waardoor een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel acceptabel is.

Voor het identificeren van patiënten met een HER2-low profiel, is in de DESTINY-Breast04 studie gebruik gemaakt van de Ventana-test (Ultraview). In het huidige Nederlandse testlandschap worden momenteel ook andere testen dan de Ventana-test (Ultraview) ingezet voor het identificeren van HER2-positieve vs. HER2-negatieve patiënten. Vanuit het perspectief van risicogericht pakketbeheer is het rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek' opgesteld, waarin een inschatting wordt gemaakt van zowel de klinische als financiële risico's van de (moleculaire) diagnostiek.

Op basis van dit rapport kan worden geconcludeerd dat het Zorginstituut voorsnog alleen op basis van de DESTINY-Breast04-studie geïnformeerd is over de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met een HER2-low profiel, die geselecteerd zijn met de Ventana-test

(Ultraview). Het Zorginstituut is daarom van mening dat momenteel alleen deze test voldoet aan de eisen met betrekking tot de selectie van patiënten met HER2-low borstkanker die voor trastuzumab-deruxtecan in aanmerking komen. Totdat in de Nederlandse praktijk de vereiste, hoge concordantie van andere testen met de Ventana-test (Ultraview) tot stand gebracht is, is alleen deze test vooralsnog de aangewezen test om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan.

Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker, die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 24 maart 2025.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van trastuzumab-deruxtecan bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie^[1]

Geregistreerde indicatie:

Trastuzumab-deruxtecan is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

Claim van de registratiehouder:

Trastuzumab-deruxtecan heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts bij volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde humane epidermale-groefactorreceptor-2 (HER2)-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

Doseringsadvies:

De aanbevolen dosis trastuzumab-deruxtecan is 5,4 mg/kg, eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Samenstelling:

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-deruxtecan.

Werkingsmechanisme:

Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Het antilichaam is een gehumaniseerd anti-HER2-IgG1 dat is vastgehecht op deruxtecan, een topo-isomerase I-remmer (DXd) gebonden door een splitsbare linker op basis van een tetrapeptide. Het antilichaam-geneesmiddelconjugaat is stabiel in het plasma. Het antilichaamdeel werkt door bindingaan HER2, dat tot expressie komt op het oppervlak van bepaalde tumorcellen. Na binding ondergaat het trastuzumab-deruxtecan-complex internalisatie en intracellulaire splitsing van de linker door lysosomale enzymen die opgereguleerd zijn in kankercellen. Bij afgifte veroorzaakt het membraandoorlaatbare DXd DNA-schade en apoptotische celdood. DXd, een exatecanderivaat, is ongeveer 10 maal krachtiger dan SN-38, de actieve metabooliet van irinotecan.

In-vitro-onderzoek toont aan dat het antilichaamdeel van trastuzumab-deruxtecan, dat dezelfde aminozuursequentie heeft als trastuzumab, ook een binding aangaat met FcγRIIIa en complement C1q. Het antilichaam medieert de antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (antibody-dependent 15 cellular cytotoxicity, ADCC) in humane borstkankercellen die HER2 tot overexpressie brengen. Daarnaast remt het antilichaam de signalisering via

fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K) in humane borstkankercellen die HER2 tot overexpressie brengen

Bijzonderheden:

Trastuzumab-deruxtecan is in februari 2021 door de Minister voor Medische Zorg in de sluis geplaatst en heeft in januari 2023 EMA-goedkeuring gekregen voor de indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt.^[2, 3] Sinds 11 april 2024 wordt trastuzumab-deruxtecan vergoed voor patiënten met HER2-positieve borstkanker.^[4]

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Borstkanker (mammacarcinoom) ontstaat in de melkklieren (lobuli) of melkbuisjes (ductuli) van de borst. Indien de tumor zich beperkt tot de lobuli of ductuli is de tumor non-invasief en spreekt men van respectievelijk lobulair carcinoma in situ (LCIS) en ductaal carcinoma in situ (DCIS). De borstkanker is invasief wanneer de tumor zich in het omliggende borstweefsel heeft verspreid.^[5, 6]

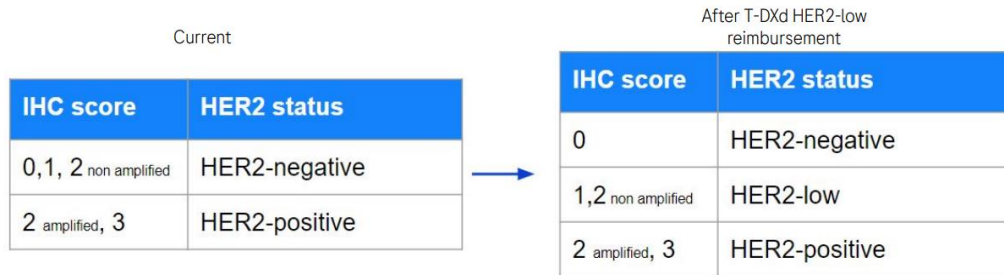
Stadiëring

Als de tumor in doorsnede groter is dan 5 cm óf ongeacht de grootte de thoraxwand of huid is ingegroeid, is sprake van een lokaal gevorderd carcinoom (stadium III). Overigens kunnen zich in dit stadium metastasen in de lymfeklieren van de oksel bevinden, maar zijn geen metastasen aantoonbaar in andere lichaamsdelen.^[5]

Irresectabel, ofwel niet-reseceerbare, (stadium III) of gemetastaseerde (stadium IV) mammacarcinomen worden als gevorderd beschouwd en palliatief behandeld. De behandeling richt zich dan op levensverlenging, symptoomcontrole en het in stand houden van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.^[6]

HER2-low

Humaan epidermale groeifactor receptor-2 (HER2) behoort tot de humaan epidermale groeifactor receptor groep, die bestaat uit vier receptoren met tyrosine kinase activiteit. Deze receptoren reguleren cellulaire processen als proliferatie, celmotiliteit en overleving.^[7] De HER2-receptor is een membraaneiwit dat betrokken is bij de groei en deling van tumorcellen. Bij carcinomen met HER2 over-expressie is deze receptor in overmaat aanwezig. De HER2-status van borstkanker wordt bepaald door immunohistochemische (IHC) testen om de aanwezigheid van HER2-eiwit te bepalen en in situ hybridisatie (ISH) om HER2-genamplificatie te detecteren. Met een IHC score van 0 tot 3+ wordt de HER2 expressie genormeerd. Een tumor is HER2-positief bij een IHC score van 3+ of bij een IHC score van 2 in combinatie met een positieve *in situ hybridization* (ISH) test. Een carcinoom is HER2-negatief indien er sprake is van een IHC score van 2+ en ISH-negatief, of wanneer de tumor een IHC score heeft van 1+ of 0. Omdat sommige HER2-negatieve borstkankers wel HER2-eiwit tot expressie brengen, heeft een her-classificatie plaatsgevonden waarin een subgroep van de HER2-negatieve patiënten als HER2-low wordt gedefinieerd. Tumoren met een IHC-score van 1+ of 2+ worden nu gecategoriseerd als HER2-low.^[7, 8] Zie figuur 1 voor de herziene classificatie. Ongeveer 60% van de HER2-negatieve mammacarcinomen zouden HER2-low zijn.^[9] Op basis van een Nederlandse studie waarbij de huidige IHC-tests zijn gebruikt, is bij 54% van de HER2-negatieve gemetastaseerde tumoren sprake van de classificatie HER2-low.^[10] Omdat een her-classificatie heeft plaatsgevonden, heeft het Zorginstituut de gevolgen hiervan voor de diagnostiek onderzocht en gedocumenteerd in het rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek'. De aanleiding voor dit rapport, en de belangrijkste overwegingen en conclusies uit dit rapport zijn uitgewerkt in 3.3.1. *Overige overwegingen.*



Figuur 1. Her-classificatie HER2.

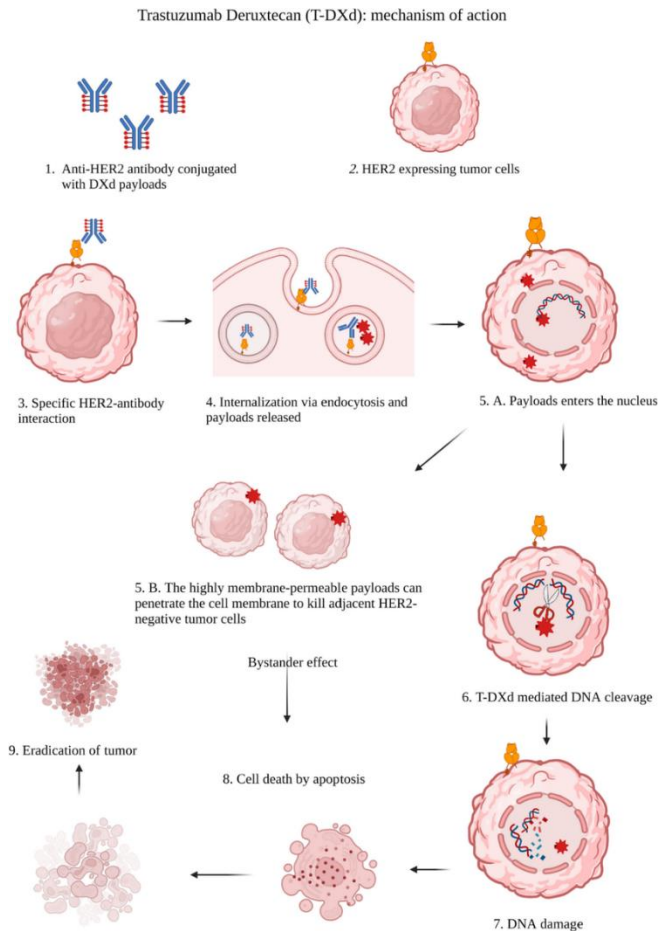
HR+/HR-

Behalve op basis van HER2 status wordt ook geclassificeerd op basis van hormoonstatus. Wanneer een carcinoom receptoren heeft waar *oestrogeen* of *progesteron* op kunnen binden is het hormoonreceptorpositief (HR+). Ongeveer 70-80% van de mammacarcinomen zijn oestrogeenreceptorpositief. Bij HR+ is antihormonale therapie mogelijk. Ongeveer 15% van de mammacarcinomen is triple negatief.^[11] Het mammacarcinoom is dan behalve hormoonreceptornegatief (HR-) ook HER2-negatief is. Een deel van de carcinomen, dat voorheen als triple negatief werd gediagnostiseerd, krijgt tegenwoordig de diagnose HER2-low HR-.

Immunotherapie

HER2 overexpressie is een sterke voorspeller van respons op HER2-gerichte immuuntherapie.^[7] HER2-gerichte behandelingen zoals de monoclonale antilichamen trastuzumab en pertuzumab vormen zowel in een vroege als gevorderde setting belangrijke behandelopties voor HER2-positieve borstkanker. Deze antilichamen hebben naast een direct antitumoreffect door blokkade van HER2 receptoren ook een indirect effect door het bevorderen van cellulaire cytotoxiciteit (ADCC).^[12]

Door cytotoxische geneesmiddelen aan monoclonale antilichamen te binden ontstaan antilichaam-geneesmiddel conjugaten (anti-body-drug conjugates; ADCs). ADCs faciliteren specifieke afgifte van cytotoxische geneesmiddelen aan weefsels beschikkend over de receptor waarop het antilichaam bindt. Daardoor kunnen hogere doseringen gebruikt worden zonder excessieve toxiciteit voor gezonde weefsels.^[7, 12] Trastuzumab-deruxtecan is een ADC waarbij trastuzumab gekoppeld is aan deruxtecan. Zoals in *1.1 Aanleiding* wordt uitgelicht onder *Werkingsmechanisme*, bindt trastuzumab aan op HER2 eiwitten op de kankercellen. Nadat het deze binding via trastuzumab aangaat, kan deruxtecan de cel binnen dringen en het toxisch effect uitvoeren op de kankercel; zie figuur 2. Aan een enkel antilichaam (trastuzumab) kunnen meerdere eenheden van de cytotoxische component (deruxtecan) verbonden zijn om zo een sterk anti-tumor effect te bewerkstelligen.^[7, 12]



Figuur 2. Werkingsmechanisme trastuzumab-deruxtecan

1.2.2 Symptomen en ernst

Naast lokale klachten als een knobbel in de borst, tepelintrekking, tepeluitvloed en pijn aan de borst, is bij gemetastaseerde borstkanker sprake van een breed spectrum aan symptomen.^[6, 11] Hierbij komen zowel klachten voor die gerelateerd zijn aan de locatie van de metastase, als algemene klachten zoals vermoeidheid, pijn, benauwdheid en verlies van eetlust.^[13] De overleving van borstkanker is afhankelijk van het stadium op het moment van diagnose. Zo bedraagt de 10-jaarsoverleving voor stadium I, II, III en IV respectievelijk 95%, 83%, 58% en 7%.^[14] De 5-jaarsoverleving voor alle stadia samen is 88%.^[15] Het is niet geheel duidelijk wat de mediane overleving bij HER2-low mammacarcinomen is. Hoewel het bewijs niet eenduidig is, worden in enkele studies een beperkte betere overleving gezien in HER2-low vergeleken met HER2-negatief.^[8] Positieve HER2 status gaf vóór inzet van anti-HER2 behandelingen een negatieve prognose bij mammacarcinomen, met een mediane overleving van 3,6 jaar bij HER2-positieve vergeleken met 5 jaar bij HER2-negatieve mammacarcinomen.^[16] Sinds de inzet van anti-HER2 behandelingen is de prognose significant verbeterd en, afhankelijk van de hormoonreceptor (HR) status, gelijk aan HER2-negatieve mammacarcinomen.^[17] Uit een onderzoek op basis van het Nederlandse Southeast Netherlands Advanced BREast cancer (SONABRE) register (2013-2017) bleek dat de mediane overleving van gevorderde HER2-positieve borstkanker in Nederland 40 maanden bedraagt.^[18] In een studie die gebaseerd was op het Franse Épidémiologie Stratégie Médico-Economique (ESME) real-world data register (2008-2014), bedroeg de mediane overleving van HR+/HER2-positieve carcinomen 45 maanden. De mediane overleving van HER2-negatieve mammacarcinomen bedroeg ongeveer 42 (HR+/HER2-negatief) en 15 (HR-/HER2-negatief) maanden.^[19]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Jaarlijks worden in Nederland 18.000 vrouwen en 165 mannen gediagnostiseerd met borstkanker.^[20] De 10-jaarsprevalentie van borstkanker was 120.000 vrouwen en 769 mannen

in 2023.^[21] De tumor bevindt zich bij diagnose in 40% van de gevallen in stadium 1, 35% in stadium II, 8% in stadium III en 5% in stadium IV.^[20] Ongeveer 50% van de mammacarcinomen zijn HER2-low.^[8]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling* *Nederlandse richtlijnen*

De beoordeling vindt plaats binnen de Nederlandse context. De onderdelen van de beoordeling, zoals de patiëntenpopulatie die in Nederland de behandeling zal krijgen of de standaardbehandeling waarmee moet worden vergeleken, kunnen van land tot land verschillen door verschillen in gezondheidssystemen en waarden die verbonden zijn met gezondheid en ziekte in een land. Voor de beschrijving van de huidige standaardbehandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt daarom in eerste instantie gekeken naar de richtlijnen, standaarden en standpunten die door de Nederlandse beroepsgroep worden gedragen. Over het algemeen betreft dit de Nederlandse richtlijn. In sommige gevallen verwijst de Nederlandse beroepsgroep naar en handelt (ook) conform de Europese of internationale richtlijnen en standaarden. Deze informatie wordt dan tevens beschreven en meegewogen voor het in kaart brengen van de behandelpraktijk.

De Nederlandse richtlijnen voor de farmacologische behandeling van borstkanker is opgesteld door het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) en is in 2023 herzien.^[22]

Tot voor kort werd borstkanker geclassificeerd als ofwel HER2-positief of HER2-negatief. Het ontstaan van de HER2-low diagnostisering en het behandelen van deze subpopulatie is een recente ontwikkeling. Er zijn geen Nederlandse richtlijnen beschikbaar met aanbevelingen over HER2-low diagnostiek of behandeling. Omdat HER2-low voorheen geclassificeerd werd als HER2-negatief, worden de richtlijnen voor gemetastaseerd HER2-negatieve borstkanker beschreven:

Chemotherapie (anthracyclines, taxanen en/of capacetabine) is de behandeling van keuze bij:

- HR- gemetastaseerde borstkanker
- HR+ gemetastaseerde borstkanker resistent voor hormoontherapie
- Snel progressieve gemetastaseerde borstkanker met dreigende orgaandysfunctie

De keuze van chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte wordt gemaakt op grond van de responskansen, bijwerkingen en kwaliteit van leven en hangt af van diverse factoren. De beslissing daaromtrent dient geïndividualiseerd en in nauw overleg met de patiënt genomen te worden. Er is dan ook geen specifieke optimale chemotherapie in eerste- of tweede lijn aan te wijzen. Combinatiechemotherapie wordt vooral gereserveerd voor relatief fitte patiënten met snel progressieve ziekte. Bij ouderen wordt monotherapie geadviseerd, met een voorkeur voor middelen met een laag bijwerkingenprofiel.

HR+ borstkanker komt in aanmerking voor hormoontherapie, al dan niet in combinatie met een CDK4/6 remmer. Hormoontherapie kan bestaan uit een aromataseremmer, tamoxifen of fulvestrant.

Tijdens zijn herbeoordeling van abemaciclib (Verzenio®) heeft het Zorginstituut bij de NABON en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) navraag gedaan of Nederlandse behandelaren bij de behandeling van borstkanker volgens de Nederlandse en/of de Europese richtlijn handelen. De NABON en de NVMO benadrukten dat de Nederlandse behandelaren volgens de Nederlandse richtlijn werken en zich hieraan dienen te houden. De Nederlandse richtlijn wordt opgesteld volgens de principes van *evidence-based practice*¹. Bij het opstellen van de Nederlandse richtlijnen worden de adviezen van de commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) van de NVMO sterk meegewogen.

¹ Bij *evidence-based practice* worden klinische beslissingen genomen op basis van het best beschikbare bewijs uit wetenschappelijk onderzoek.

Gezien de Nederlandse behandelaren in de dagelijkse praktijk patiënten behandelen volgens de Nederlandse richtlijn, en de beoordeling in de Nederlandse context plaatsvindt, gebruikt het Zorginstituut in de voorliggende beoordeling alleen de Nederlandse richtlijn om de standaardbehandeling te bepalen.

Europese richtlijnen

Hoewel de Nederlandse behandelaren volgens de Nederlandse richtlijnen werken, worden voor de transparantie en compleetheit van de voorliggende beoordeling ook de Europese richtlijnen beschreven en de verschillen t.o.v. de Nederlandse richtlijnen besproken.

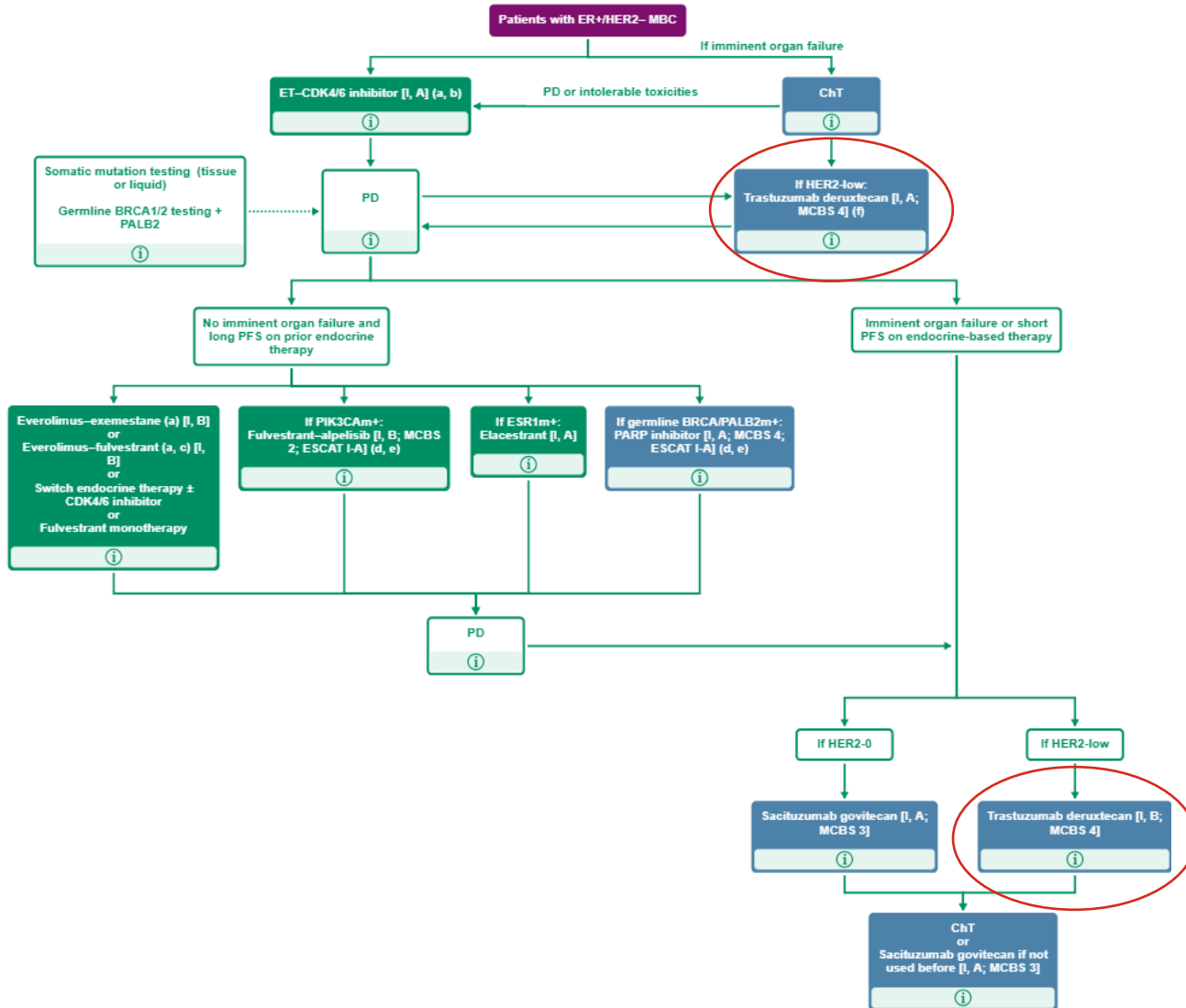
De Europese richtlijnen voor gemetastaseerde borstkanker zijn opgesteld door de European Society for Medical Oncology (ESMO) en zijn schematisch beschreven in figuren 3 en 4.^[23] Er zijn verschillende schema's opgesteld aan de hand van HR en HER2 status van het carcinoom. Trastuzumab-deruxtecan is inmiddels opgenomen in de Europese richtlijnen.

HR+/HER2-low

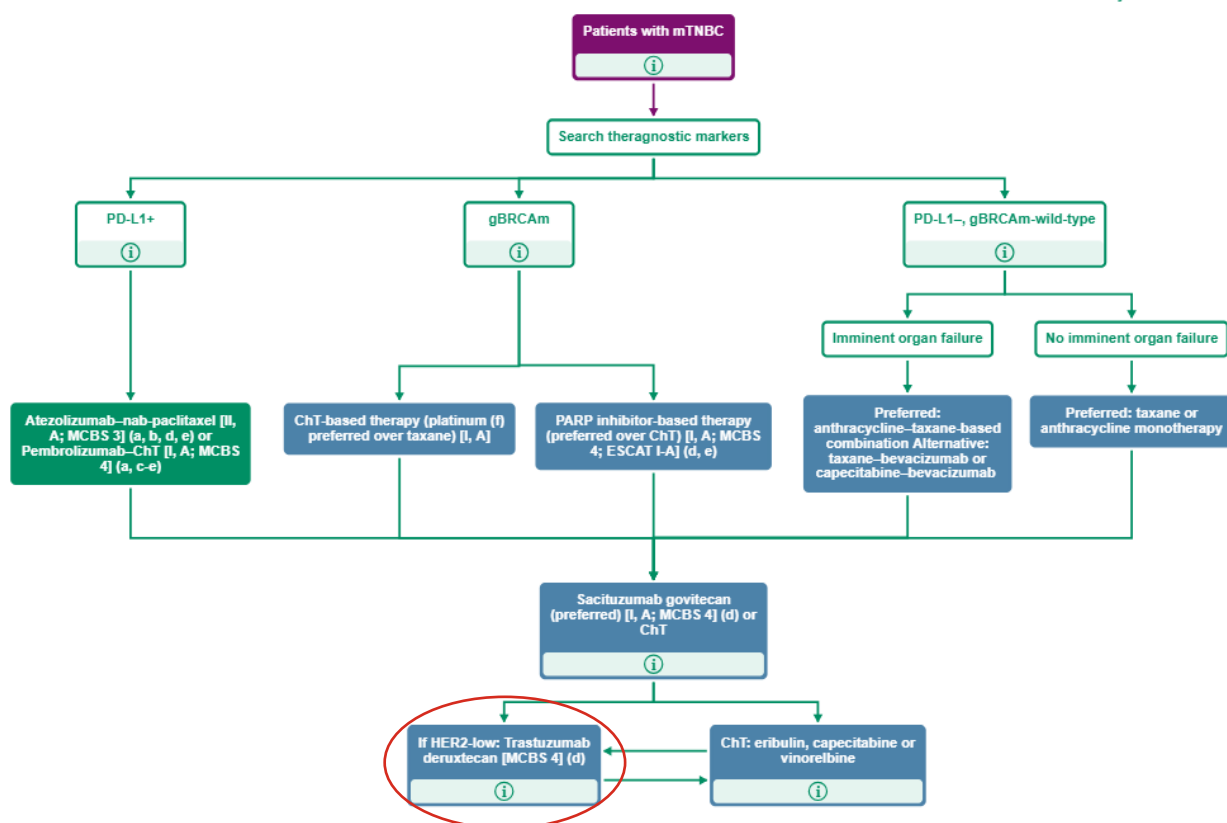
Trastuzumab-deruxtecan wordt aanbevolen na minstens één behandellijn met chemotherapie. Na één voorgaande behandellijn met een korte tijd tot progressie op endocriene therapie of dreigend orgaan falen wordt sacituzumab-govitecan aanbevolen bij patiënten met HER2-0 en trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met HER2-low.

Triple negatief

Trastuzumab-deruxtecan wordt aanbevolen na minstens 2 voorgaande behandellijnen. In de eerste lijn wordt behandeld op basis van theragnostische markers. In de tweede lijn wordt sacituzumab-gevitecan aanbevolen. In de derde lijn wordt trastuzumab-deruxtecan aanbevolen indien sprake is van HER2-low. Dit komt niet overeen met de plaatsbepaling van de Nederlandse beroepsgroep, waarin sacituzumab-gevitecan pas in de derde behandellijn geplaatst wordt (en onlangs hiervoor een vergoedingsstatus verkregen heeft).^[24] Er zijn momenteel nog geen (prospectieve) studies om een wetenschappelijk betrouwbare uitspraak te kunnen doen over sequentieel gebruik van trastuzumab-deruxtecan en sacituzumab-govitecan. Naar verwachting zullen zij naast elkaar staan in het behandelingsalgoritme.



Figuur 3. ESMO-richtlijn voor gemetastaseerde HR+/HER2- borstkanker.



Figuur 4. ESMO-richtlijn voor gemetastaseerde triple negatieve borstkanker.

Plaatsbepaling van de behandeling

Bij volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker wordt trastuzumab-deruxtecan geplaatst in de tweede lijn na chemotherapie of na adjuvante chemotherapie indien recidief van de ziekte te hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie
Interventie	trastuzumab-deruxtecan
Controle-interventie	chemotherapie naar keuze van de behandelende arts
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: - Algehele overleving - Kwaliteit van leven Ongunstige effecten: - Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten - Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	15 maanden ^[25]
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, (direct-)vergelijkende, geblindeerde studie wenselijk is. De prognose op de huidige behandelingen is echter ongunstig. ^[25] Blinding is met name relevant voor de uitkomstmaten progressievrije overleving, kwaliteit van leven en ongunstige effecten.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele overleving

De overlevingsduur is een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit. De voorkeur gaat uit naar het meten van OS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden.

De PFS, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak, is een surrogaat uitkomstmaat voor OS. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST-criteria. De PFS wordt gebruikt voor een beoordeling van het effect op de algehele overleving indien de OS-data niet doorslaggevend is voor besluitvorming.

Klinische relevantiegrens: voor de relevantiegrens bij geneesmiddelen gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important difference (MID) als uitgangspunt.^[26] In Nederland zijn tot op heden de PASKWIL2023-criteria beschikbaar als MID voor oncologische middelen. Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen. De PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling, waarbij de mediane OS van de controlegroep groter dan 12 maanden is, worden gehanteerd (zie Appendix 1). Als klinische relevantiegrens voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken of een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de meting van de algehele kwaliteit van leven zijn verschillende instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. De EQ-5D beoordeelt de kwaliteit van leven in vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Voor de bepaling van kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC QLQ-C30 en de daarbij behorende borstkankermodule (BR23). De QLQ-C30 en QLQ-BR23 geven scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score duidt op respectievelijk beter functioneren, meer symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven.

Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Het minimale klinisch relevante verschil (minimally clinically important difference, MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voorkanker op basis van UK-index scores. Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan tevens als klinisch relevant worden beschouwd.

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. De totale incidentie van ernstige ongunstige effecten (ongeacht gerelateerd aan de interventie) wordt niet meegenomen in de beoordeling.

Klinische relevantiegrens: er is geen MCID gedefinieerd voor de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen MCID gedefinieerd voor de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut op 4 oktober 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie naar keuze van de arts bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Klinische studie waarin trastuzumab-deruxtecan is vergeleken met chemotherapie naar keuze van de behandelende arts.

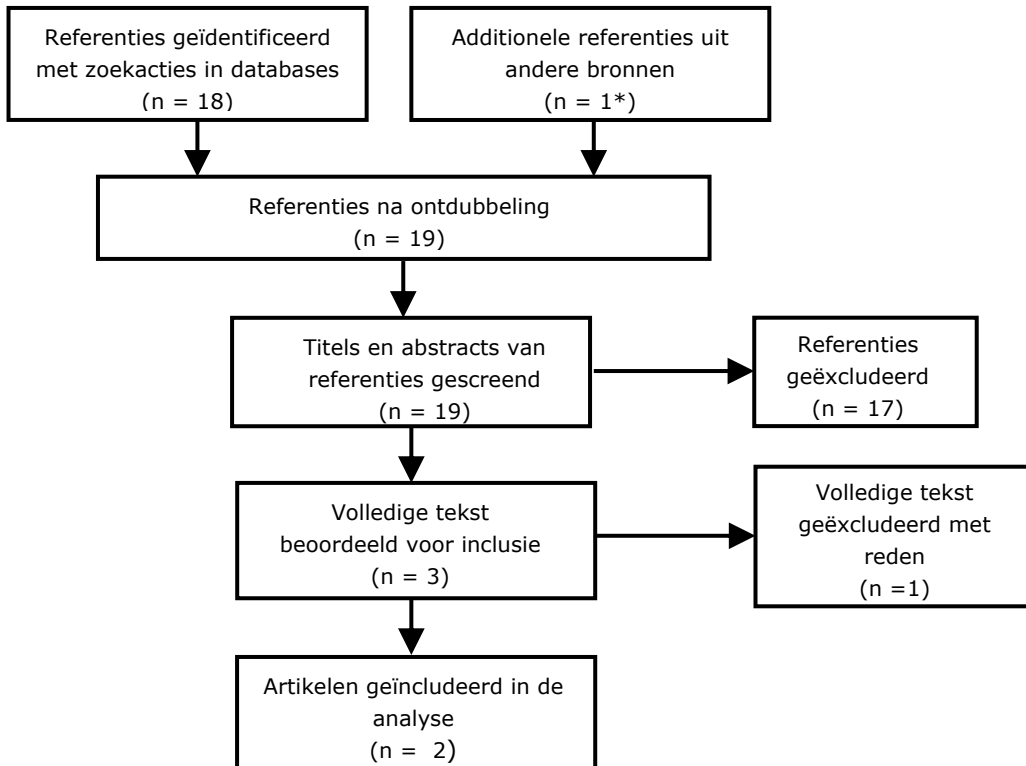
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Fase 1b/II studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 18 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*EPAR Assessment Report

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Trastuzumab-deruxtecan is vergeleken met chemotherapie naar keuze van de behandelende arts in de multicenter, open-label, gerandomiseerde DESTINY-Breast04 studie (n=557).^[27] Patiënten met een niet-reseceerbaar of gemetastaseerd HER2-low mammacarcinoom werden 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met trastuzumab-deruxtecan (n=373; 5,4 mg/kg iedere 3 weken) of chemotherapie naar keuze van de behandelende arts (n=184; eribuline [51%], capecitabine [20%], nab-paclitaxel [10%], gemcitabine [10%], of paclitaxel [8%]). Randomisatie was gestratificeerd op basis van HER2-low status (IHC1+, IHC 2+ en ISH-negatief), voorgaande behandellijnen chemotherapie voor gemetastaseerde carcinoom (een, twee) en hormoonreceptor-status (HR+, HR-). IHC-scores voor HER2 expressie werden vastgesteld d.m.v. het VENTANA HER2/neu (4B5) Assay systeem (hierna: Ventana-test (Ultraview)).

Geïncludeerde patiënten moesten chemotherapie hebben ontvangen voor het gemetastaseerde carcinoom of moesten ziekteprogressie hebben vertoond gedurende- of binnen 6 maanden na voltooiing van adjuvante chemotherapie; patiënten met een hormoonreceptor-positieve ziekte moesten minstens één behandellijn aan endocriene therapie hebben ontvangen. Patiënten met behandelde en stabiele hersenmetastasen werden geïncludeerd. Patiënten met een verleden van

niet-infectieuze interstitiële longziekten (ILZ), waarvoor corticosteroïden gebruikt werden, of waarbij door middel van radiografie ILZ niet uitgesloten kon worden, werden geëxcludeerd.

Het primaire eindpunt was PFS in HR+-patiënten en werd beoordeeld door een geblindeerde centrale onafhankelijke beoordelingscommissie. Secundaire eindpunten waren PFS in alle patiënten, OS in HR+-patiënten en alle patiënten.

De eerste interimanalyse voor OS werd uitgevoerd met de PFS-analyse indien PFS significant ($p < 0.0075$) was voor zowel het HR+ cohort als de totale populatie. Indien de OS-analyse niet significant was ($p > 0.0075$) in één van de cohorten (HR+ of totale populatie), zou een tweede interimanalyse uitgevoerd worden op grond van ongeveer 233 OS-events in het HR+ cohort. Dat komt overeen met een informatiefractie van 70%. Indien deze tweede analyse niet significant was, zou de derde en laatste analyse uitgevoerd worden bij ongeveer 333 OS-events in het HR+ cohort.

De analyses voor effectiviteit werden uitgevoerd voor de *intention-to-treat* (ITT) populatie.

Veiligheidsdata werden gerapporteerd voor de *as-treated* (AT) populatie.

De kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd in DESTINY-Breast04, maar werd wel gerapporteerd in de EPAR. Kwaliteit van leven werd onderzocht met behulp van vragenlijsten (QLQ-C30, QLQ-BR45 en EQ-5D-5L).^[25]

Bij de data cutoff van januari 2022 was het primaire eindpunt bereikt en werd er een significant effect op PFS in gezien in zowel het HR+ cohort als in de gehele populatie. De mediane follow-up duur bij deze data cutoff was 18,4 (95% BI: 17,7 tot 18,9) maanden.

De baseline patiëntkarakteristieken van de twee behandelarmen waren vergelijkbaar. Van de patiënten had 89% in de trastuzumab-deruxitecan-arm en 90% in de chemotherapie -arm een HR+ carcinoom. Dit komt overeen met de Nederlandse patiëntenpopulatie, waarbij ongeveer 13% van de HER2- mammacarcinomen HR- zijn.^[20]

De mediane leeftijd van de studiepopulatie was 58 en 56 jaar in respectievelijk de trastuzumab-deruxitecan-arm en de chemotherapie -arm. Dit is jonger dan de mediane leeftijd bij diagnose van ~61 jaar bij mammacarcinoom.^[28, 29] Echter, de mediane leeftijd voor gevorderde HER2-low mammacarcinoom in Nederland is niet bekend. Overigens was de mediane leeftijd van de patiënten vergelijkbaar in beide armen. Het mogelijke effect van de lagere leeftijd wordt daarom als gelijk beschouwd in beide behandelarmen. Daarentegen is het onduidelijk of het mogelijke verschil in de mediane leeftijd ten opzichte van de Nederlandse populatie invloed heeft op het gevonden relatieve effect.

De studiepopulatie bestond voornamelijk uit Kaukasische (47% in de trastuzumab-deruxitecan-arm vs 50% in de chemotherapie-arm) en Aziatische (41% in de trastuzumab-deruxitecan-arm vs 39% in de chemotherapie-arm) patiënten. Echter, ras en etnische afkomst hebben geen klinisch significant effect op de blootstelling aan trastuzumab-deruxitecan of de afgifte van deruxitecan.^[1] Ook wordt de fractie Europese patiënten voldoende geacht voor interpretatie van de resultaten voor de Europese behandelsetting.^[25]

Het mediane aantal voorgaande behandelingen in de gemetastaseerde behandelsetting was 3 in beide behandelarmen. De gebruikte behandelingen in voorgaande behandellijnen in de studiepopulatie waren gelijk verdeeld over de behandelarmen, met een mediaan van 3 voorgaande behandellijnen in beide armen. Van de in een voorgaande lijn ontvangen chemotherapie waren de meest voorkomende behandelingen cyclofosfamide (55,5% en 50,5%), capecitabine (51,2% en 51,6%) en paclitaxel (50,1% en 50,5%). De door de fabrikant geconsulteerde klinische experts gaven aan dat in Nederland patiënten vooral behandeld worden met capecitabine en paclitaxel. De gebruikte (voorgaande) behandelingen komen daarom niet geheel overeen met de Nederlandse praktijk. Daarentegen verwachten zij niet dat dit verschil een relevant effect zal hebben op de resultaten. De gegevens uit DESTINY-Breast04 worden daarom toepasbaar geacht voor de Nederlandse praktijk.

Er zijn geen gegevens gerapporteerd over de toegepaste vervolghandelingen.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving^[27]

Ten tijde van de data cutoff in januari 2022 hadden 199 van de geplande 333 OS-events in het HR+ cohort plaatsgevonden. Dat komt overeen met een informatiefraction van 59,8%. De statistische significantiegrens voor het effect op PFS van $p=0,0075$ was overschreden in zowel het HR+ cohort als in de totale populatie.²

De mediane OS in de totale populatie was 23,4 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 20,0 tot 24,8) in de trastuzumab-deruxtecan-arm en 16,8 maanden (95% BI: 14,5 tot 20,0) in de chemotherapie-arm, resulterend in een absoluut verschil van 6,6 maanden en een hazard ratio (HR) van 0,64 (95% BI: 0,49 tot 0,84; $p=0,001$).

Subroepanalyse op basis van HR-status

HR+:

De mediane OS was 23,9 maanden (95% BI: 20,8 tot 24,8) in de trastuzumab-deruxtecan-arm en 17,5 maanden (95% BI: 15,2 tot 22,4) in de chemotherapie-arm, resulterend in een absoluut verschil van 6,4 maanden en een HR van 0,64 (95% BI: 0,48 tot 0,86; $p=0,003$).

HR-:

De mediane OS was 18,2 maanden (95% BI: 13,6 tot niet bereikt) in de trastuzumab-deruxtecan-arm en 8,3 maanden (95% BI: 5,6 tot 20,6) in de chemotherapie-arm, resulterend in een absoluut verschil van 6,6 maanden en een HR van 0,48 (95% BI: 0,24 tot 0,95).

Zowel de absolute winst in OS als relatieve effectschatting voldoen aan de PASKWIL2023-criteria (zie Appendix 1). Er bestaat echter een ernstig risico op onnauwkeurigheid aangezien het 95% BI (0,49 tot 0,84) de relevantiegrens (0,7) overschrijdt.

Er sprake van een interimanalyse met voldoende gegevens (59,8%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Het Zorginstituut schat het risico op bias in op laag.^[30, 31] Ook is enige onzekerheid door mogelijke overschatting in het effect reeds meegenomen bij de beoordeling van de onnauwkeurigheid.

De bias als gevolg van de open-label setting van de studie heeft geen relevant effect op de OS omdat het om een harde uitkomstmaat gaat.

GRADE-conclusie:

Trastuzumab-deruxtecan resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte vergelen met chemotherapie naar keuze van de arts.

Kwaliteit van leven^[25]

In de trastuzumab-deruxtecan-arm hadden >92% van de patiënten de kwaliteit van leven vragenlijsten ingevuld van cyclus 2 tot 27 vergeleken met >80% in de chemotherapie-arm. Hoewel geen gegevens gerapporteerd zijn in peer-reviewed publicaties over gemiddelde QLQ-C30 of QLQ-BR45 scores, beschrijft het EPAR Assessment report dat de algehele kwaliteit van leven gemeten met de QLQ-C30 stabiel bleef in beide behandelarmen.³

² Voorwaarde voor het uitvoeren van de interimanalyse van OS was een statistische significantie van minstens $p=0,0075$ voor PFS.

³ Voor het beoordelen van het farmacotherapeutisch effect middels de GRADE-methodiek gebruikt het Zorginstituut in beginsel alleen peer-reviewed publicatie.

GRADE-conclusie:

Door het ontbreken van gegevens kan de kwaliteit van leven niet beoordeeld worden.

3.3.1 Overige overwegingen

De interimanalyse voor OS in de gehele populatie was uitgevoerd na een mediane follow-up van 18,4 maanden omdat statistische significantie ($p < 0,0075$) voor PFS was aangetoond in de HR+ populatie en totale populatie. De informatiefraction van ~60% voor OS geeft voldoende zekerheid over het effect. De interimanalyse voor OS is uitgevoerd bij een vooraf vastgestelde statistische significantie van PFS. De interimanalyse voor OS is daarmee transparant uitgevoerd. Verder beschouwt het Zorginstituut, bij een correcte interimanalyse methode, een informatiefraction van >50% als voldoende matuur. Ook overschrijdt de mediane follow-up van 18,4 maanden de minimale follow-up tijd van 15 maanden (zie 2.1.1. PICO). De onzekerheid in resultaten aan de hand van immaturiteit werd meegenomen in de vorm van een risico op onnauwkeurigheid in de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs. Aan de hand van het beschikbare bewijs, dat als voldoende matuur wordt beschouwd, wordt een klinisch relevante overlevingswinst geobserveerd (>16 weken en $HR < 0,7$). De EMA heeft de fabrikant verzocht om de finale OS-analyse in te dienen. Deze analyse wordt naar verwachting uitgevoerd in eind 2024. Ook het effect op PFS, dat een surrogaatuitkomstmaat voor de algehele overleving is, was klinisch relevant in de totale populatie. Zo werd de PFS verlengt van 5,1 maanden (95% BI: 4,2 tot 6,8) in de chemotherapie-arm naar 9,9 maanden (95% BI: 9,0 tot 11,3) in de trastuzumab-deruxtecan-arm (HR 0,50 [95% BI: 0,40 tot 0,63]).

Hoewel het effect op de overlevingswinst vergelijkbaar was voor de twee subgroepen gestratificeerd op hormoonstatus (HR-, HR+) was de populatiegrootte voor HR- relatief klein ($n=58$) vergeleken met de HR+ populatie ($n=494$). Hoewel dit overeenkomt met de verdeling van HR+/HR- mammacarcinomen in de Nederlandse patiëntpopulatie is de studie niet gepowerd om effect aan te kunnen tonen in de HR- populatie. Er bestaat daarom onzekerheid over het effect in deze subgroep, waarvoor een breed 95% BI bestaat (0,24 tot 0,95) hoewel de puntschatter van het effect HR 0,48 ruim onder de klinische relevantiegrens van 0,7 ligt. Er bestaat onzekerheid over *true effect size* in de HR- populatie door de kleine subgroep populatie. Desondanks is het aannemelijk dat door de grootte van het effect, de slechte prognose in HR- en het mechanisme van trastuzumab-deruxtecan, de HR- subpopulatie een vergelijkbaar voordeel zullen hebben als de HR+ populatie.

Sinds sacituzumab govitecan (Trodely®) in Nederland vergoed wordt voor triple negatieve borstkanker zijn de Nederlandse richtlijnen (nog) niet herzien. In de Europese richtlijnen wordt bij triple negatieve borstkanker na chemotherapie aanbevolen te behandelen met sacituzumab govitecan. Na deze behandeling wordt behandeling met trastuzumab-deruxtecan aanbevolen. De NVMO heeft op verzoek van het Zorginstituut en in overleg met NABON aangegeven dat er nog geen klinisch-wetenschappelijk bewijs is voor een therapeutisch voordeel van sequentieel behandelen met trastuzumab-deruxtecan en sacituzumab govitecan. Dit houdt in dat oncologen in Nederland volgens NVMO/NABON vooralsnog zelf kunnen kiezen of zij eerst behandelen met trastuzumab-deruxtecan of met sacituzumab govitecan. De keuze van de behandeling met een van deze middelen zou bepaald worden op basis van onder andere de HER2 expressie, de voorgeschiedenis, het toxiciteitsprofiel en co-morbiditeit. Er zijn geen klinische studies gepubliceerd waarin trastuzumab-deruxtecan en sacituzumab govitecan direct met elkaar vergeleken worden in patiënten met een HER2-low borstkanker.⁴ De studie van sacituzumab govitecan ($n=468$) werd uitgevoerd in patiënten met een HER2- (*niet HER2-low*) borstkanker. Daardoor is ook een indirecte vergelijking in de HER2-low populatie niet mogelijk.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit peer-reviewed publicaties waarin de vervolgbehandelingen van de geïncludeerde patiënten van DESTINY-Breast04 beschreven staan. Mogelijk effect van vervolgbehandelingen wordt echter als gering beschouwd aangezien er geen bewezen effectieve behandelopties zijn in verdere behandelingslijnen. Ook werd in een ESMO-

⁴ Het bewijs voor het sequentieel behandelen van trastuzumab-deruxtecan en sacituzumab govitecan is uiteengezet in een overzicht van Gilead Sciences: Trodely® (sacituzumab govitecan-hziy) Sequencing With Other ADCs in HER2-mBC; 4 oktober 2024. DEFINITIEF | 25 MAART 2025 | Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van HER2-low borstkanker 2024024713

congres de verdeling van vervolgbehandelingen gepresenteerd van DESTINY-Breast04, waarin er geen verschillen in de behandelarmen werden gezien.

Tevens heeft de commissie BOM (CieBOM) van de NVMO een positief advies uitgebracht over de klinische effecten van trastuzumab-deruxtecan in de voorliggende indicatie, welke voldoen aan de PASKWIL2023-criteria.^[32] De CieBOM doet verder geen uitspraken over de positie van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van andere systemische behandelmogelijkheden in deze indicatie. Ook kaart zij in haar advies aan dat de kosten voor deze behandeling erg hoog zijn.

In DAISY, een fase 2 studie (n=186) werd het effect van trastuzumab-deruxtecan onderzocht bij patiënten met een gemetastaseerde borstkanker met verschillende HER2-expressies in de tweede behandelrij.⁵ De studie bestond uit drie cohorten op basis van HER2-expressie: HER2-positief (n=72), HER2-low (n=74) en HER2-negatief (n=40). De *objective response rate*, de primaire uitkomstmaat van de studie, was 70,6%, 37,5% en 29,7% in respectievelijk cohort 1, 2 en 3. Na een mediane follow-up tijd van 15,6 maanden bedroeg de mediane PFS 11,1; 6,7 en 4,2 maanden. Na 14,1 maanden follow-up was de mediane OS nog niet bereikt in cohort 1 (95% BI: 16,7 tot niet bereikt) en cohort 2 (95% BI: 16,7 tot niet bereikt) terwijl de mediane OS in cohort 3 11,6 maanden (95% BI: 8,3 tot 17,3) bedroeg. Op basis van deze gegevens kan geconcludeerd worden dat de mate van HER2 expressie een determinant is voor de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij gemetastaseerde borstkanker. Verder werd er ook in het HER2 negatieve cohort 3 enige antitumor activiteit geobserveerd. Mogelijk zou trastuzumab-deruxtecan ook zijn werking kunnen uitvoeren via een HER2-onafhankelijke cellulaire opname.

Diagnostiek

Aanleiding

Als gevolg van de nieuwe HER2-classificering heeft het Zorginstituut, vanuit het perspectief van risicogericht pakketbeheer, in een verkennende analyse (zie rapport 'Verkennende analyse HER2-low diagnostiek') de validiteit en uitvoerbaarheid van de Ventana-test (Ultraview) getoetst om HER2-low status te kunnen bepalen. Daarnaast zijn de huidige standaardtesten gevalideerd en gekalibreerd voor de bepaling van de 'oude' HER2-classificatie (HER2-positief of HER2-negatief). Er is een risico dat met de gebruikelijke testtechniek(en) voor de 'oude' HER2-classificatie, niet consequent dezelfde patiënten worden geïdentificeerd als HER2-low vergeleken met een 'nieuwe' testtechniek die gekalibreerd én gevalideerd is in een prospectief vergelijkende studie. Omdat trastuzumab-deruxtecan een ernstig bijwerkingenprofiel heeft, is het cruciaal dat het percentage 'fout-positieven' (*deze worden onterecht behandeld*) en 'fout-negatieven' (*deze worden onterecht niet behandeld*) zo laag als mogelijk is: geborgd moet zijn dat patiënten niet onterecht behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan en daarmee gezondheidsschade oplopen door blootstelling aan ernstige bijwerkingen. Tegelijkertijd moet geborgd zijn dat patiënten niet onterecht een effectieve behandeling onthouden wordt.

In het rapport 'Verkennende analyse HER2-low diagnostiek' werd beoordeeld wat de klinische prestaties zijn van de andere standard of-care immunohistochemie testen (SOC-testen) ten opzichte van de in de DESTINY-Breast04-studie gebruikte Ventana-test (Ultraview). Het moet voldoende aannemelijk aangetoond zijn dat de andere SOC-testen dezelfde patiënten selecteren (concordant zijn) als de in de DESTINY-Breast04 studie gebruikte test om met vertrouwen in de Nederlandse praktijk toegepast te kunnen worden.^{6,7}

Aanvullend werd onderzocht of de Ventana-test (Ultraview) voldoende accuraat is. Omdat het om een nieuwe classificatie van de HER2-status gaat, is het belangrijk dat de test die gebruikt is in de DESTINY-Breast04-studie voldoende valide is (accuraat en reproduceerbaar): meet de test wat het moet meten (diagnostische accuratesse) en is deze reproduceerbaar (analytische accuratesse).

Overwegingen en conclusie

De gegevens die ten grondslag liggen aan de beoordeling van de therapeutische waarde van trastuzumab-deruxtecan in de voorliggende indicatie zijn afkomstig uit de DESTINY-Breast04

⁵ Mosele F, Deluche E, Lusque A et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: phase 2 DAISY trial. *Nature Medicine* 2023; 29: 2110 - 2120

⁶ [Medische tests \(beoordeling stand van de wetenschap en praktijk\) | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#)

⁷ [Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant | Rapport | Zorginstituut Nederland](#)

studie. Aan de hand van zijn toetsing in het rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek' concludeert het Zorginstituut het volgende:

1. Preklinische studies onderbouwen de rationale voor HER2-low als biomarker voor het geneesmiddel trastuzumab-deruxtecan.
2. Analytische en diagnostische accuratesse studies laten zien dat de Ventana-test (Ultraview) accuraat en reproduceerbaar is voor de bepaling van HER2-low status.
3. Vooralsnog zijn we alleen op basis van de DESTINY-Breast04-studie geïnformeerd over de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten die geselecteerd zijn met de Ventana-test (Ultraview).
4. Andere IHC-testen laten grote inter-laboratorium variabiliteit zien bij de bepaling van HER2-low status en een lage concordantie met de Ventana-test (Ultraview). Dat betekent dat op individueel patiëntniveau het risico bestaat dat er een ander behandelbeleid wordt ingezet op geleide van verschillende testresultaten. Op geleide van de in de DESTINY-Breast04-studie gebruikte Ventana-test (Ultraview) wordt 19% van de patiënten aangewezen als HER2-low. Er zijn aanwijzingen dat met de HercepTest 35% van de totale populatie aangewezen wordt als HER2-low. Dat betekent dat op geleide van de HercepTest (een van de nu gangbare IHC testen) 1,84x meer patiënten zouden worden behandeld met trastuzumab-deruxtecan in vergelijking met de Ventana-test (Ultraview) als referentietest.

Deze observaties overwegende is het Zorginstituut van mening dat totdat de vereiste, hoge concordantie van testen in de praktijk tot stand gebracht is, alleen de Ventana-test (Ultraview) vooralsnog de aangewezen test is om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan.

3.4 Ongunstige effecten

Bijwerkingen van graad 3 en hoger (ongeacht of dit interventiegerelateerd was) kwamen voor bij 52,6% van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan-arm en bij 67,4% van de patiënten in de chemotherapie-arm. Ernstige ongunstige effecten (ongeacht of dit interventiegerelateerd was) traden op bij 27,8% en 25,0% van de patiënten in de respectievelijke behandelarmen. In 14/371 (3,8%) patiënten in de trastuzumab-deruxtecan-arm traden ongunstige effecten op met sterfte als gevolg vergeleken met 5/184 (2,9%) in de chemotherapie-arm. Er vonden 7/371 (1,9%) interventiegerelateerde ongunstige effecten plaats met sterfte als gevolg in de trastuzumab-deruxtecan-arm. Er vond geen sterfte plaats als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten in de chemotherapie-arm.

Tabel 2: Ongunstige effecten van trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts.

	trastuzumab-deruxtecan	chemotherapie naar keuze van de arts
meest frequent (>20%)	Misselijkheid, vermoeidheid, braken, alopecia, neutropenie, anemie, verminderde eetlust, verhoogde transaminase waarden, trombocytopenie, leukopenie, diarree, constipatie	Misselijkheid, vermoeidheid, alopecia, neutropenie, anemie, verhoogde transaminase waarden, leukopenie
ernstig	ILZ, longontsteking	Febriele neutropenie, neutropenie, overdosering

ILZ, Interstitiële longziekte

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten / Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Er werden meer interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten gezien in de trastuzumab-deruxtecan-arm (12,9%) dan in de chemotherapie-arm (11,0%). Daarentegen werden minder graad ≥ 3 interventiegerelateerde bijwerkingen gezien in de trastuzumab-deruxtecan-arm (41,5%) dan in de chemotherapie-arm (57,6%). De meest gemelde interventiegerelateerde

bijwerkingen van graad 3 en hoger tijdens behandeling met trastuzumab-deruxtecan waren neutropenie (13,7%), anemie (8,1%) en vermoeidheid (7,5%). Dit verschilde van het bijwerkingenprofiel van de chemotherapie-arm, waarin neutropenie (40,7%), leukopenie (19,2%) en toegenomen transaminasewaarden (8,1%) de meest voorkomende graad ≥ 3 interventiegerelateerde bijwerkingen waren.

De door het Zorginstituut berekende risk ratio (RR) voor de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten, bedroeg 1,17 (95% BI: 0,71 tot 1,93). Hiermee ligt de puntschatter tussen de default grenswaarden (0,75 of 1,25), maar overlapt het brede betrouwbaarheidsinterval beide grenswaarden. Er is daarom een zeer ernstig risico op onnauwkeurigheid.

Als gevolg van de open-label setting van de studie kan er een relevant effect zijn op de screening van interventie-specifieke bijwerkingen, waardoor er een ernstig risico op bias bestaat.

GRADE-conclusie:

Het effect van trastuzumab-deruxtecan op de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten^[25]

Er waren meer stakers als gevolg van ongunstige effecten in de trastuzumab-deruxtecan-arm (16,2%) dan in de chemotherapie-arm (8,1%). Het voornaamste ongunstige effect dat tot staking van behandeling leidde was ILZ (8,4%) in de trastuzumab-deruxtecan-arm en perifere sensorische neuropathie (2,3%) in de chemotherapie-arm.

Het door het Zorginstituut berekende RR op basis van de gepubliceerde percentages bedroeg 2,15 (95% BI: 1,23 tot 3,74). Hiermee is de puntschatter groter dan de default grenswaarde (1,25) maar overlapt het betrouwbaarheidsinterval deze grenswaarde. Er bestaat daarom een ernstig risico op onnauwkeurigheid.

Als gevolg van de open-label setting van de studie kan er een relevant effect zijn op de screening van interventie-specifieke bijwerkingen, waardoor er een ernstig risico op bias bestaat.

GRADE-conclusie:

Trastuzumab-deruxtecan resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts.

3.4.1 Overige overwegingen

De mediane behandelduur met trastuzumab-deruxtecan was 8,21 maanden vergeleken met 3,5 maanden in de chemotherapie-arm.^[25] Door de zeer lage kwaliteit van bewijs is het effect van trastuzumab-deruxtecan op interventiegerelateerde ongunstige effecten ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts onzeker. Een belangrijke factor in deze onzekerheid is het brede 95% BI dat zowel de onder- als bovengrens van de default grenswaarden (0,75 en 1,25) overschrijdt. Hoewel de puntschatter van de RR van 1,17 binnen deze grenzen ligt kan er door het 95% BI niet uitgesloten worden dat trastuzumab-deruxtecan gebruik gepaard gaat met ofwel een lagere ofwel een hogere kans op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Interstitiële longziekte (ILZ) was de voornaamste reden om de behandeling met trastuzumab-deruxtecan te staken. In 45/371 (12,1%) van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan vond interventiegerelateerde ILZ plaats na een mediane behandelduur van 129 dagen. Ongeveer de helft 25/45 (55,6%) van hen herstelde van de ILZ, terwijl 2/45 (4,4%) patiënten overleden als gevolg daarvan. Mediane tijd tot het ontwikkelen van ILZ was 129 dagen. Zoals ook opgenomen in de SmPC is het van belang dat voorafgaand aan de behandeling patiënten gescreend worden op risicofactoren voor het ontwikkelen van ILZ (zie 3.6 *Toepasbaarheid*).

Vermindering van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) trad op in 17 (4,6%) patiënten van de trastuzumab-deruxtecan-arm. Van deze patiënten was bij 12 sprake van een onderliggende of gelijktijdige cardiovasculaire aandoening of gebruik van andere medicatie waarvoor cardiovasculaire risico's bestaan. Allen hadden een potentieel cardiotoxisch geneesmiddel gebruikt in het verleden, en 13 anthracyclines ontvangen in een voorgaande behandellijn.

Er is bij de behandeling van trastuzumab-deruxtecan sprake van een relatief hoog percentage sterfgevallen als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten (1,9%). Het Zorginstituut acht deze incidentie echter acceptabel in deze non-curatieve setting, met name in verband met de klinisch relevante verlenging van de overleving. Behalve ILZ (2/371 [0,5%]) werden geen andere specifieke interventiegerelateerde ongunstige effecten met sterfte als gevolg gerapporteerd in meer dan één patiënt.

3.5 Ervaring

De ervaring met trastuzumab-deruxtecan is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts

	<i>trastuzumab-deruxtecan</i>	<i>chemotherapie naar keuze van de arts</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X

3.6 Toepasbaarheid

In de SmPC is uitgebreide informatie opgenomen over de toepasbaarheid. Het voert te ver om de toepasbaarheid met de verschillende interventies waaruit de vergelijkende behandeling (zoals eribulin, capecitabine, nab-paclitaxel, gemcitabine, of paclitaxel in DESTINY-Breast04) kan bestaan te bespreken op deze plaats. In deze paragraaf vermelden we daarom alleen de belangrijkste aspecten van de toepasbaarheid van trastuzumab-deruxtecan.

Contra-indicaties

Behalve overgevoeligheid voor trastuzumab-deruxtecan bestaan er geen contra-indicaties voor trastuzumab-deruxtecan.

Specifieke groepen

Uit de farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd (bereik: 20-96 jaar) geen nadelig effect had op de farmacokinetiek van trastuzumab-deruxtecan.

Hoewel er geen specifieke onderzoeken zijn uitgevoerd in populaties met een nierfunctiestoornis zijn er geen aanwijzingen dat deze stoornis het effect van trastuzumab-deruxtecan nadelig beïnvloedt.

Er zijn te weinig gegevens om conclusies te trekken over populaties met een leverstoornis.

Interacties

Gelijktijdige toediening met ritonavir of met itraconazol leidde niet tot een klinisch betekenisvolle stijging (10-20%) van de blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan of de afgegeven topo-isomerase I-remmer, DXd. Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij

gelijktijdige toediening van trastuzumab-deruxtecan met geneesmiddelen die remmers zijn van de transporteiwitten CYP3A, OATP1B of P-gp.

Waarschuwingen en voorzorgen

ILZ

Gevallen van ILZ en/of pneumonitis, zijn gemeld met trastuzumab-deruxtecan. Ook zijn gevallen met fatale afloop waargenomen. Patiënten moeten worden geadviseerd dat ze onmiddellijk melding moeten maken van hoesten, dyspneu, koorts en/of nieuwe of ergere ademhalings symptomen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van ILD/pneumonitis. Aanwijzingen voor ILD/pneumonitis moeten onmiddellijk worden onderzocht. Patiënten bij wie ILD/pneumonitis wordt vermoed, moeten worden geëvalueerd met behulp van radiologische beeldvorming, bij voorkeur een CT-scan. Aan de hand van de ernst van de ILZ moet behandeling tijdelijk of definitief worden gestaakt. In het geval van tijdelijk staken moet het herstel tot graad 0 ILZ zijn voordat het kan worden hervat. Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD/pneumonitis of patiënten met een matige of ernstige ierfunctiestoornis hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van ILD/pneumonitis en moeten zorgvuldig worden gemonitord.

Neutropenie

In klinisch onderzoek met trastuzumab-deruxtecan zijn gevallen van neutropenie met fatale afloop, waaronder febriele neutropenie, gemeld. Vóór het instellen van een behandeling met trastuzumab-deruxtecan en vóór elke toediening, en wanneer dit klinisch is aangewezen, moet er een volledige loedbeeld worden bepaald. Afhankelijk van de ernst van de neutropenie kan het nodig zijn de toediening van trastuzumab-deruxtecan te onderbreken of de dosis ervan te verlagen.

Verlaging van de linkerventrieklejectiefraction

Een verlaging van de LVEF is waargenomen met anti-HER2-therapieën. Standaardhartfunctietests (echocardiogram of MUGA [multigated acquisition]-scan) moeten plaatsvinden voor de beoordeling van de LVEF voordat een behandeling met trastuzumab-deruxtecan wordt ingesteld en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling, zoals klinisch geïndiceerd. Een verlaging van de LVEF moet leiden tot onderbreking van de behandeling. De behandeling met trastuzumab-deruxtecan moet definitief worden stopgezet als een LVEF lager dan 40% of een absolute verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangswaarde wordt bevestigd en bij patiënten met symptomatisch congestief hartfalen.

Embryofoetale toxiciteit

Trastuzumab-deruxtecan kan schadelijke effecten hebben op een foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. In postmarketingmeldingen leidde het gebruik van trastuzumab, een HER2-receptorantagonist, tijdens de zwangerschap tot gevallen van oligohydramnion, wat zich manifesteerde als fatale pulmonale hypoplasie, skeletafwijkingen en neonataal overlijden. De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd alvorens een behandeling met trastuzumab-deruxtecan in te stellen. De patiënt moet worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van trastuzumab-deruxtecan is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts

	<i>trastuzumab-deruxtecan</i>	<i>chemotherapie naar keuze van de arts</i>
Toedieningswijze	Intraveneus infuus	Afhankelijk van de gekozen chemotherapie oraal (capecitabine), intraveneuze infuus (nab-paclitaxel,

		gemcitabine, paclitaxel) of intraveneuze injectie (eribuline).
Toedieningsfrequentie	Eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit	Afhankelijk van de gekozen chemotherapie tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door 1 week rust van iedere 3-wekelijkse cyclus (capecitabine), eenmaal om de 3 weken (nab-paclitaxel, paclitaxel), of op dag 1 en 8 van iedere 3 wekelijkse cyclus (eribuline, gemcitabine)

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Trastuzumab-deruxtecan is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

In dit rapport wordt antwoord gegeven op de vraag of trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Momenteel worden Nederlandse patiënten in de tweede lijn, op de plaatsbepaling van trastuzumab-deruxtecan, behandeld met tweedelijns chemotherapie. Er bestaat geen standaardbehandeling en de chemotherapie wordt in deze behandellijn gekozen aan de hand van patiëntkarakteristieken en voorgaande behandelingen. De vergelijkende behandeling is daarom chemotherapie naar keuze van de arts.

Uit het literatuuronderzoek kwam één studie die voldeed aan de in- en exclusiecriteria: DESTINY-Breast04, een fase 3, open-label, gerandomiseerde studie (n=557). Patiënten met HER2-low borstkanker werden geïdentificeerd met de Ventana-test (Ultraview). In deze studie werd trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts. De geïnccludeerde patiënten en setting van de studie zijn representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. De studie werd gepowered voor de HR+ patiëntgroep, die ~90% van de geïnccludeerde patiënten omvat. Nadat significantie werd aangetoond op de PFS in de HR+ subgroep en de totale populatie werd een interimanalyse uitgevoerd voor OS na een mediane follow-up van 18,4 maanden.

Op grond van de DESTINY-Breast04 studie kunnen bij een mediane follow-up van 18,4 maanden de volgende conclusies getrokken worden:

- Trastuzumab-deruxtecan resulteert ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts waarschijnlijk in een klinisch relevante overlevingswinst. Zo voldeed zowel de absolute winst in OS (6,6 maanden) als het relatieve effect op de OS (HR 0,64 [95% BI: 0,49 tot 0,84; p=0,001]) aan de PASKWIL2023-criteria (overlevingswinst >16 weken en HR<0,7). Door de overlap van het 95% BI met de klinische significantiegrens bestaat er een ernstig risico op onnauwkeurigheid. Hoewel de gegevens afkomstig zijn uit een interimanalyse is er door een aanzienlijke informatiefraction van ~60% voldoende zekerheid in de gevonden resultaten door een laag risico op bias. Ook is enige onzekerheid door mogelijke overschatting in het effect reeds meegenomen bij de beoordeling van de onnauwkeurigheid.
- Na stratificatie op basis van hormoonstatus werd een vergelijkbaar effect gevonden in de subgroepen op basis van HR-status (HR+, HR 0,64 [95% BI: 0,48 tot 0,86]; HR-, HR 0,48 [95% BI: 0,24 tot 0,95]). Hoewel de effect size voor de HR- subgroep onbekend is, is het aannemelijk dat patiënten met HR- borstkanker een vergelijkbaar voordeel zullen hebben als patiënten met HR+ borstkanker bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan.
- Door het ontbreken van gegevens kan de kwaliteit van leven niet beoordeeld worden. Wel beschrijft het EPAR Assessment Report dat de algehele kwaliteit van leven stabiel bleef in beide behandelarmen.
- Het is door de zeer lage kwaliteit van bewijs onzeker of trastuzumab-deruxtecan een klinisch significant effect heeft op de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts. Hoewel de puntschatter van de RR (1,17) tussen de default grenswaarden (0,75 en 1,25) ligt, is er een zeer ernstig risico op onnauwkeurigheid door het brede 95% BI (0,71 tot 1,93) en een ernstig risico op bias door de open-label studieopzet.
- Trastuzumab-deruxtecan resulteert mogelijk in een klinisch relevante verhoging van de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts. Er waren meer stakers als gevolg van ongunstige effecten in de trastuzumab-deruxtecan-arm (16,2%) dan in de chemotherapie-arm (8,1%). Het door het Zorginstituut berekende RR bedroeg 2,15 (95% BI: 1,23 tot 3,74). Hiermee is de puntschatter groter dan

de default grenswaarde (1,25) maar overlapt het betrouwbaarheidsinterval deze grenswaarde. Er bestaat daarom een ernstig risico op onnauwkeurigheid. Als gevolg van de open-label setting van de studie bestaat er ook een ernstig risico op bias.

Het is onduidelijk of trastuzumab-deruxtecan een negatiever toxiciteitsprofiel heeft dan chemotherapie naar keuze van de arts, hoewel trastuzumab-deruxtecan leidt tot meer stakers als gevolg van ongunstige effecten. Een belangrijke bijwerking van de behandeling is ILZ. Dit was de meest voorkomende reden om behandeling met trastuzumab-deruxtecan te staken. Echter is door een toename van gebruikservaring met trastuzumab-deruxtecan de kwaliteit van monitoring op risicofactoren voor- en de behandeling van ILZ bevorderd. Ondanks de onzekerheid omtrent de interventiegerelateerde ongunstige effecten en de mogelijk klinisch relevante verhoging van de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten weegt het effect op de algehele overleving zwaar mee in de eindbeoordeling door de ongunstige overlevingsprognose. Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving waardoor een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel acceptabel is.

Voor het identificeren van patiënten met een HER2-low profiel, is in de DESTINY-Breast04 studie gebruik gemaakt van de Ventana-test (Ultraview). In het huidige Nederlandse testlandschap worden momenteel ook andere testen ingezet voor het identificeren van HER2-positieve vs. HER2-negatieve patiënten. Vanuit het perspectief van risicogericht pakketbeheer is in het rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek' een inschatting gemaakt van zowel de klinische als financiële risico's van deze specifieke (moleculaire) diagnostiek. Op basis van dit rapport kan worden geconcludeerd dat het Zorginstituut vooralsnog alleen op basis van de DESTINY-Breast04-studie geïnformeerd is over de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten die geselecteerd zijn met de Ventana-test (Ultraview). Het Zorginstituut is daarom van mening dat momenteel alleen de Ventana-test (Ultraview) voldoet aan de eisen met betrekking tot betrouwbare selectie van patiënten met HER2-low borstkanker die voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan in aanmerking komen. Totdat de vereiste, hoge concordantie van andere testen met de Ventana-test (Ultraview) in de praktijk tot stand gebracht is, is alleen de Ventana-test (Ultraview) vooralsnog de aangewezen test om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan.

4.2 Eindconclusie

Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Zie voor de adviezen van de Commissie BOM onder [Oncologische middelen](#) achter trastuzumab-deruxtecan op [nvmo.org](#).

5.2 Nieuw advies

Zie voor de adviezen van de Commissie BOM onder [Oncologische middelen](#) achter trastuzumab-deruxtecan op [nvmo.org](#).

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2024 met de volgende zoektermen:

'trastuzumab-deruxtecan' AND 'her2 low'

Filter: clinical studies

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Modi, 2022 ^[27]	Fase 3 gerandomiseerde (2:1), multicenter, internationale, open label studie (DB04-studie)	n=557 Trastuzumab-deruxtecan: n=373 Chemotherapie: n=184	Volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. Patiënten met een verleden van ILZ of hartfalen (klasse II tot IV) werden geëxcludeerd.	Interventie: Trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg per kg lichaamsgewicht IV op dag 1 van elke 3-wekelijks cyclus. Vergelijkende behandeling: Chemotherapie naar keuze van de behandelende arts: - eribuline (51%) - capecitabine (20%) - nab-paclitaxel (10%) - gemcitabine (10%) - paclitaxel 8%).	- PFS in HR+ subgroep - PFS in totale populatie - OS in HR+ subgroep - OS in totale populatie - effectiviteit in HR-subgroep - OR

HR+, hormoonstatus positief; HR-, hormoonstatus negatief; ILZ, interstitiële longziekte; OS, overall survival; PFS, progressievrije overleving; OR, objective response.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Ma, 2024	Meta-analyse van trastuzumab-deruxtecan in HER2-low en HER2-positieve mammacarcinoom.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	maart 2024	Samenvatting van de productkenmerken trastuzumab-deruxtecan
EMA / CBG	februari 2021	European Public Assessment Report (EPAR) trastuzumab-deruxtecan
NIV	december 2023	Richtlijn Borstkanker

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Trastuzumab-deruxtecan (N=373)	Chemotherapie naar keuze van de arts (N=184)
Mediane leeftijd (range) — jaren	57.5 (31.5–80.2)	55.9 (28.4–80.5)
Vrouw — no. (%)	371 (99.5)	184 (100)
Regio — no. (%)		
Europa of Israël	166 (44.5)	85 (46.2)
Asië	147 (39.4)	66 (35.9)
Noord Amerika	60 (16.1)	33 (17.9)
Ras — no. (%)		
Kaukasisch	176 (47.2)	91 (49.5)
Afrikaans	7 (1.9)	3 (1.6)
Aziatisch	151 (40.5)	72 (39.1)
Anders	39 (10.5)	17 (9.2)
Missing data	0	1 (0.5)
HER2-low status — no. (%)		
IHC 1+	215 (57.6)	106 (57.6)
IHC 2+ en ISH-negatief		
ECOG performance-status score — no. (%)		
0	200 (53.6)	105 (57.1)
1	173 (46.4)	79 (42.9)
Hormoonreceptor-positief — no. (%)	333 (89.3)	166 (90.2)

Metastases — no. (%)		
Hersenen	24 (6.4)	8 (4.3)
Lever	266 (71.3)	123 (66.8)
Long	120 (32.2)	63 (34.2)
Voorgaande behandeling — no. (%)		
Targeted therapy	279 (74.8)	140 (76.1)
CDK4/6 inhibitor	239 (64.1)	119 (64.7)
Immunotherapie	20 (5.4)	12 (6.5)
Andere	140 (37.5)	76 (41.3)
Endocrine therapie	347 (93.0)	165 (89.7)
Chemotherapie	373 (100)	183 (99.5)
Behandellijnen voor gemetastaseerde ziekte		
Mediaan aantal lijnen (range)	3 (1–9)	3 (1–8)
Aantal lijnen — no. patiënten (%)		
1	39 (10.5)	19 (10.3)
2	100 (26.8)	53 (28.8)
≥3	234 (62.7)	112 (60.9)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Modi et al. 2022	+	+	-	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking trastuzumab-deruxtecan versus chemotherapie naar keuze van de arts bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	trastuzumab-deruxtecan	chemotherapie	Relatief (95% BI)	Absoluut	

Algehele overleving, vastgesteld met OS (follow up: mediaan 18.4 maanden; MCID HR<0,7 en >16 weken overlevingswinst)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	149/373 (39,9%)	90/184 (48,9%)	HR 0,64 (0,49 tot 0,84)	6,6 maanden trastuzumab-deruxtecan: 23,4 maanden (95% BI: 20,0 tot 24,8) chemotherapie: 16,8 maanden (95% BI: 14,5 tot 20,0)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^{a,b,c}
---	------------------------	-----------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------	----------------	-----------------------------------	---	-----------------------------------

Kwaliteit van leven (vastgesteld met: QLQ)

1	gerandomiseerde trials	Kwaliteit van leven gegevens zijn niet gerapporteerd. Volgens de EPAR suggereren de kwaliteit van leven vragenlijsten een trend richting van instandhouding van kwaliteit van leven voor trastuzumab-deruxtecan.									
---	------------------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: mediaan 18.4 maanden)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^e	niet gevonden	48/371 (12,9%)	19/172 (11,0%)	RR 1,17 (0,71 tot 1,93)	19 meer per 1.000 (van 32 minder tot 103 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{d,e}
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	----------------------------------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 18.4 maanden)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	60/371 (16,2%)	14/172 (8,1%)	RR 2,15 (1,23 tot 3,74)	94 meer per 1.000 (van 19 meer tot 223 meer)	⊕⊕○○ Laag ^{d,f}
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	-----------------------------------	--	-----------------------------

BI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Argumentatie

a. De bias als gevolg van de open-label setting van de studie heeft geen relevant effect op de OS

- b. Er is sprake van een interim analyse met aanzienlijk minder gegevens (~60% informatiefraction) ten opzichte van de geplande finale analyse. Dit resulteert in onzekerheid over de effectschatting. Deze onzekerheid is echter reeds meegenomen bij de beoordeling van de onnauwkeurigheid.
- c. Er bestaat een ernstig risico op onnauwkeurigheid aangezien 95% BI (0,49 tot 0,84) de relevantiegrens (0,7) overschrijdt.
- d. De bias als gevolg van de open-label setting van de studie kan een relevant effect hebben op de screening van behandeling-specifieke bijwerkingen.
- e. Er bestaat een zeer ernstig risico op onnauwkeurigheid aangezien het 95% BI (0,71 tot 1,93) de default grenswaarden (0,75 en 1,25) overschrijden.
- f. Er bestaat een ernstig risico op onnauwkeurigheid aangezien het 95% BI (1,23 tot 3,74) de default grenswaarde (1,25) overschrijdt.

Appendix 1. PASKWIL2023-criteria

Palliatief, effectiviteit			
mOS in controlegroep ≤ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70 óf toename van 2 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+ +
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70 óf toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+ +
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+
ESMO-MCBS-gradering (inclusief bijdrage door QoL-analyse)			
Bijwerkingen (verschil tussen de behandelgroepen)			
• lethaal (absoluut)		< 5% verschil	+
• acuut, ernstig		< 25% verschil	+
• chronisch beperkend			+
• dosisreductie			
• staken van behandeling vanwege bijwerkingen			
Kwaliteit van leven			
• QoL-analyse		gevalideerde test(en) verricht	+
Impact van behandeling			
• acceptabele behandellast			+
Medicijnkosten			
• mediane behandelduur			
• per 28 dagen			
• prijsverschil in vergelijking met standaardbehandeling			

* dit criterium is in 2024 toegevoegd

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®). 2022 via
2. Zorg MvM (2021). Staatscourant 10 februari 2021. from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/binaries/content/assets/horizonscan/12feb-stcrt-2021-7360.pdf>.
3. EMA (2024). Enhertu, trastuzumab deruxtecan. from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>.
4. Nederland Z (2023). Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/02/15/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-trastuzumab-deruxtecan-enhertu>.
5. NCBI (2024). Breast Cancer (StatPearls). from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286>.
6. NHS (2019). Breast cancer in women. from <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>.
7. Indini A, Rijavec E and Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. Int J Mol Sci 2021; 22 via 10.3390/ijms22094774.
8. Shirman Y, Lubovsky S and Shai A. HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects. Breast Cancer (Dove Med Press) 2023; 15: 605-16. via 10.2147/BCTT.S366122.
9. Viale G, Basik M, Niikura N, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. ESMO Open 2023; 8: 101615. via 10.1016/j.esmoop.2023.101615.
10. Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG, et al. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population based cohort study. Breast 2022; 66: 278-84. via 10.1016/j.breast.2022.11.003.
11. NHG-richtlijnen (2021). Borstkanker. from <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/borstkanker#volledige-tekst>.
12. Agostinetti E, Montemurro F, Puglisi F, et al. Immunotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Clinical Evidence and Future Perspectives. Cancers (Basel) 2022; 14 via 10.3390/cancers14092136.
13. IKNL (2022). Locaties van uitzaaingen. from <https://iknl.nl/uitgezaaide-kanker/bijlage>.
14. IKNL (2023). Overleving borstkanker. from <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/overlevin>.
15. KWF (2021). Borstkanker in cijfers Nederland. from <https://www.kwf.nl/kanker/borstkanker>.
16. Menard S, Fortis S, Castiglioni F, et al. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. Oncology 2001; 61 Suppl 2: 67-72. via 10.1159/000055404.
17. Patel A UN, Peng Y. The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. Cancer. Cancers (Basel) 2020; 12: 2081. via
18. al IKe. Survival before and after the introduction of pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive advanced breast cancer, a study of the SONABRE Registry. Breast Cancer Res Treat 2021; 188: 571-81. via
19. al GEe. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. Eur J Cancer 2018; 96: 17-24. via
20. IKNL (2024). Incidentie. from <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>.
21. IKNL (2024). Prevalentie borstkanker. from <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/prevalentie>.
22. NABON/NIV (2023). Richtlijnen Borstkanker - Systemische therapie bij metastasen from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/gemetastaseerde_borstkanker/systemische_therapie_bij_metastasen.html.
23. ESMO (2023). ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. from <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>.
24. Nederland Z (2024). Pakketadvies herbeoordeling sluisgeneesmiddel sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van inoperabele of uitgezaaide borstkanker. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/07/09/pakketadvies-sacituzumab-govitecan-trodelvy-bij-borstkanker-herbeoordeling>.
25. EMA. EPAR Assessment trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®). 2022 via
26. Nederland Z (2023). Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.

27. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9-20. via 10.1056/NEJMoa2203690.
28. Lammers SWM, Meegdes M, Vriens IJH, et al. Treatment and survival of patients diagnosed with high-risk HR+/HER2- breast cancer in the Netherlands: a population-based retrospective cohort study. *ESMO Open* 2024; 9: 103008. via 10.1016/j.esmoop.2024.103008.
29. Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7: 1. via 10.1038/s41523-020-00208-2.
30. Freidlin B and Korn EL. Stopping clinical trials early for benefit: impact on estimation. *Clin Trials* 2009; 6: 119-25. via 10.1177/1740774509102310.
31. Korn EL, Freidlin B and Mooney M. Stopping or reporting early for positive results in randomized clinical trials: the National Cancer Institute Cooperative Group experience from 1990 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1712-21. via 10.1200/JCO.2008.19.5339.
32. BOM N-c (2024). Trastuzumab-deruxtecan bij het gemetastaseerd mammacarcinoom met een laag HER2-expressieprofiel. from <https://www.nvmo.org/bom/trastuzumab-deruxtecan-bij-het-gemetastaseerd-mammacarcinoom-met-een-laag-her2-expressieprofiel/>.



Budgetimpactanalyse van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet- reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low, na chemotherapie of na recidief tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing adjuvante chemotherapie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

30

Definitief | 4 april 2025

Colofon

Zaaknummer	2024022286
Volgnummer	2024031058
Contactpersoon	Dhr. mr. drs. K.G. Watson, MD Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. Dr. H.A. Geuzinge
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
1.1.1	Diagnostiek	5
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.1.1	Incidente patiënten	6
2.1.2	Prevalente patiënten	7
2.1.3	Marktpenetratie	7
2.1.4	Mogelijke indicatieverbreding	8
2.2	Substitutie	8
2.3	Kosten per patiënt per jaar	8
2.3.1	Trastuzumab-deruxtecan	8
2.3.2	Chemotherapie	9
2.3.3	Diagnostiekkosten	10
2.4	Aannames	10
3	Budgetimpact	11
4	Conclusie	12
5	Referenties	13
	Bijlage I	15

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelen- en diagnostiekkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten worden buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling; zie farmacotherapeutisch rapport.

1.1 Geregistreerde indicatie

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) is geregistreerd voor de behandeling van de volgende twee subtypes borstkanker:

- niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.
- niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.

Voor de eerstgenoemde indicatie wordt trastuzumab-deruxtecan reeds vergoed.¹ De huidige vergoedingsaanvraag betreft de tweede indicatie, namelijk HER2-low borstkanker. In deze BIA wordt dus ook alleen gekeken naar patiënten met HER2-low borstkanker.

Naast borstkanker, is trastuzumab-deruxtecan ook geregistreerd voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker en maagkanker. Voor deze twee indicaties heeft de registratiehouder (nog) geen vergoeding aangevraagd.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Op dit moment wordt in de NABON-richtlijn 'Borstkanker' alleen onderscheid gemaakt tussen HER2-negatief en HER-positief.² HER2-low is een subtype dat daarin nog niet genoemd wordt. Patiënten met HER2-low borstkanker worden in de huidige praktijk doorgaans als HER2-negatief beschouwd en behandeld. Afhankelijk van de HR-status vallen zij binnen de categorie HR+/HER2- (hormoongevoelig en HER2-negatief) of de categorie triple negatief (hormoonongevoelig en HER2-negatief).

Op basis van de registreerde indicatie, wordt trastuzumab-deruxtecan toegepast na behandeling met chemotherapie. Chemotherapie wordt volgens de NABON-richtlijn toegepast bij:

- Hormoonreceptor-negatieve gemetastaseerde borstkanker
- Endocriene resistentie
- Snel progressieve gemetastaseerde borstkanker met dreigende orgaandysfunctie

Met betrekking tot chemotherapie bij gemetastaseerde ziekte beschrijft de richtlijn het volgende: *'Antracyclines en/of taxanen worden als de meest effectieve chemotherapie beschouwd bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker en worden vaak als eerstelijnsbehandeling toegepast. Meestal wordt na antracycline en taxanen gekozen voor capecitabine. De keuze van chemotherapie hangt van diverse factoren af en dient geïndividualiseerd en in nauw overleg met de patiënt genomen te worden. Er is dan ook geen specifieke optimale chemotherapie keuze of volgorde in eerste- of tweede lijn aan te wijzen.'*²

Trastuzumab-deruxtecan kan in dit kader worden gezien als alternatief voor chemotherapie nadat patiënten ten minste één eerdere chemotherapie hebben gehad voor de behandeling van HER2-low borstkanker. Met de introductie van deze indicatieuitbreiding van trastuzumab-deruxtecan, zal er in de toekomst binnen de HER2-negatieve groep onderscheid gemaakt gaan worden tussen patiënten met vrijwel geen en patiënten met enige expressie van HER2.

De richtlijn van de European Society for Medical Oncology (ESMO) bevat al wel aanbevelingen voor patiënten met HER2-low borstkanker. De richtlijn geeft aan dat bij patiënten met HER2-low borstkanker trastuzumab-deruxtecan overwogen kan worden na ten minste één lijn chemotherapie.³

1.1.1 Diagnostiek

De mate van HER2-expressie wordt in de huidige situatie bepaald door middel van een immunohistochemie (IHC) test. Uit deze test kunnen de volgende uitslagen komen: 0 (negatief), 1+ (negatief), 2+ (twijfelgeval) of 3+ (positief). Bij de uitslag 3+ spreekt men van HER2-positiviteit. Bij de uitslagen 0 en 1+ spreekt men van een HER2-negatieve status. Bij de uitslag 2+ is een hertest met een Fluorescentie In Situ Hybridisatie test (FISH) of Chromogene In Situ Hybridisatie test (CISH) test noodzakelijk ter bevestiging. Uit de FISH- en CISH-test volgt een uitslag – (negatief) of + (positief). In de toekomst zal een uitslag 1+ en 2+ in combinatie met een negatieve FISH- of CISH-test als HER2-low geclassificeerd worden.

In de Nederlandse praktijk zijn vier verschillende IHC-testen beschikbaar die gebruikt worden voor de bepaling van de HER2-status. De Ventana-test (Ultraview) is een van deze testen. In de DESTINY-Breast04 (DB04) studie, waarin trastuzumab-deruxtecan bij de voorliggende indicatie werd onderzocht, werd enkel de Ventana-test (Ultraview) ingezet. Voor het identificeren van patiënten met een HER2-low profiel, is de Ventana-test (Ultraview) vooralsnog ook de enige klinisch (prospectief) gevalideerde test. Hiermee is de Ventana-test (Ultraview) de test die is aangewezen voor de selectie van patiënten met een HER2-low profiel voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan.^{4,5} Indien de huidige verschillende IHC-testen in de praktijk gebruikt blijven worden bij de HER2-low classificatie voor de inzet van trastuzumab-deruxtecan, brengt dat klinische en financiële risico's met zich mee (zie ook het **rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek'**). Uit een technische validatiestudie is namelijk gebleken dat binnen een geselecteerde groep samples, 19% als HER2-low werd geclassificeerd met de Ventana-test (Ultraview) en 35% met de HercepTest⁶ Daarnaast wordt in de praktijk een grote variatie aan detectiegrenzen tussen de verschillende standaard-IHC testen gezien.⁷

De berekeningen en aannames omtrent het aantal patiënten met HER2-low in deze BIA zijn echter gebaseerd op uitslagen van de IHC-testen die in de Nederlandse praktijk zijn ingezet [dus niet alleen de Ventana-test (Ultraview)]. In **bijlage I** wordt ingegaan op het percentage HER2-low bij verschillende IHC-testen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

2.1.1 Incidente patiënten

Tot 2017 was er een duidelijke stijgende trend te zien in de incidentie van borstkanker. In de jaren voor de coronapandemie bleef de incidentie ongeveer gelijk. Tijdens de coronapandemie werd de landelijke borstkankerscreening tijdelijk stopgezet wat resulteerde in een zeer lage borstkankerincidentie. In de jaren daarna, waarin de screening weer is hervat, is de incidentie per jaar gemiddeld 15.676 geweest, zonder duidelijke stijging of daling. In deze BIA wordt daarom aangenomen dat de incidentie de komende jaren gelijk zal zijn aan het gemiddelde van 2021-2023.⁸

De stadiumverdeling bij diagnose is als volgt: 45% stadium I, 39% stadium II, 10% stadium III en 6% stadium IV.⁸ Stadia I-III worden gedefinieerd als een vroege diagnose; bij stadium IV is sprake van metastasering naar andere delen van het lichaam. In de beoordeling van trastuzumab-emtansine is op basis van gegevens van het IKNL aangenomen dat respectievelijk 9,4%, 13,9% en 19,7% van de tumoren in stadium I, II en III HER2-positief is.⁹ Omgekeerd betekent dit dat 90,6%, 86,1% en 80,3% van de tumoren in stadium I, II en III HER2-negatief is. Op basis van niet-gepubliceerde gegevens van het SONABRE register wordt aangenomen dat ongeveer 15% van alle vroege borstkankers uiteindelijk in een later stadium alsnog metastaseert. Van de diagnoses die al gemetastaseerd zijn bij diagnose (stadium IV) is ongeveer 80% HER2-negatief.¹⁰ In deze BIA worden patiënten met niet-reseceerbare borstkanker niet doorgerekend aangezien dit in de praktijk maar incidenteel voorkomt.

Op basis van een Nederlandse studie waarbij de huidige IHC-tests zijn gebruikt, is bij 54% van de HER2-negatieve gemetastaseerde tumoren sprake van de classificatie HER2-low.¹¹ Het is echter mogelijk dat bij gebruik van enkel de Ventana-test (Ultraview) dit percentage zal afwijken. Hoeveel dit zal afwijken is met de nu beschikbare informatie niet betrouwbaar te specificeren. Daarnaast is er bij IHC-testen in het algemeen sprake van interobserver-variabiliteit. Deze is wisselend bij de HER2-low diagnostiek.¹ Dit kan invloed hebben op het aantal incidente patiënten, dat met een test wordt vastgesteld. Dit is niet meegenomen in deze BIA.

In **tabel 1** is een overzicht van de bovengenoemde percentages weergegeven. In totaal komt de incidentie van gemetastaseerde HER2-low borstkanker uit op 1.229 per jaar. De registratiehouder geeft aan dat op basis van gegevens van het SONABRE-register wordt aangenomen dat ongeveer 40% van de patiënten een tweedelijns chemotherapie krijgt. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij verwacht dat het aantal patiënten dat een tweedelijnsbehandeling start niet zal oplopen indien trastuzumab-deruxtecan vergoed wordt. De reden hiervoor is dat de kans op het aantal ernstige ongunstige effecten dat optreedt bij trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie vergelijkbaar is.

Op basis van bovenstaande cijfers en aannames komen er ieder jaar 585 incidente patiënten met HER2-low borstkanker in aanmerking voor trastuzumab-deruxtecan.

¹ Zie Verkennende analyse HER2-low diagnostiek.
DEFINITIEF | 4 APRIL 2025 | Budgetimpactanalyse van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low, na chemotherapie of na recidief tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing adjuvante chemotherapie 2024031058

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met HER2-low borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie	15.676	15.676	15.676
Stadiumverdeling bij diagnose			
Stadium I (45%)	7.054	7.054	7.054
Stadium II (39%)	6.114	6.114	6.114
Stadium III (10%)	1.568	1.568	1.568
Stadium IV (6%)	941	941	941
% HER2-negatief			
Stadium I (90,6%)	6.391	6.391	6.391
Stadium II (86,1%)	5.264	5.264	5.264
Stadium III (80,3%)	1.259	1.259	1.259
Stadium IV (80%)	752	752	752
15% metastasering op later moment bij vroege borstkanker (stadium I-III)	1.937	1.937	1.937
54% van de gemetastaseerde HER2-negatieve borstkankers is HER2-low	1.463	1.463	1.463
40% krijgt tweedelijns chemotherapie	585	585	585

2.1.2 Prevalente patiënten

Naast incidente patiënten zijn er ook prevalente patiënten die bij marktintroductie van trastuzumab-deruxtecan voor deze indicatie al een tweedelijnsbehandeling krijgen of gekregen hebben. Hierdoor zullen er ook patiënten in de derde en latere lijnen gebruik kunnen maken van trastuzumab-deruxtecan. Deze patiënten worden in deze BIA gezien als 'prevalente patiënten'. Naar verwachting zal ongeveer 50% van de patiënten die gebruik maken van een tweedelijns chemotherapie, nog een derdelijns behandeling starten. Uit data van het SONABRE register blijkt namelijk dat 301 (53%) van de 564 patiënten met HR+/HER2- borstkanker gebruik maakten van een derdelijns chemotherapie. Het is echter niet bekend hoe hoog dit percentage is bij patiënten met triple negatieve borstkanker en of dit percentage ook van toepassing is bij patiënten met HER2-low borstkanker. In deze BIA wordt voorts aangenomen dat dit percentage ook geldt voor patiënten met HER2-low borstkanker (zowel HR+/HER2- als triple negatief).

Naar verwachting zullen prevalente patiënten in jaar 1 gebruik gaan maken van trastuzumab-deruxtecan.

2.1.3 Marktpenetratie

Voor de incidente patiënten wordt aangenomen dat de marktpenetratie 35% in jaar 1, 50% in jaar 2 en 65% in jaar 3 zal zijn. De registratiehouder gaf aan dat in een adviesraad verschillende percentages uit eerdere dossiers (trastuzumab-deruxtecan bij HER2-positief, sacituzumab govitecan en pertuzumab+trastuzumab+docetaxel) zijn voorgelegd aan klinische experts. Op basis van de marktpenetratie uit die dossiers, hebben de klinische experts aangegeven 40%, 60% en 75% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 plausibel te vinden voor de voorliggende indicatie. In de tussentijd is echter sacituzumab govitecan beschikbaar gekomen voor patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (na ≥ 2 of lijnen systemische therapie).¹² Van de patiënten met gemetastaseerde HER2-low borstkanker, valt 18% onder de categorie triple-negatief.¹¹ Sacituzumab govitecan is net als trastuzumab-deruxtecan een Antibody Drug Conjugate (ADC). Er is op dit moment geen direct vergelijkende studie van deze middelen ten opzichte van elkaar beschikbaar. De NVMO en NABON geven aan geen duidelijke voorkeur voor een van deze twee middelen te hebben bij triple-negatieve patiënten. De mate van HER2-expressie, de voorgeschiedenis, het toxiciteitsprofiel en co-morbiditeit zullen een rol spelen in de uiteindelijke keuze per patiënt. De geconsulteerde artsen

van de NVMO en NABON hebben ook aangegeven dat zij het niet zinvol achten om deze twee ADC's sequentieel te geven omdat de payload nagenoeg hetzelfde zou zijn. Gezien het feit dat sacituzumab govitecan beschikbaar is, heeft het Zorginstituut de marktpenetratie naar beneden bijgesteld. Zodoende wordt nu uitgegaan van een marktpenetratie van 35%, 50% en 65% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.

Bij de prevalentie patiënten wordt aangenomen dat de marktpenetratie 65% zal zijn. Doordat de marktpenetratie bij de incidentie patiënten 35% is in jaar 1 en 50% in jaar 2, zullen er ook in jaar 2 en 3 nog prevalentie patiënten bij komen. Het Zorginstituut verwacht dat ook hiervan nog 65% trastuzumab-deruxtecan zal gaan gebruiken.

2.1.4 Mogelijke indicatieverbreding

Er lopen meerdere studies naar indicatieuitbreidingen voor trastuzumab-deruxtecan. Voorbeelden met betrekking tot borstkanker zijn studies naar neoadjuvante inzet bij vroegstadium HER2-positieve borstkanker (DESTINY-Breast11) en inzet in de eerste lijn bij gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker (DESTINY-Breast09). Momenteel loopt ook een vergoedingsaanvraag voor maagkanker. Daarnaast worden ook vergoedingsaanvragen voor niet-kleincellig longkanker en andere solide tumoren met HER2 verwacht. Ook is er recent een studie gepubliceerd naar de inzet van trastuzumab-deruxtecan bij HER2-positieve colorectale kanker.¹³

2.2 Substitutie

Zoals beschreven in **paragraaf 1.2**, zal trastuzumab-deruxtecan chemotherapie substitueren. Er worden verschillende soorten chemotherapie gegeven in de Nederlandse praktijk, namelijk: capecitabine, paclitaxel, eribuline, vinorelbine, carboplatine, en epirubicine. Inmiddels is ook sacituzumab govitecan beschikbaar gekomen, dat ingezet kan worden bij vrouwen met triple negatieve borstkanker binnen dezelfde behandelingslijn als trastuzumab-deruxtecan. Van de patiënten met gemetastaseerde HER2-low borstkanker, valt 18% onder de categorie triple-negatief.¹¹ Mogelijk zal trastuzumab-deruxtecan dus ook voor een klein deel sacituzumab-govitecan substitueren. Aangezien het Zorginstituut verwacht dat dit slechts bij een klein deel van de patiënten het geval zal zijn, is de impact hiervan niet doorgerekend in deze analyse. Dit zorgt mogelijk voor een kleine overschatting van de budgetimpact.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

In deze paragraaf worden de kosten per patiënt per jaar berekend van trastuzumab-deruxtecan en de verschillende chemotherapieën. Hierbij wordt uitgegaan van de doseringen zoals aanbevolen in de SmPC's. Hierbij wordt een RDI van 100% aangehouden, omdat er geen goede bronnen zijn aangeleverd door de registratiehouder omtrent de RDI in de klinische registratiestudie. Voor het lichaamsgewicht en BSA van de patiënten wordt uitgegaan van het gemiddelde gewicht en BSA van de Nederlandse (vrouwelijke) populatie (72 kg en 1,81m²).¹⁴

In de berekeningen wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar de behandeling starten.

2.3.1 Trastuzumab-deruxtecan

Trastuzumab-deruxtecan is beschikbaar in flacons van 100 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €1.242,99 per flacon.¹⁵ De aanbevolen dosering is 5,4 mg per kg lichaamsgewicht.¹⁶ In overeenstemming met het FE-rapport wordt in deze BIA aangenomen dat het gemiddelde gewicht van de patiënt 72 kg is. Trastuzumab-deruxtecan wordt eenmaal per behandelingscyclus van 21 dagen intraveneus toegediend.¹⁶ Op basis van het gemiddelde lichaamsgewicht, de dosering en de AIP, bedragen de kosten van trastuzumab-deruxtecan €4.971,96 per behandelingscyclus (4 flacons van €1.242,99). Dit komt neer op €7.201,45 per maand. Er wordt uitgegaan van spillage van de overgebleven substantie. De behandeling dient gestaakt te worden in het geval van ziekteprogressie of onbeheersbare toxiciteit.

De registratiehouder heeft voor het bepalen van de gemiddelde behandelduur de *time to treatment discontinuation* (TTD) curve van de DESTINY-Breast04 studie¹⁷ geëxtrapoleerd met behulp van de log-logistische gamma distributie (zie paragraaf 2.3.1 van het FE-rapport voor meer informatie). Op basis van deze extrapolatie komt de gemiddelde behandelduur van trastuzumab-deruxtecan uit op 13,22 maanden. De totale kosten per behandeling komen hiermee uit op €95.203.

2.3.2 Chemotherapie

In de huidige situatie zijn er verschillende chemotherapieën beschikbaar, die in de toekomst door trastuzumab-deruxtecan gesubstitueerd gaan worden. De registratiehouder heeft op basis van input van Nederlandse klinische experts de volgende verdeling van de verschillende chemotherapieën aangenomen: 4,0% eribuline, 40,0% capecitabine, 40,0% paclitaxel, 10,0% vinorelbine, 3,0% carboplatine en 3,0% epirubicine). Om deze BIA niet overmatig complex te maken, includeert het Zorginstituut alleen kosten van capecitabine, paclitaxel en vinorelbine in de berekeningen. Hierbij wordt de volgende verdeling aangehouden: 44% capecitabine, 44% paclitaxel en 11% vinorelbine.

Net als de behandelduur van trastuzumab-deruxtecan, is ook de behandelduur van chemotherapie geëxtrapoleerd middels de log-logistische distributie (zie paragraaf 2.3.1 van het FE-rapport voor meer informatie). De behandelduur van chemotherapie komt uit op 5,85 maanden, wat gelijk is aan 8,5 behandelcycli van 21 dagen.

2.3.2.1 Capecitabine

Capecitabine is beschikbaar in tabletten van 150 mg, 300 mg en 500 mg. De AIP bedraagt respectievelijk €0,50, €0,93 en €1,43 per tablet.¹⁵ De aanbevolen dosering is 1250 mg/m², tweemaal daags, gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen. Met een BSA van 1,81 m², dient er 2263 mg ingenomen te worden per inname-moment. Het Zorginstituut neemt aan dat dit 1 tablet van 300 mg en 4 tabletten van 500 mg betreft (opgeteld 2300 mg). De kosten per cyclus bedragen hiermee €185,63. Dit komt neer op €268,87 per maand. Met een behandelduur van 5,85 maanden, komen de kosten per patiënt per behandeling uit op €1.573.

2.3.2.2 Paclitaxel

Paclitaxel is beschikbaar in flacons van 5 ml (30 mg), 16,7 ml (110 mg), 25 ml (150 mg) en 50 ml (300 mg). De AIP bedraagt respectievelijk €60,57, €202,33, €302,89 en €605,78. De aanbevolen dosering is 175 mg/m², eens per drie weken. Met een BSA van 1,81 m², is de benodigde hoeveelheid 316,75 mg per toediening. Het Zorginstituut neemt in de berekening aan dat er 4 flacons van 30 mg en 2 flacons van 100 mg gebruikt worden (opgeteld 320 mg). Hiermee bedragen de kosten per cyclus €646,94. Dit komt neer op €937,04 per maand. Met een behandelduur van 5,85 maanden, komen de kosten per patiënt per behandeling uit op €5.482.

2.3.2.3 Vinorelbine

Vinorelbine is beschikbaar in flacons van 1 ml (10 mg) en 5 ml (50 mg), met een AIP van respectievelijk €19,52 en €97,63. De aanbevolen dosering is 25 tot 30 mg/m², eenmaal per 7 dagen. Het Zorginstituut neemt in de berekening een dosering aan van 27,5mg/m². Met een BSA van 1,81 m², is er 49,8 mg nodig per toediening. Dit betekent dat er één flacon van 5 ml gebruikt kan worden. De kosten per cyclus van 21 dagen komen hiermee uit op €292,89. Dit komt neer op €424,23 per maand. Met een behandelduur van 5,85 maanden, komen de kosten per patiënt per behandeling uit op €2.482.

In **tabel 2** is een overzicht gegeven van de kosten van de verschillende behandelingen in deze BIA.

Tabel 2: Kosten per patiënt van de verschillende behandelingen

Behandeling	Kosten per maand	Kosten per behandeling
Trastuzumab-deruxtecan	€ 7.201,45	€ 95.203
Chemotherapie		
Capecitabine	€268,87	€1.573
Paclitaxel	€937,04	€5.482
Vinorelbine	€424,23	€2.482
Gewogen gemiddelde*	€583,09	€3.411

*Gewogen gemiddelde: capecitabine 44%, paclitaxel 44% en vinorelbine 11%.

De behandelduur van trastuzumab-deruxtecan is 11,3 maanden. De behandelduur van chemotherapie is 5,5 maanden.

2.3.3 Diagnostiekkosten

In **bijlage I** zijn de meerkosten doorgerekend van de diagnostiek bij inzet van trastuzumab-deruxtecan. Daarin wordt uitgegaan van €458 per test.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er worden ieder jaar 15.676 patiënten met invasieve borstkanker gediagnosticeerd.
- Bij diagnose is de stadiumverdeling als volgt: 45% stadium I, 39% stadium II, 10% stadium III en 6% stadium IV.
- 90,6%, 86,1%, 80,3% en 80% van de tumoren in stadium I, II, III en IV is HER2-negatief.
- 15% van alle vroege borstkankers metastaseert uiteindelijk.
- 54% van de gemetastaseerde HER2-negatieve tumoren kan geclassificeerd worden als HER2-low.
- Van alle gediagnosticeerde patiënten start 40% met tweedelijnschemotherapie of trastuzumab-deruxtecan.
- Van de patiënten die tweedelijnschemotherapie hebben gehad (prevalente patiënten), krijgt 50% nog een derdelijns behandeling (bestaande uit chemotherapie, trastuzumab-deruxtecan of sacituzumab-govitecan).
- Bij incidente patiënten zal de marktpenetratie in jaar 1, 2 en 3, respectievelijk 40%, 60% en 75% zijn. Bij prevalente patiënten zal de marktpenetratie in alle jaren 75% zijn.
- De RDI is 100%.
- De behandelduur van trastuzumab-deruxtecan is 11,3 maanden. De behandelduur van chemotherapie is 5,5 maanden.
- Er wordt in deze BIA voor de gesubstitueerde kosten alleen gerekend met kosten van capecitabine, paclitaxel en vinorelbine.
- Patiënten starten de behandeling gemiddeld halverwege het jaar.

3 Budgetimpact

In **tabel 3** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de budgetimpact wanneer trastuzumab-deruxtecan aan het bestaande arsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van HER2-low borstkanker. In de tabel zijn alleen geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag bedraagt €42,2 miljoen in jaar 3. Wanneer rekening wordt gehouden met substitutie, dan komt de budgetimpact in datzelfde jaar uit op €40,6 miljoen.

Tabel 3: Raming van de totale kosten

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantallen patiënten			
Incidente patiënten die in aanmerking komen	585	585	585
Marktpenetratie incidente patiënten	35%	50%	65%
Aantal incidente patiënten dat trastuzuman-deruxtecan gaat starten	205	293	380
Aantal prevalentie patiënten	293 (585*50%)	190 (585*65%*50%)	146 (585*50%*50%)
Marktpenetratie prevalentie patiënten	65%	65%	65%
Aantal prevalentie patiënten dat met trastuzumab-deruxtecan gaat starten	190	124	95
Totaal aantal patiënten dat met trastuzumab-deruxtecan zal starten	395	416	475
Kosten			
Trastuzumab-deruxtecan:			
startende patiënten (6 maanden)	€ 17.066.100	€ 17.982.613	€ 20.542.528
continuerende patiënten	n.v.t.	€ 20.536.208	€ 21.639.078
totaal	€ 17.066.100	€ 38.518.821	€ 42.181.606
Chemotherapie	€ 1.347.280	€ 1.419.634	€ 1.621.726
Budgetimpact	€ 15.718.821	€ 37.099.187	€ 40.559.880

In **bijlage I** is berekend dat de extra kosten omtrent de HER2-classificatie in totaal €240.200 zullen bedragen in jaar 3.

4 Conclusie

Naar verwachting zullen 475 patiënten met HER2-low borstkanker gebruik gaan maken van trastuzumab-deruxtecan. De kosten per patiënt per behandeling bedragen €95.203. Er vindt substitutie plaats van verschillende therapieën, namelijk capecitabine, paclitaxel en vinorelbine, waarvan de gewogen gemiddelde kosten per behandeling per patiënt €3.411 bedragen.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van trastuzumab-deruxtecan €42,2 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €40,6 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten met HER2-low borstkanker en de marktpenetratie. Ook is het belangrijk om te vermelden dat de berekeningen zijn gebaseerd op HER2-classificatie middels de in Nederland ingezette IHC-testen. Voor identificatie van patiënten met een HER2-low profiel, is de Ventana-test (Ultraview) echter voorsnog de enige klinisch (prospectief) gevalideerde test^{4,5}; zie **rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek'**. Totdat de vereiste, hoge concordantie van daarvoor in Nederland beschikbare testen in de praktijk tot stand gebracht is, is het Zorginstituut van mening dat alleen de Ventana-test (Ultraview) voorsnog de aangewezen test is om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan.

De extra kosten voor het classificeren van HER2-low zijn relatief beperkt: €240.200 in jaar 3.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 maart 2025.

5 Referenties

1. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker. 2023. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/02/15/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-trastuzumab-deruxtecan-enhertu>
2. NABON. Richtlijn borstkanker. 2023. <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/startpagina - borstkanker.html>
3. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. Dec 2021;32(12):1475-1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019
4. Ruschoff J, Friedrich M, Nagelmeier I, et al. Comparison of HercepTest mAb pharmDx (Dako Omnis, GE001) with Ventana PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) in breast cancer: correlation with HER2 amplification and HER2 low status. *Virchows Arch*. Nov 2022;481(5):685-694. doi:10.1007/s00428-022-03378-5
5. Hempenius MA, Eenkhoorn MA, Hoeg H, et al. Quantitative comparison of immunohistochemical HER2-low detection in an interlaboratory study. *Histopathology*. Dec 2024;85(6):920-928. doi:10.1111/his.15273
6. Rüschoff J, Friedrich M, Nagelmeier I, et al. Comparison of HercepTest™ mAb pharmDx (Dako Omnis, GE001) with Ventana PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) in breast cancer: correlation with HER2 amplification and HER2 low status. *Virchows Arch*. 2022;481(5):685-694. doi:10.1007/s00428-022-03378-5
7. Hempenius MA, Eenkhoorn MA, Høeg H, et al. Quantitative comparison of immunohistochemical HER2-low detection in an interlaboratory study. *Histopathology*. n/a(n/a)doi:<https://doi.org/10.1111/his.15273>
8. IKNL. NKR cijfers. 2024. <https://iknl.nl/nkr/nkr-cijfers>
9. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) bij vroege HER2-positieve borstkanker. 2020. Accessed 19 augustus 2022. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/pakketadvies-trastuzumab-emtansine-kadcyla>
10. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij HER2-positieve borstkanker. 2022. Accessed 19 augustus. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/17/pakketadvies-tucatinib-tukysa-bij-her2-positieve-borstkanker>
11. Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG, et al. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population based cohort study. *Breast*. Dec 2022;66:278-284. doi:10.1016/j.breast.2022.11.003
12. Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van borstkanker (herbeoordeling). 2024. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/07/09/pakketadvies-sacituzumab-govitecan-trodelvy-bij-borstkanker-herbeoordeling>
13. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Sep 2024;25(9):1147-1162. doi:10.1016/S1470-2045(24)00380-2
14. CBS. Leefstijl en preventie; geslacht, leeftijd, persoonskenmerken. 2022. Accessed 7 januari 2025. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/83385NED/table?ts=1660910441625>
15. Z-index. G-standaard maart 2025.
16. EMA. SmPC Enhertu. 2024.
17. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. Jul 7 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
18. Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, van Deurzen CHM. HER2-Low Breast Cancer: Incidence, Clinicopathologic Features, and Survival Outcomes From Real-World Data of

a Large Nationwide Cohort. *Mod Pathol.* Apr 2023;36(4):100087.

doi:10.1016/j.modpat.2022.100087

19. Scott M, VandenBerghe M, Scorer P, Boothman A, Barker C. Prevalence of HER2 low in breast cancer subtypes using the VENTANA anti-HER2/neu (4B5) assay. presented at: ASCO Annual Meeting; 2021;

20. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie. <http://zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/27/pakketadvies-entrectinib-en-larotrectinib-rozlytrek-en-vitrakvi>

Bijlage I

Percentage HER2-low bij verschillende IHC-testen

De registratiehouder heeft verschillende studies aangeleverd waarin onderzocht is hoeveel procent van de samples een HER2-low uitslag heeft bij gebruik van de Ventana Ultraview en de huidige IHC-testen. Een technische validatiestudie van Rüschoff et al. 2022 beschrijft dat in een geselecteerde sample van 119 tumoren, met de HercepTest 35% als HER2-low wordt geclassificeerd, terwijl de Ventana Ultraview test hier 19% aanwijst als HER2-low. Deze 119 samples was een geselecteerde groep commercieel beschikbare samples die al eerder waren getest op HER2 aanwezigheid en het test-cohort was zo samengesteld dat er evenveel HER2 0, 1+, 2+ en 3+ samples waren op basis van de oorspronkelijke test.⁴ Deze technische validatiestudie wordt, gezien het geen cohortstudie betreft, niet gebruikt in deze analyse.

Een studie van Scott et al. laat zien dat bij gebruik van de Ventana Ultraview 51,1% van de uitslagen HER2-low is. Ter vergelijking met de Nederlandse situatie heeft de registratiehouder een studie van Baez-Navarro¹⁸ gebruikt waarin een vergelijkbare verdeling HER2-negatief/low/positief is laten zien als in de studie van Scott et al. Een overzicht hiervan is weergegeven in **tabel B1**. In de studie van Baez-Navarro betreft het gegevens uit PALGA van 69.424 primaire invasieve borstkankerdiagnoses in Nederland.¹⁸ Het is echter niet bekend welke IHC-testen in deze studie zijn gebruikt. Dat de studies vergelijkbare verdelingen van de uitslagen laten zien, kan suggereren dat het aantal diagnoses met HER2-low bij enkel de Ventana Ultraview in Nederland niet veel zal verschillen ten opzichte van het gebruik van de huidige IHC-testen. Dit echter niet aangetoond dus deze conclusie kan niet definitief getrokken worden op basis van het beschikbare bewijs.

Voor de volledigheid heeft het Zorginstituut ook de gegevens uit de studie van Holthuis et al. toegevoegd.¹¹ In deze studie werden samples van 1478 gemetastaseerde tumoren (ook uit PALGA) geanalyseerd. Ook deze studie laat een vergelijkbare verdeling zien als de studie van Scott et al.

Tabel B1: Verdeling van HER2-status in verschillende studies

	Percentages lokale testing met Ventana ultraview (n=3750) ¹⁹	Nederlandse real-world evidence, verdeling bij primaire invasieve borstkanker ¹⁸	Nederlandse real-world evidence, verdeling bij gemetastaseerde borstkanker ¹¹
HER2-negatief	35,9%	36,1%	38,3%
HER2-low	51,1%	51,9%	53,6%
HER2-positief	13,0%	12,0%	16,0%

Scenario waarbij de eerste HER2-test middels de huidige mix aan testen verloopt, en voor de tweede test de Ventana Ultraview (indien nodig) ingezet wordt.

Verdeling verschillende testen

In dit scenario wordt aangenomen dat patiënten die niet met de Ventana Ultraview getest zijn, opnieuw getest worden om in aanmerking te kunnen komen voor trastuzumab-deruxtecan.

Het is lastig te bepalen welk percentage HER2-testen in Nederland met de Ventana Ultraview wordt uitgevoerd. Op basis van Hempenius et al. wordt aangenomen dat in 14 van de 35 (40%) Nederlandse laboratoria gebruik gemaakt wordt van de Ventana Ultraview (zie **tabel B2**).⁵ In de berekeningen in deze bijlage wordt aangenomen dat elk laboratorium evenveel diagnostische tests uitvoert omdat er geen gegevens beschikbaar zijn om andere aannames te doen. Ook dient vermeld te worden dat de verdeling in de huidige praktijk mogelijk al verschoven is. De registratiehouder geeft aan dat de verdeling mogelijk al verschoven is naar meer gebruik van de Ventana ultraview.

Tabel B2: Karakteristieken van 35 Nederlandse laboratoria⁵

Antilichaam	Detectiekit	Platform
4B5 (n=19)	Ultraview (n=14)	Ventana Roche (n=19)
	Optiview (n=5)	
A0485 (n=6)	Envision Flex (n=6)	Dako Omnis (3)
		Dako autostainer link 48 (n=3)
DG44 (n=5)	Envision Flex (n=5)	Dako Omnis (n=5)
SP3 (n=5)	Envision Flex (n=3)	Dako Omnis (n=3)
	Bond polymer refine (n=2)	Bond-III (n=2)

Aantal incidente patiënten

In **tabel 1** van deze BIA komt naar voren dat er jaarlijks 2.690 patiënten met HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker gediagnosticeerd worden. Hiervan krijgt 40% een tweedelijnsbehandeling. De marktpenetratie is geschat op 35%, 50% en 65% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3. Wanneer wordt aangenomen dat bij 40% van de diagnoses al gebruik gemaakt wordt van de Ventana Ultraview en bij 60% van de diagnoses alsnog een Ventana Ultraview test uitgevoerd moet worden, zullen er in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk 226, 323 en 420 extra tests uitgevoerd moeten worden (zie **tabel B3**). Opgemerkt moet worden dat er bij IHC-testen in het algemeen interobserver-variabiliteit bestaat. Deze is wisselend bij de HER2-low diagnostiek.² Dit kan invloed hebben op het aantal incidente patiënten. Dit is niet meegenomen in deze BIA.

Aantal prevalentie patiënten

In **paragraaf 2.1.2** staat beschreven dat 50% van de patiënten nog een derdelijnsbehandeling ondergaat en dat de marktpenetratie bij deze patiënten 65% is. Wanneer wordt aangenomen dat bij 40% van de diagnoses al gebruik gemaakt wordt van de Ventana Ultraview en bij 60% van de diagnoses alsnog een Ventana Ultraview test uitgevoerd moet worden, zullen er in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk 210, 136 en 105 extra tests uitgevoerd moeten worden (zie **tabel B3**).

² Zie Verkennende analyse HER2-low diagnostiek.
DEFINITIEF | 4 APRIL 2025 | Budgetimpactanalyse van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low, na chemotherapie of na recidief tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing adjuvante chemotherapie 2024031058

Tabel B3: Aantal patiënten waarbij de Ventana Ultraview test nog uitgevoerd moet worden per jaar

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidente patiënten			
Aantal incidente patiënten met HER2-negatief gemetastaseerde borstkanker	2.690	2.690	2.690
40% krijgt een tweedelijnsbehandeling	1.076	1.076	1.076
Marktpenetratie	35%	50%	65%
Aantal patiënten waarbij trastuzumab-deruxtecan overwogen wordt	377	538	699
Aantal patiënten die nog geen Ventana Ultraview hebben gehad voor de HER2-bepaling (60%)	226	323	420
Prevalente patiënten			
Aantal incidente patiënten met HER2-negatief gemetastaseerde borstkanker	1076	699	538
Aantal patiënten derde lijn (50%)	538	350	269
Marktpenetratie	65%	65%	65%
Aantal patiënten waarbij trastuzumab-deruxtecan overwogen wordt	350	227	175
Aantal patiënten die nog geen Ventana Ultraview hebben gehad voor de HER2-bepaling (60%)	210	136	105

Kostprijzen

De registratiehouder geeft aan dat er geen prijstransparantie is waardoor er geen kostprijsverschillen tussen de verschillende HER2-testen meegenomen kunnen worden in deze analyse. Daarbij wordt verwacht dat de kosten van de verschillende tests vergelijkbaar zijn. Daarnaast is het zo dat er in de praktijk gewerkt wordt met NZA-tarieven voor moleculaire IHC diagnostiek (categorie MD1). De registratiehouder heeft een schatting van het NZA-tarief voor HER2-bepaling gemaakt door dit te baseren op een eerdere beoordeling van het Zorginstituut²⁰ en dit te corrigeren voor de CPI. Dit komt neer op een bedrag van €458.

Budgetimpact diagnostiek

In **tabel B4** staat weergegeven hoeveel er naar verwachting extra uitgegeven zal worden aan HER2-low classificatie wanneer trastuzumab-deruxtecan voor patiënten met HER2-low borstkanker beschikbaar komt. In jaar 3 komt dit uit op €240.200.

Tabel B4: totale extra uitgaven aan HER2-low classificatie

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidente patiënten	€103.471	€147.815	€192.160
Prevalente patiënten	€96.080	€62.452	€48.040

Totaal	€199.551	€210.267	€240.200
--------	----------	----------	----------

Gemiddelde kosten per patiënt met HER2-low borstkanker

Van alle initieel HER2-negatief geteste patiënten met metastasen, is 54% daadwerkelijk HER2-low.¹¹ De totale gemaakte testkosten, verdeeld over de patiënten die trastuzumab-deruxtecan zullen ontvangen, resulteren in gemiddeld €509 extra testkosten per patiënt ($€240.200 / ((699 + 175) * 0,54)$)).



Farmaco-economisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet- reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low, na chemotherapie of na recidief tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van adjuvante chemotherapie

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 4 april 2025

Colofon

Zaaknummer	2024022286
Volgnummer	2024036554
Contactpersoon	Dhr. mr. drs. K.G. Watson, MD Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
Auteur(s)	Mevr. Dr. H.A. Geuzinge
Directie Team	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Geneesmiddelen
Registratiehouder	Astrazeneca

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Samenvatting	5
	Afkortingen	7
1	Inleiding	8
1.1	Geregistreerde indicatie	8
1.2	Achtergrondinformatie ziekte	8
1.3	Epidemiologie	9
1.4	Onderzoeksvraag	9
1.5	Literatuurstudie	9
2	Methoden	10
2.1	PICO	10
2.1.1	HER2-classificatie	13
2.1.2	Uitkomsten klinische studie	13
2.2	Modelsettings	14
2.3	Inputgegevens	15
2.3.1	Transities tussen gezondheidstoestanden	15
2.3.2	Utiliteiten	22
2.3.3	Kosten	23
2.3.4	Modelaannames	31
2.4	Validatie	32
2.4.1	Validatie van het conceptuele model	32
2.4.2	Validatie van de input data	32
2.4.3	Technische validatie	32
2.4.4	Output validatie	32
2.5	Gevoeligheids- en scenarioanalyses	33
2.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)	33
2.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	33
2.5.3	Scenarioanalyses	33
2.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	35
3	Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse	36
3.1	Ziektelast	36
3.2	Totale en incrementele effecten	36
3.3	Totale en incrementele kosten	37
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio	37
3.5	Gevoeligheidsanalyses	37
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses	37
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)	38
3.5.3	Scenarioanalyses	39
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse	41
3.6	Alternatieve base case analyse door het Zorginstituut	41
4	Discussie & Conclusies	43
5	Referenties	44
	Bijlage	47
	Uitkomsten literatuuronderzoek	47
	Uitkomsten PFS en OS in de DB04-studie	55

Figuren voor het toetsen van de <i>proportional hazards</i> assumptie van PFS	56
Figuren voor het toetsen van de <i>proportional hazards</i> assumptie van OS	57
Figuren voor het toetsen van de <i>proportional hazards</i> assumptie van TTD	58

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Daarbij is het uitgangspunt altijd het perspectief vanuit de maatschappij. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant worden zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit wordt uitgedrukt in de zogenaamde QALY (quality-adjusted life year): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses, die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd, stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Trastuzumab-deruxtecan is als monotherapie geïndiceerd voor (o.a.) de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de inzet van trastuzumab-deruxtecan bij deze indicatie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een *partitioned survival* model. De studieresultaten met een mediane follow-up duur van 18,4 maanden zijn geëxtrapoléerd naar een tijdsperiode van 39 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit-van-leven-gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren. De registratiehouder rapporteert 1,73 QALYs per patiënt door inzet van trastuzumab-deruxtecan. Bij chemotherapie worden er 1,22 QALYs behaald. De incrementele gezondheidswinst komt daarmee uit op 0,51 QALYs per patiënt ten opzichte van chemotherapie.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €139.753 voor trastuzumab-deruxtecan en €42.970 voor chemotherapie. De incrementele kosten per patiënt

bedragen €96.783. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de prijs en langere behandelduur van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van chemotherapie.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €190.476 per gewonnen QALY ten opzichte van chemotherapie.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de hoogte van de utiliteiten. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat trastuzumab-deruxtecan kosteneffectief is ten opzichte van chemotherapie bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY ongeveer 0,0% is. De ICER van de 1000 simulaties door de registratiehouder was €212.037 per gewonnen QALY.

Het Zorginstituut merkt op dat de keuze van de distributie voor het modelleren van OS veel impact heeft op de hoogte van de ICER: €103.936 bij de lognormal distributie en €323.490 bij de generalized gamma distributie. Het scenario waarin de kosten van diagnostiek zijn meegenomen laat een vergelijkbare ICER zijn als de base case analyse (€192.479).

Discussie

Verder is belangrijk om te vermelden dat in de DESTINY-Breast04-studie de Ventana-test (Ultraview) gebruikt werd voor het classificeren van de HER2-expressie. Deze test is één van de vier IHC-testen, die momenteel in het Nederlandse testlandschap wordt gebruikt voor bepaling van de HER2-status. Indien de andere IHC-testen voor HER2-classificatie gebruikt (blijven) worden, kan dit gevolgen hebben voor de kosteneffectiviteit doordat er dan mogelijk andere patiënten als HER2-low geïdentificeerd worden waarbij de hoeveelheid HER2 afwijkt van die bij de patiënten in de DESTINY-Breast04-studie. Vooralsnog is het Zorginstituut op basis van de DESTINY-Breast04-studie alleen geïnformeerd over de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten die geselecteerd zijn met de Ventana-test (Ultraview). Het Zorginstituut is daarom van mening dat alleen de Ventana-test (Ultraview) vooralsnog de aangewezen test is om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Andere testen kunnen in de praktijk ook worden gebruikt, mits deze zijn gevalideerd en een hoge concordantie is aangetoond met de Ventana-test (Ultraview) via externe kwaliteitscontroles [external quality assurance (EQA)].

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten daarvan gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De ICER zoals gerapporteerd door de registratiehouder bedraagt €190.476 per gewonnen QALY. Op basis van het eerdergenoemde cruciale kritiekpunt met betrekking tot het extrapoleren van de OS, is het Zorginstituut van echter mening dat de ICER **€219.803** per gewonnen QALY is. Op basis van de door het Zorginstituut gerapporteerde ICER zou de prijs met 68% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van lijstprijzen van de geneesmiddelen, die vermeld staan in het rapport.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 maart 2025.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BI	Betrouwbaarheidinterval
BIC	Bayesian Information Criterion
BICR	Blinded independent central review
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HR	Hormoonreceptor
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
IHC	Immunohistochemistry
ILZ	Interstitiële longziekte
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
LVEF	Linkerventrikel ejectiefractie
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
TTD	Time to treatment discontinuation
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de indicatie volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- vergelijkende behandeling(en);
- analysetechniek;
- inputgegevens; en
- validatie en gevoeligheidsanalyses.

1.1 Geregistreerde indicatie

Trastuzumab-deruxtecan is geregistreerd voor de volgende indicaties:

- HER2-positieve borstkanker: als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.¹
- HER2-low borstkanker: als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.¹

Voor de eerstgenoemde indicatie is trastuzumab-deruxtecan reeds beschikbaar in Nederland.² De huidige vergoedingsaanvraag betreft patiënten met HER2-low borstkanker.

1.2 Achtergrondinformatie ziekte

Borstkanker kan ingedeeld worden in subtypes op grond van de volgende receptoren op de celmembraan van de tumorcellen:

- Progesteronreceptoren (PR)
- Oestrogeenreceptoren (ER)
- Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

De mate van expressie van PR, ER en HER2 bepaalt of deze tumoren als receptorpositief of -negatief worden beschouwd (per receptortype). In de huidige praktijk wordt er alleen onderscheid gemaakt tussen PR/ER/HER2 positieve of negatieve tumoren maar met de voorliggende vergoedingsaanvraag zal voor HER2 een derde categorie worden toegevoegd, namelijk: HER2-low. HER2-low borstkanker wordt gedefinieerd door immunohistochemie (IHC) scores van 1+ of 2+/in-situhybridisatie (ISH) negatief. Deze tumoren worden in de huidige praktijk als HER2-negatief geclassificeerd.

Van de patiënten met gemetastaseerde HER2-low borstkanker, heeft 18% hormoonongevoelige borstkanker (HR-) en 82% HR+ hormoongevoelige borstkanker.³

1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie **hoofdstuk 2** van de budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van trastuzumab-deruxtecan voor de betreffende indicatie kosteneffectief is. Kosteneffectief wil zeggen dat de uitgaven die gepaard gaan met gebruik van trastuzumab-deruxtecan in verhouding staan tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden, wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft in februari 2025 drie literatuuronderzoeken uitgevoerd/geüpdatet om de volgende gegevens te vinden:

1. Economische modellen in gevorderde borstkanker in de Nederlandse setting en in de internationale setting
2. Epidemiologie en langetermijnoverleving in de Nederlandse populatie
3. Kosten en zorggebruik in gevorderde borstkanker in Nederland

In **tabel B1-B3** in de bijlage zijn de resultaten van de literatuurstudie naar economische modellen weergegeven.

2 Methoden

2.1 PICO

In **tabel 1** staat de PICO beschreven. De patiëntenpopulatie bestaat uit volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die een recidief hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. Er zijn in de huidige praktijk verschillende chemotherapieën beschikbaar voor deze patiënten (zie **tabel 1**). Aangezien de behandelrichtlijn aangeeft dat er geen voorkeur is voor een specifieke chemotherapie,⁴ wordt er in dit dossier een verdeling van de beschikbare chemotherapieën gemodelleerd.

In de klinische registratiestudie (DESTINY-Breast04; afgekort DB04) was de verdeling van de chemotherapieën anders dan in de Nederlandse praktijk. In de klinische registratiestudie werd met name eribuline ingezet (51%), gevolgd door capecitabine (20%), nab-paclitaxel (10%), gemcitabine (10%) en paclitaxel (8%) (zie **tabel 1**).⁴ Volgens klinische experts, die de registratiehouder heeft geraadpleegd, zijn in Nederland capecitabine en paclitaxel de meest gebruikte chemotherapieën. De registratiehouder geeft aan dat op basis van expertraadpleging een alternatieve verdeling van de verschillende chemotherapieën is bepaald. Deze verdeling is ook weergegeven in **tabel 1**. Het Zorginstituut merkt echter op dat in de notulen van de expertraadpleging niet is terug te vinden dat deze verdeling bij de experts is uitgevraagd. Wel is in de notulen terug te lezen dat capecitabine en paclitaxel de meest gebruikte chemotherapieën zijn voor deze patiënten in Nederland. De verdeling voor de Nederlandse situatie die is weergegeven in **tabel 1** komt nagenoeg overeen met wat er in een congresposter op basis van SONABRE-data is gepubliceerd.⁵ De registratiehouder heeft deze verdeling in het model toegepast voor de kosten. De effectiviteitsgegevens bevatten echter de verdeling zoals in de DB04-studie. Het Zorginstituut heeft aangegeven het methodologisch onjuist te vinden dat in de effectiviteitsgegevens andere aannames worden gedaan dan in de kosten. In reactie hierop geeft de registratiehouder aan dat de effectiviteit van de verschillende chemotherapieën met elkaar vergelijkbaar is. Hierbij wordt het CieBOM-advies uit 2017 aangehaald waarin geconcludeerd wordt dat eribuline als tweedelijnsbehandeling een vergelijkbare effectiviteit heeft als capecitabine.^{6,7} Een andere studie laat zien dat er geen significant verschil is in OS tussen de verschillende chemotherapieën.⁸ Het Zorginstituut gaat daarom akkoord met het feit dat er in de kosten een andere verdeling gehanteerd wordt dan in de effecten. De registratiehouder heeft ter aanvulling twee scenarioanalyses uitgevoerd: 1) een scenario waarin zowel bij de kosten als de effecten de verdeling zoals in de DB04 studie wordt toegepast, en 2) een scenario waarin bij zowel de kosten als de effecten eribuline (51%) en gemcitabine (10%) zijn geëxcludeerd.

Dit tweede scenario is gedaan in een post-hoc analyse van de DB04 studie waarbij ook in de trastuzumab-deruxtecan groep patiënten zijn geëxcludeerd die in de controlearm eribuline of gemcitabine gekregen zouden hebben. De gegevens van de overgebleven patiënten (trastuzumab-deruxtecan: 247 patiënten, chemotherapie: 118 patiënten) zijn vervolgens geëxtrapoleerd, net als de totale gegevens in het model. In dit scenario zijn de utiliteiten ook op deze aangepaste verdeling gebaseerd. **Tabel B4** laat zien dat de PFS en OS van deze subgroep zeer vergelijkbaar zijn met de ITT-populatie. Dit ondersteunt ook dat de keuze voor een andere verdeling in de kostenparameters dan in de effectiviteitsgegevens valide is.

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.
Interventie	Trastuzumab-deruxtecan

Controle-interventie	Chemotherapie naar keuze van de arts (TPC):	
	Verdeling effectiviteitsgegevens: <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabine (20%) - Paclitaxel (8%) - Eribuline (51%) - Vinorelbine (0%) - Carboplatine (0%) - Epirubicine (0%) - Nab-paclitaxel (10%) - Gemcitabine (10%) 	Verdeling behandelkosten: <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabine (40%) - Paclitaxel (40%) - Eribuline (4%) - Vinorelbine (10%) - Carboplatine (3%) - Epirubicine (3%) - Nab-paclitaxel (0%) - Gemcitabine (0%)
Uitkomsten	Algehele overleving (OS) Progressievrije overleving (PFS) Kwaliteit van leven (KvL) Interventie-gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten	

In **tabel 2** zijn de kenmerken van de patiënten uit de DB04-studie vergeleken met het SONABRE register. Een belangrijk verschil tussen de databronnen is dat in het SONABRE register de HER2-diagnostiek alleen gericht is op HER2-positieve en –negatieve patiënten en niet op HER2-low, in tegenstelling tot de DB04-studie. In de tabel zijn de gegevens gepresenteerd van patiënten met HER2-negatieve borstkanker, uitgesplitst naar hormoonreceptor negatief [en daarmee triple negatief (TNBC)] en hormoonreceptor positief (HR+). In de tabel is te zien dat patiënten in de DB04-studie iets jonger waren dan de patiënten in het SONABRE-register (55,9-57,5 jaar versus 58,0-61,0 jaar).

Rekening houdend met de verdeling HR-positieve en -negatieve tumoren in de DB04 studie (89% en 11%), is de mediane leeftijd van de Nederlandse patiëntenpopulatie afgerond 61 jaar.

Verder bevat de SONABRE-data ook patiënten met een IHC-score van 0 (51% in het TNBC cohort en 37% in het HR+/HER2- cohort). Deze patiënten zijn niet geïncludeerd in de DB04 studie. Uit de literatuur blijkt dat er geen verschil is in prognose tussen een IHC score van 0 en HER2-low borstkanker.⁹ De registratiehouder concludeert dat op basis van bovenstaande gegevens gesteld kan worden dat de DB04-studiepopulatie de Nederlandse onderzoekspopulatie goed weerspiegelt wat deze baseline karakteristieken betreft. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze aanname.

Tabel 2 Patiëntkenmerken

	Trastuzumab-deruxtecan (n = 373) ¹⁰	Chemotherapie naar keuze van de arts (n = 184) ¹⁰	SONABRE, Geurts et al. ¹¹ *Meegdes et al. ¹²	
			TNBC (n=149)	HR+ (n=564)
Leeftijd – in jaren				
Mediaan	57,5	55,9	58,0	61,0
Range	31,5–80,2	28,4–80,5	50-67	54-69
Geslacht (%)				
Vrouw	99,5	100	100	98,9
Man	0,5	0,0	0,0	0,0
Regio (%)				

Europa of Israël	44,5	46,2	100	100
Azië	39,4	35,9	-	-
Noord-Amerika	16,1	17,9	-	-
Gewicht (kg)				
Gemiddelde (min - max)	63,4 (34,2 - 125,0)		Niet beschikbaar	
HER2-low status (IHC, %)				
0	0	0	51,1	36,7
1+	57,6	57,6	31,9	48,9
2+ en ISH-negatief	42,4	42,4	17,0	14,4
Baseline ECOG performance status (%)				
0	53,6	57,1	Niet beschikbaar	
1	46,4	42,9	Niet beschikbaar	
Hormoonreceptor status (%)				
Positief	89,3	90,2	0	100
Negatief	10,7	9,8	100	0
Metastasen (%)				
Hersenen	6,4	4,3	14,8	8,2
Lever	71,3	66,8	39,6	64,5
Longen	32,2	34,2	33,6	33,0
Vorige kankerbehandeling (%)				
Doelgerichte therapie	74,8	76,1	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
CDK4/6 remmer	64,1	64,7	0,0	50,0 – 80,0 *
Immunotherapie	5,4	6,5	Niet beschikbaar	0,0
Anders	37,5	41,3	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
Endocriene therapie	93,0	89,7	0	>84,0
Chemotherapie	100,0	99,5	100,0	100,0
Aantal lijnen behandeling voor gemetastaseerde borstkanker (%)				
Mediaan aantal lijnen (range)	3 (1-9)	3 (1-8)	2	4
Aantal lijnen				
1	10,5	10,3	14,1	0,7
2	26,8	28,8	80,5	17,9
≥3	62,7	60,9	5,4	81,4

*Percentages tellen niet altijd op tot 100% in verband met afronding.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemie; ISH, in situ hybridisatie; kg, kilogram.

2.1.1 HER2-classificatie

In de huidige Nederlandse praktijk wordt gebruik gemaakt van vier IHC-testen om de HER2-expressie te classificeren. De Ventana-test (Ultraview) is een van deze testen. In de DB04-studie, waarin trastuzumab-deruxtecan bij de voorliggende indicatie werd onderzocht, werd de Ventana-test (Ultraview) gebruikt om de HER2-expressie te bepalen.

Aangezien deze FE-analyse gebaseerd wordt op de DB04-studie, wordt hierbij in de base case analyse impliciet aangenomen dat in Nederland ook standaard gebruik gemaakt zal worden van de Ventana-test (Ultraview) of andere tests, mits deze gevalideerd zijn en een hoge concordantie is aangetoond met de Ventana-test (Ultraview). In het **rapport 'Verkennde analyse HER2-low diagnostiek'** concludeert het Zorginstituut dat totdat in de Nederlandse praktijk zo hoog mogelijke concordantie van testen tot stand gebracht is, alleen de Ventana-test (Ultraview) vooralsnog de aangewezen test is om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Indien de andere IHC-testen voor HER2-classificatie gebruikt (blijven) worden, kan dit gevolgen hebben voor de kosteneffectiviteit doordat er dan mogelijk andere patiënten als HER2-low geclassificeerd worden waarbij de hoeveelheid aanwezige HER2 afwijkt van dat bij de patiënten in de DESTINY-Breast04-studie. Het is echter lastig te zeggen of dit een positieve of negatieve impact heeft op de kosteneffectiviteit. Om deze reden was de registratiehouder niet in staat om dit door te rekenen in een scenarioanalyse.

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder wel een scenarioanalyse toegevoegd waarin de kosten omtrent de diagnostische testen zijn meegenomen; ook voor patiënten, die de test gehad hebben en niet als HER2-low geclassificeerd zijn. Dit wordt verder toegelicht in **paragraaf 2.3.3**.

2.1.2 Uitkomsten klinische studie

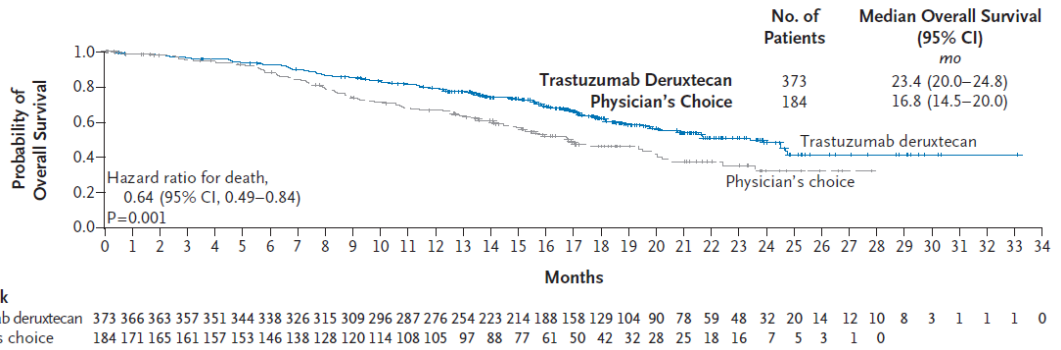
In **tabel 3** zijn de uitkomsten van de DB04-studie weergegeven. In **figuur 1 en 2** zijn de Kaplan-Meier curves van respectievelijk de algehele overleving [*overall survival* (OS)] en de progressievrije overleving [*progression-free survival* (PFS)] weergegeven. Zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaten lieten statistisch significante verschillen zien tussen de behandelgroepen.

Tabel 3: Effectiviteitsgegevens uit de DB04-studie¹⁰

	Trastuzumab-deruxtecan (n=373)	Chemotherapie naar keuze van de arts (n=184)	Hazard ratio	p-waarde
Primaire uitkomstmaat	N=331	N=163		
Progressievrije overleving (BICR) in de HR+ subgroep, mediaan, in maanden (95% BI)	10,1 (9,5-11,5)	5,4 (4,4-7,1)	0,51 (0,40-0,64)	<0,001
Secundaire uitkomstmaten	N = 373	N = 184		
Progressievrije overleving (BICR) in alle patiënten, mediaan, in maanden (95% BI)	9,9 (9,0-11,3)	5,1 (4,2-6,8)	0,50 (0,40-0,63)	<0,001
Algehele overleving in alle patiënten, mediaan, in maanden (95% BI)	23,4 (20,0-24,8)	16,8 (14,5-20,0)	0,64 (0,49-0,84)	0,001
	N = 331	N = 163		
Algehele overleving in HR+ subgroep, mediaan, in maanden (95% BI)	23,9 (20,8-24,8)	17,5 (15,2-22,4)	0,64 (0,48-0,86)	0,003

BICR: blinded independent central review; BI, betrouwbaarheidsinterval; HR, hormoonreceptor

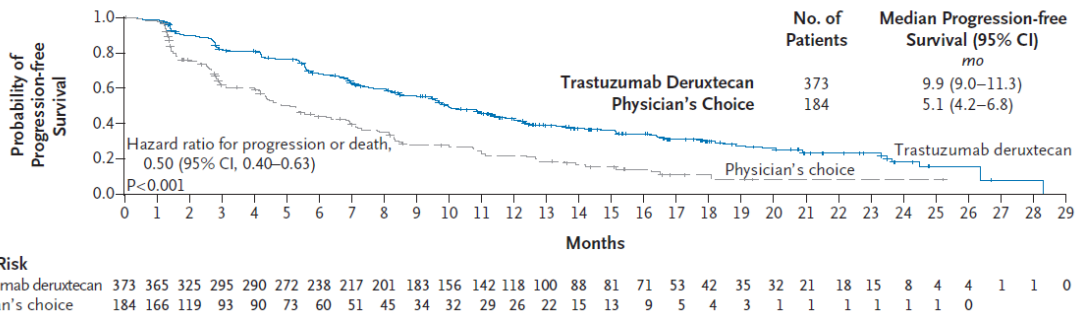
D Overall Survival among All Patients



Figuur 1: Kaplan-Meier curves OS (ITT-populatie; DB04-studie)

OS, algehele overleving; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; TPC, chemotherapie naar keuze van de arts

B Progression-free Survival among All Patients



Figuur 2: Kaplan-Meier curves PFS (ITT-populatie; DB04-studie)

PFS, progressievrije overleving; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; TPC, chemotherapie naar keuze van de arts

2.2 Modelsettings

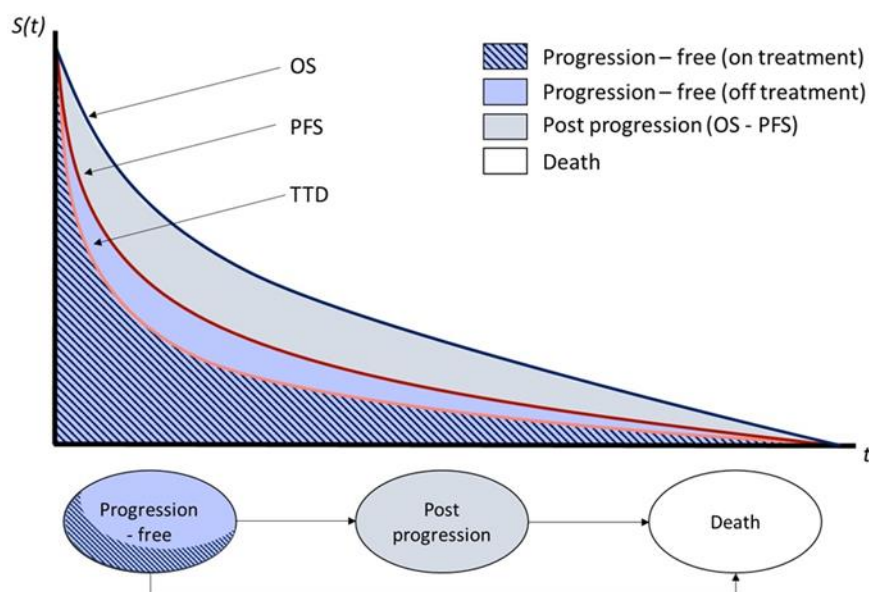
In **tabel 4** staan de belangrijkste modelsettings opgesomd. Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival* model met een cyclusduur van 3 weken. In **figuur 3** is de modelstructuur weergegeven. De tijdshorizon is gelijk aan 39 jaar. Uitgaande van de gemiddelde leeftijd van de Nederlandse patiëntenpopulatie van 61 jaar (zie **tabel 2**) komt dit overeen met een levenslange tijdshorizon.

Tabel 4: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	<i>Partitioned survival</i> model
Gezondheidstoestanden	Progressievrij, progressie en overlijden
Cyclusduur	3 weken
Cohortgrootte	1
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	100% van de patiënten start in de progressievrije gezondheidstoestand
Tijdshorizon	39 jaar (levenslang)
Perspectief	Maatschappelijk

Discontering 1,5% effecten en 4% kosten

Analysetechniek Kostenutiliteit (KUA)



Figuur 3: Modelstructuur

Discussie modelsettings

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen modelsettings.

2.3 Inputgegevens

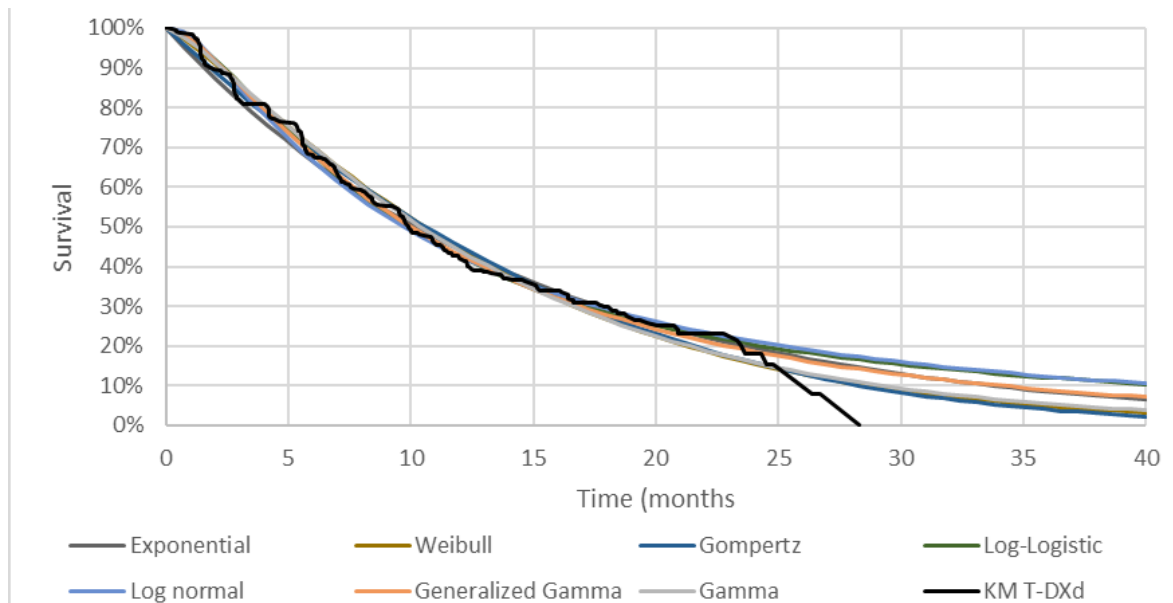
2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Voor de bepaling van het aantal patiënten per gezondheidstoestand over de tijd zijn *time-to-event* data uit de DB04-studie gebruikt.¹⁰ Het gaat hierbij om de progressievrije overleving (*progression-free survival* [PFS]), algehele overleving (*overall survival* [OS]) en tijd tot het stoppen van de behandeling (*time-to-treatment discontinuation* [TTD]). De mediane follow-up duur was 18,4 maanden. In het model worden deze gegevens geëxtrapoleerd om zo een schatting te kunnen maken over de relevante tijdshorizon.

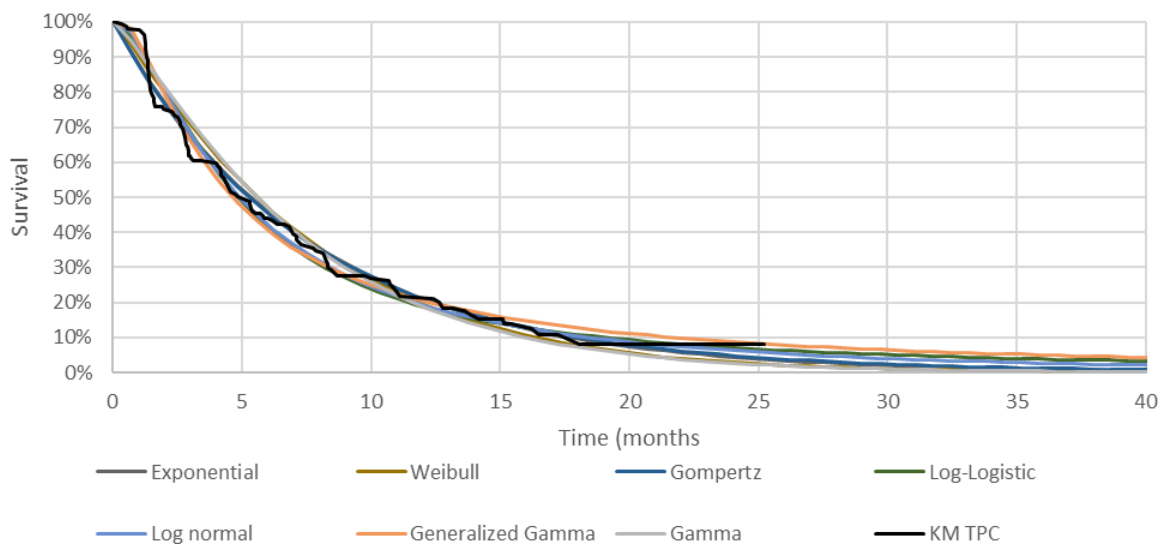
De registratiehouder heeft door middel van *log-cumulative hazard* plots en schoenfeld-residuen de *proportional hazards* assumptie getoetst. Deze figuren zijn weergegeven in de bijlage (**figuur B1-B6**). Vervolgens heeft de registratiehouder zeven verschillende parametrische distributies gefit op de data, namelijk: Weibull, log-normal, log-logistic, exponentieel, generalized gamma, Gompertz en gamma. De statistische fit van deze distributies is beoordeeld aan de hand van de *Akaike Information Criterion* (AIC) en de *Bayesian Information Criterion* (BIC). Daarnaast zijn de curves visueel beoordeeld. Ook zijn de extrapolaties gevalideerd met behulp van *real-world* data uit het SONABRE register. De registratiehouder heeft deze data opgevraagd.

2.3.1.1 Progressievrije overleving (PFS)

Op basis van de *log-cumulative hazard* plot en Schoenfeld-residuen plot is geconcludeerd dat de *proportional hazards* assumptie niet standhoudt (zie **figuur B1 en B2**) bij de PFS-gegevens. De registratiehouder heeft daarom de parametrische verdelingen voor beide armen onafhankelijk van elkaar gefit. De uiteindelijke keuze voor van de verdeling is gebaseerd op de geobserveerde mediaan en de PFS-schattingen over tijd in de DB04-studie. In **figuur 4 en 5** zijn de gefitte distributies weergegeven.



Figuur 4: Alle distributies gefit op de KM-curve van de PFS van trastuzumab-deruxtecan



Figuur 5: Alle distributies gefit op de KM-curve van de PFS van chemotherapie

Op basis van de AIC en BIC hebben log-logistic, lognormal, generalized gamma en gamma distributie de beste statistische fit met de geobserveerde PFS-data van trastuzumab-deruxtecan (zie **tabel 5**). Bij chemotherapie hebben de lognormal en generalized gamma de beste statistische fit. De registratiehouder heeft er uiteindelijk voor gekozen de generalized gamma distributie toe te passen voor beide armen. De reden hiervoor is dat de geschatte PFS hierbij het beste aansluit op de waargenomen PFS in de DB04-data. De registratiehouder is van mening dat de lognormal distributie de PFS voor trastuzumab-deruxtecan overschat (zie **tabel 6**). Aangezien de registratiehouder aangeeft dat er geen klinische reden is om voor beide behandelingen een andere verdeling te kiezen, is voor chemotherapie dezelfde distributie gekozen. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze keuzes.

In scenarioanalyses heeft de registratiehouder de andere distributies toegepast. Ook is een scenarioanalyse toegevoegd waarin de KM-data gebruikt zonder extrapolatie.

Tabel 5: AIC en BIC van de gefitte distributies op de PFS-gegevens

Distributie	Trastuzumab-deruxtecan		Chemotherapie	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1793,2	1797,1	774,3	777,5
Weibull	1784,9	1792,8	773,8	780,2
Gompertz	1791,2	1799,0	776,2	782,6
Log-logistic	1783,6	1791,4	761,9	768,3
Lognormal	1782,5	1790,3	755,2	761,7
Gen gamma	1781,3	1793,1	754,8	764,5
Gamma	1782,9	1790,7	771,2	777,6

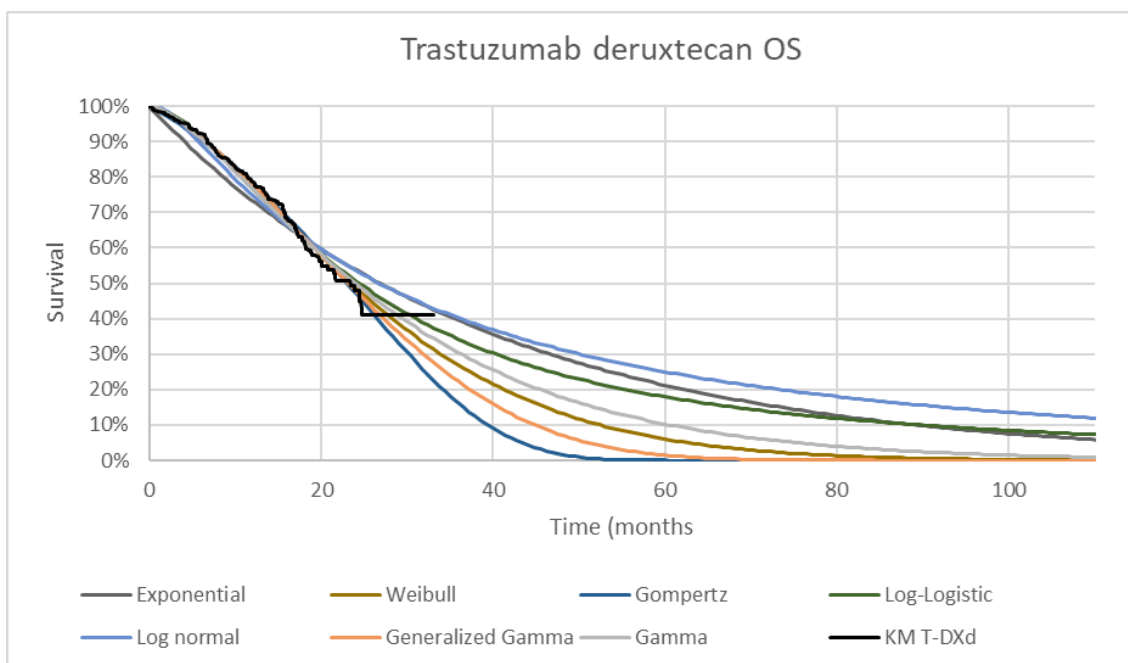
Tabel 6: % PFS op verschillende momenten

Trastuzumab-deruxtecan		% PFS op verschillende momenten (aantal maanden)				
Distributie	mediaan	12	24	36	48	60
DB04	9,9	41,9%	18,1%	-	-	-
Exponential	10,4	44,9%	19,3%	8,7%	3,9%	1,7%
Weibull	10,4	45,4%	15,4%	4,9%	1,5%	0,4%
Gompertz	10,4	46,0%	15,6%	4,0%	0,7%	0,1%
Log-logistic	9,7	43,4%	20,2%	12,1%	8,2%	5,9%
Lognormaal	9,7	43,3%	21,1%	12,4%	8,0%	5,4%
Gen gamma	9,7	43,8%	18,5%	9,0%	4,8%	2,6%
Gamma	10,4	45,0%	15,7%	5,5%	1,9%	0,6%

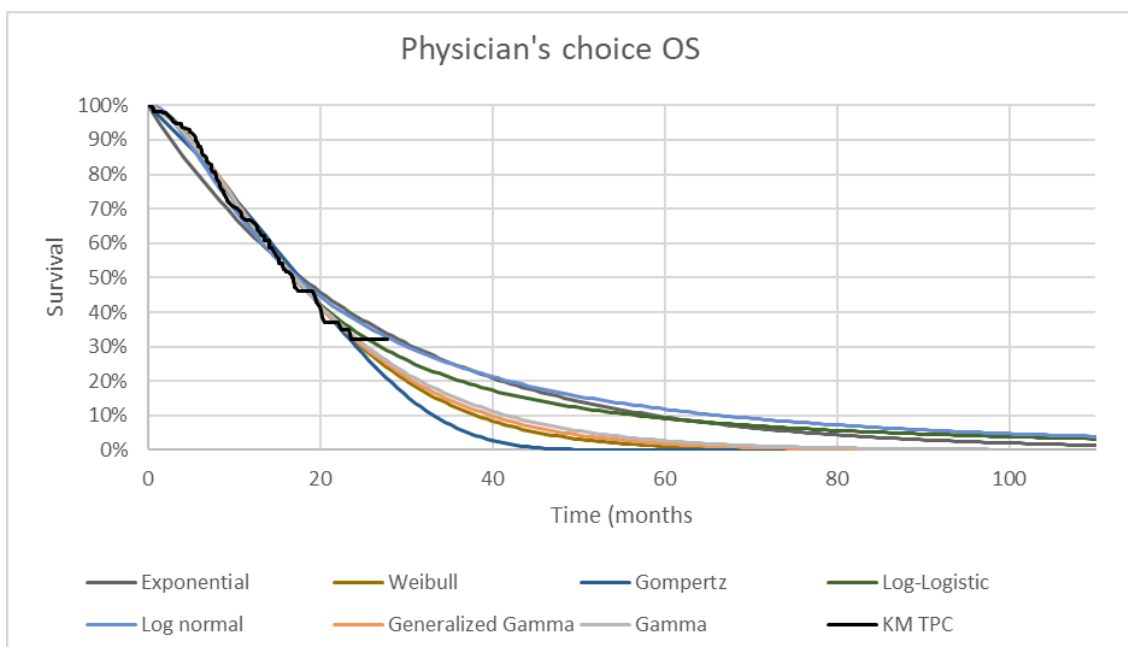
Chemotherapie		% PFS op verschillende momenten (aantal maanden)				
Distributie	mediaan	12	24	36	48	60
SONABRE	4,9	15%	4,1%	2,6%	0,1%	0,1%
DB04	5,1	21%	8,2%	-	-	-
Exponential	5,5	21,8%	4,3%	0,9%	0,2%	0%
Weibull	5,5	20,4%	2,8%	0,4%	0%	0%
Gompertz	5,5	21,9%	4,8%	1,2%	0,3%	0,1%
Log-logistic	4,8	19,5%	7,1%	3,9%	2,5%	1,7%
Lognormaal	4,8	20,0%	6,2%	2,7%	1,4%	0,8%
Gen gamma	4,8	21,0%	8,7%	5,0%	3,3%	2,3%
Gamma	5,5	19,6%	2,7%	0,4%	0,1%	0%

2.3.1.2 Algehele overleving (OS)

Op basis van de *log-cumulative hazard* plot en Schoenfeld-residuen plot wordt geconcludeerd dat de *proportional hazards* assumptie niet standhoudt (zie **figuur B3 en B4**) bij de OS-gegevens. De registratiehouder heeft daarom de parametrische verdelingen voor beide armen onafhankelijk van elkaar gefit. In **figuur 6 en 7** zijn de gefitte distributies weergegeven.



Figuur 6: Alle distributies gefit op de KM-curve van de OS van trastuzumab-deruxtecan



Figuur 7: Alle distributies gefit op de KM-curve van de OS van chemotherapie

Op basis van de AIC en BIC hebben de Weibull en Gompertz distributie de beste fit met de geobserveerde OS-data van trastuzumab-deruxtecan (zie **tabel 7**). Bij de OS-data van

chemotherapie hebben de Weibull, log-logistic en gamma distributie de beste fit op de geobserveerde OS-data.

Tabel 7: AIC en BIC van de gefitte distributies op de OS-gegevens

Distributie	Trastuzumab-deruxtucan		Chemotherapie	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1389,9	1393,8	765,6	768,8
Weibull	1366,9	1374,7	751,2	757,6
Gompertz	1366,9	1374,7	756,2	762,6
Log-logistic	1371,4	1379,2	751,1	757,5
Lognormal	1390,5	1398,4	759,2	765,6
Generalized gamma	1367,6	1379,5	753,0	762,7
Gamma	1369,3	1377,2	751,1	757,6

De uitkomsten van de extrapolaties zijn vergeleken met de SONABRE data (zie **tabel 8**) en besproken met klinische experts. De registratiehouder geeft aan dat in een adviesraad met klinische experts is besproken dat de OS van de chemotherapie-arm op alle tijdstippen ongeveer 1,5 keer hoger ligt dan de OS-gegevens van SONABRE, en dat dat een goed uitgangspunt is voor de selectie van de beste curve. Op basis hiervan en de statistische fit, heeft de registratiehouder gekozen voor de gamma distributie voor de chemotherapie-arm. De registratiehouder geeft aan voor beide armen dezelfde distributie te willen gebruiken. Daarom is voor de trastuzumab-deruxtucan arm is ook de gamma distributie gekozen. De registratiehouder schrijft hier het volgende over: *'De Gompertz had de beste fit op de KM data van de trastuzumab-deruxtucan arm. Echter kruist de Gompertz OS curve met de gekozen TTD en PFS curve en lijkt deze de overleving vanaf 36 maanden te onderschatten op basis van de SONABRE data. Op basis van de statistische en visuele fit zijn de Weibull, generalized gamma, en gamma de beste opties. Voor trastuzumab-deruxtucan hadden de Weibull en gamma de tweede en derde beste fit op de OS KM data. Vergeleken met de SONABRE data lijkt de Weibull (tweede beste fit voor T-DXd) de verwachte OS van trastuzumab-deruxtucan te onderschatten op 96 maanden (0,4% vs 1,0%) en 120 maanden (0% vs 0,6%). Dit is met name relevant aangezien de OS van TPC, zoals bevestigd in de adviesraad, verondersteld wordt 1,5 keer hoger te zijn dan de OS in SONABRE.'*

Het Zorginstituut gaat niet akkoord met deze onderbouwing en de uiteindelijk gekozen distributies voor het modelleren van de OS. Het Zorginstituut heeft namelijk opgemerkt dat bij gebruik van de gamma distributie voor het modelleren van de OS, er onevenredig veel gezondheidswinst wordt behaald in de post-progressie toestand ten gunste van trastuzumab-deruxtucan. Dit probleem speelt echter niet wanneer er gekozen wordt voor de Weibull distributie, die volgens het Zorginstituut ook de distributie is met de beste fit op de data. Hierbij is er minder winst in de post-progressie gezondheidstoestand. Het Zorginstituut is daarom van mening dat de Weibull distributie in de base case analyse voor de OS gekozen had moeten worden.

In scenarioanalyses zijn de andere distributies toegepast. Ook is een scenarioanalyse toegevoegd waarin is aangenomen dat het behandelingseffect na 3 jaar afneemt.

Tabel 8: AIC en BIC van gefitte distributies op OS-gegevens en % OS op verschillende momenten

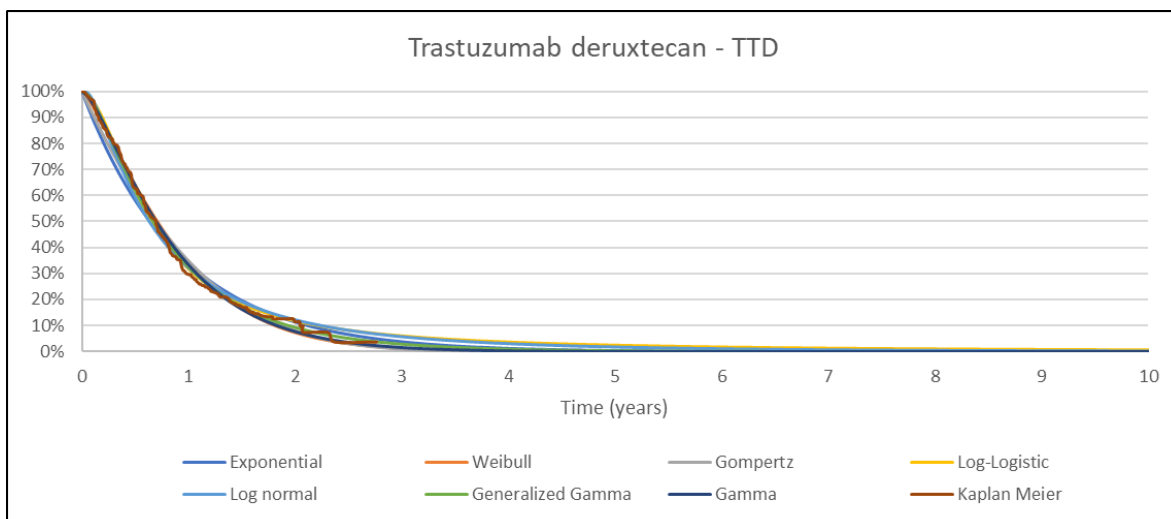
Trastuzumab-deruxtecan		% PFS op verschillende momenten (aantal maanden)						
Distributie	mediaan	12	24	36	48	60	120	
DB04	23,4	78,5%	48,1%	-	-	-		
Exponential	26,91	73,9	53,6	39,6	29,3	21,3	4,6	
Weibull	24,46	78,1	48,5	27,1	13,7	6,0	0	
Gompertz	22,77	79,2	46,8	16,4	1,9	0	0	
Log-logistic	24,15	77,5	50,5	34,3	24,5	18,0	6,4	
Lognormaal	26,91	75,4	53,4	40,3	31,5	25,0	10,6	
Gen gamma	23,46	78,6	47,6	22,4	7,5	1,5	0	
Gamma	24,15	77,4	49,6	30,6	18,2	10,3	0,6	

Chemotherapie		% PFS op verschillende momenten (aantal maanden)						
Distributie	mediaan	12	24	36	48	60		
SONABRE	10,3	43,7%	20,5%	9,6%	4,6%	2,4%		
DB04	16,8	65,7%	32,0%	-	-	-		
Exponential	17,9	63,2	38,9	24,6	15,6	9,6	0,9	
Weibull	17,2	67,4	31,3	12,2	4,0	1,1	0	
Gompertz	17,2	68,1	30,0	6,3	0,3	0	0	
Log-logistic	16,6	65,9	34,4	20,4	13,3	9,2	2,8	
Lognormaal	17,2	64,5	37,6	24,4	16,8	11,8	3,3	
Gen gamma	17,2	67,0	31,9	13,7	5,3	1,8	0	
Gamma	17,2	66,6	32,5	15,0	6,6	2,7	0	

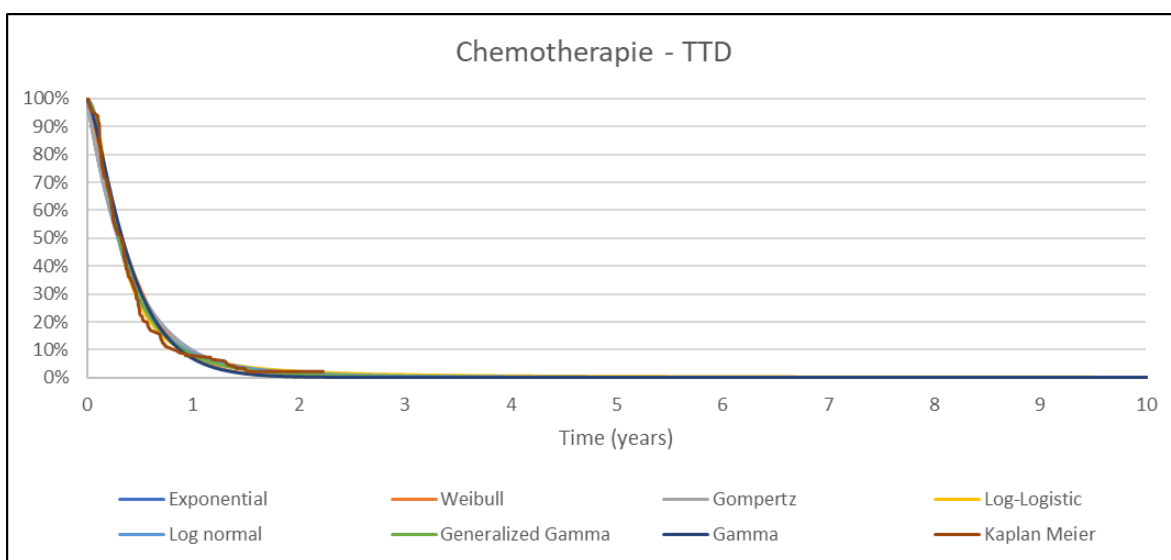
2.3.1.3 Tijd tot het stoppen van de behandeling (TTD)

Hoewel het wel of niet onder behandeling zijn met trastuzumab-deruxtecan of chemotherapie geen gezondheidstoestanden zijn in het model, wordt hier wel besproken hoe dit gemodelleerd is. De registratiehouder heeft namelijk de tijd tot het stoppen van de behandeling (*time to treatment discontinuation* [TTD]), ofwel de behandelduur, op een vergelijkbare manier geschat als de PFS en OS.

Aan het einde van de follow-up periode waren bijna alle patiënten al gestopt met de behandeling (trastuzumab-deruxtecan of chemotherapie). Desondanks heeft de registratiehouder ervoor gekozen om TTD te extrapoleren. Op basis van de *log-cumulative hazards* plot Schoenfeld-residuen plot is geconcludeerd dat de *proportional hazards* assumptie niet standhoudt (zie **figuur B5 en B6**). Om deze reden heeft de registratiehouder onafhankelijke verdelingen gefit. Het Zorginstituut is het eens met deze keuze. In **figuur 8 en 9** zijn de gefitte distributies weergegeven.



Figuur 8: Alle distributies gefit op de KM-curve van de TTD van trastuzumab-deruxtecan



Figuur 9: Alle distributies gefit op de KM-curve van de OS van chemotherapie

Op basis van de AIC en BIC hebben de log-logistic, generalized gamma en gamma distributie de beste fit met de geobserveerde TTD-data van trastuzumab-deruxtecan (**zie tabel 9**). Voor chemotherapie heeft de log-logistic distributie de beste fit. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de log-logistic distributie toegepast. In scenarioanalyses zijn de andere distributies toegepast. Ook is een scenarioanalyse toegevoegd waarin de TTD-data niet geëxtrapolerd worden.

Tabel 9: AIC en BIC van gefitte distributies op TTD-gegevens

Distributie	Trastuzumab-deruxtecan		Chemotherapie	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2137,87	2141,79	900,68	903,89
Weibull	2115,29	2123,14	893,62	900,05
Gompertz	2132,04	2139,88	902,67	909,10
Log-logistic	2108,93	2116,77	870,59	877,02
Lognormal	2116,24	2124,08	875,69	882,12

Generalized gamma	2108,90	2120,67	876,46	886,11
Gamma	2110,39	2118,23	886,69	893,11

2.3.2 Utiliteiten

In de DB04-studie zijn utiliteiten gemeten door gebruik van de EQ-5D-5L vragenlijst. Dit is gedaan bij aanvang, op de eerste dag van cyclus 1, cyclus 2, cyclus 3 en daarna elke 2 cycli. De utiliteiten zijn berekend op basis van het Nederlandse tarief.¹³ In de base case analyse zijn de utiliteiten van de beide behandelarmen gepoold. In scenarioanalyses zijn diverse andere aannames gedaan (zie **tabel 10**). De utiliteiten in het model zijn over de tijd gecorrigeerd voor leeftijd, op basis van de afname in utiliteit die wordt geobserveerd voor de gehele Nederlandse populatie.

De utiliteiten voor de base case analyse zijn berekend met behulp van een '*data driven mixed model*' met een '*backward elimination approach*'. Het model bevatte de volgende verklarende variabelen: behandeling, leeftijd, aantal metastases, ECOG score, progressiestatus (progressie versus progressievrij) bij het overeenkomstige bezoek, behandelingsstatus (onder behandeling versus niet onder behandeling) bij het overeenkomstige bezoek, en interactietermen tussen elke gezondheidstoestand van belang en behandeling.

Het Zorginstituut gaat akkoord met hoe de utiliteiten zijn berekend.

Tabel 10: Overzicht van de utiliteiten

Gezondheidstoestand	Utiliteit T-DXd	Utiliteit TPC	Bron
Base case (DB04 gepoold)			
Progressievrij	0,75	0,75	DB04 ¹⁰
Post-progressie	0,70	0,70	DB04 ¹⁰
Scenario 1 (DB04)			
Progressievrij	0,76	0,74	DB04 ¹⁰
Post-progressie	0,70	0,68	DB04 ¹⁰
Scenario 2 (Lloyd)			
Progressievrij	0,82	0,82	Utiliteiten zijn berekend door de DB04-patiëntkarakteristieken te verwerken in het algoritme van Lloyd) ^{10,14}
Post-progressie	0,58	0,58	Utiliteiten zijn berekend door de DB04-patiëntkarakteristieken te verwerken in het algoritme van Lloyd) ^{10,14}
Scenario 3 (DB04 exclusief 2L gemcitabine en eribuline, gepoold)			
Progressievrij	0,75	0,75	DB04 post-hoc analyse ¹⁵
Post-progressie	0,68	0,68	DB04 post-hoc analyse ¹⁵
Scenario 4 (DB04 exclusief 2L gemcitabine en eribuline, behandelingspecifiek)			
Progressievrij	0,76	0,72	DB04 post-hoc analyse ¹⁵
Post-progressie	0,69	0,65	DB04 post-hoc analyse ¹⁵

Om de impact van bijwerkingen op de kwaliteit van leven te modelleren, wordt aan het begin van de eerste cyclus een eenmalige afname van de utiliteit toegepast. De registratiehouder neemt aan dat de duur van bijwerkingen gelijk is aan één cyclus (3 weken). Voor een verlaging van de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) en voor interstitiële longziekte (ILZ) wordt aangenomen dat de duur langer is, namelijk respectievelijk 68,9 en 76,9 dagen. Dit berust op geobserveerde duren in de DB04-studie.¹⁰ Deze duren van LVEF en ILZ zijn afgerond op vier cycli. In **tabel 11** zijn de kansen op bijwerkingen met bijbehorende disutiliteiten en duren weergegeven.

Tabel 11. Overzicht van de disutiliteiten

Bijwerking	Incidentie T-DXd	Incidentie TPC	Disutiliteit	Bron	Duur
Neutropenie	13,70%	40,70%	-0,0007	ZIN pakketadvies trastuzumab-emtansine (2020) ¹⁶	1 cyclus
Anemie	8,10%	4,70%	-0,0030	ZIN pakketadvies trastuzumab-emtansine (2020) ¹⁶	1 cyclus
Leukopenie	6,50%	19,20%	-0,0007	Aanname: gelijk aan neutropenie	1 cyclus
Trombocytopenie	5,10%	0,60%	-0,0007	Aanname: gelijk aan neutropenie	1 cyclus
Misselijkheid	4,60%	0,00%	-0,0800	ZIN pakketadvies tucatinib (2021) ¹⁷	1 cyclus
Verminderde eetlust	2,40%	1,20%	-0,0800	ZIN pakketadvies tucatinib (2022) ¹⁷	1 cyclus
Vermoeidheid	7,50%	4,70%	-0,0900	ZIN pakketadvies tucatinib (2021) ¹⁷	1 cyclus
Verhoogde aminotransferase niveaus	3,20%	8,10%	-0,0510	Aanname uit pakketadvies tucatinib (2021) ¹⁷	1 cyclus
ILZ/pneumonitis	2,20%	0,00%	-0,0900	ZIN pakketadvies nivolumab (2015) ¹⁸	4 cycli
LVEF verlaging	4,30%	0,00%	-0,0590	Sandhu et al. (2016) ¹⁸	4 cycli

ILD, interstitiële longziekte; LVEF, linkerventrikel ejectiefractie.

Discussie utiliteiten

Het Zorginstituut gaat akkoord met de utiliteiten die gebruikt zijn in het model (voor zowel de base case analyse als de scenarioanalyses).

2.3.3 *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief worden er drie kostencategorieën onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie, en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2024.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Onder 'kosten binnen de gezondheidszorg' vallen twee soorten kosten. De eerste soort bestaat uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort bestaat uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar ook kosten die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Geneesmiddelenkosten

Voor het berekenen van de geneesmiddelenkosten wordt uitgegaan van doseringen zoals vermeld in de SmPCs, lijstprijzen van 1 februari 2025 en een gemiddeld lichaamsgewicht van 72 kg en een BSA van 1,81m². In de base case analyse wordt aangenomen dat er verspilling plaatsvindt bij intraveneuze behandelingen (geen flacon delen). De kosten van trastuzumab-deruxtecan zijn gecorrigeerd voor de RDI op basis van door de registratiehouder aangeleverde niet-openbare gegevens van de DB04-studie. Voor de vergelijkende behandeling is de registratiehouder uitgegaan van een RDI van 100%. Het Zorginstituut merkt op dat voor beide behandelarmen in principe dezelfde aannames gedaan moeten worden met betrekking tot de RDI. Echter, aangezien wordt uitgegaan van verspilling waarbij er evenveel flacons worden gebruikt van trastuzumab-deruxtecan als bij een RDI van 100%, heeft dit geen effect op de ICER. Het Zorginstituut gaat daarom alsnog akkoord met deze keuze. De kosten per cyclus van alle behandelingen zijn weergegeven in **tabel 12**. De kosten van trastuzumab-deruxtecan bedragen €4.972 per cyclus (van 21 dagen). De registratiehouder heeft in scenarioanalyses verschillende verdelingen voor de vergelijkende behandelingen aangenomen. Deze verdelingen en bijbehorende kosten per cyclus zijn weergegeven in **tabel 13**. Voor de beoordeling van deze verdelingen wordt verwezen naar **paragraaf 2.1** van dit rapport.

De registratiehouder rekent voor alle intraveneuze behandelingen €284,96 aan toedieningskosten, wat gebaseerd is op het pakketadvies van tucatinib.¹⁹

Tabel 12: Toediengingswijze, dosering en kosten van alle behandelingen in het model

	Trastuzumab- deruxtecan	Capecitabine	Paclitaxel	Gemcitabine	Eribuline	Nab- paclitaxel	Vinorelbine	Carboplatine	Epirubicine
Toedieningsmethode	Intraveneus	Oraal	Intraveneus	Intraveneus	Intraveneus	Intraveneus	Intraveneus	Intraveneus	Intraveneus
Dosering per toediening	5,4 mg/kg	1.250 mg/m ²	175 mg/m ²	1.250 mg/m ²	1,23 mg/m ²	260 mg/m ²	27,5 mg/m ²	400 mg/m ²	100 mg/m ²
Relatieve doseringsintensiteit	94,9%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Benodigde dosis per toediening*	368,97 mg	2.264 mg	317 mg	2.264 mg	2,23 mg	471 mg	49,8 mg	724 mg	181 mg
Toedieningsfrequentie	1 keer per 3 weken	28 per 3 weken	1 per 3 weken	2 per 3 weken	2 per 3 weken	1 per 3 weken	3x per 3 weken	1 per 3 weken	1 per 3 weken
Dosis per flacon/tablet	100 mg	150 / 300 / 500 mg	30 / 100 / 150 / 300 mg	200 / 1.000 / 1.500 / 2.000 mg	0,88 / 1,32 mg	100 mg	50 mg	150 mg	50 mg
Prijs per flacon/tablet	€1.243	€0,50 / €0,93 / €1,43	€60,57 / €202,33 / €302,89 / €605,78	€8,37 / €41,90 / €69,06 / €83,80	€354,46 / €531,68	€239,42	€97,63	€45,90	€58,92
Aantal flacons/tabletten per dosering (inclusief spillage)	4	16 x 150 mg	4 x 30 mg en 2 x 100 mg	12 x 200 mg	3 x 0,88 mg	5	1	5	4
Kosten per cyclus	€4.972	€225,12	€646,94	€200,88	€2.126,72	€1.197,10	€292,89	€229,50	€235,68

*Gecorrigeerd voor de RDI

Tabel 13: Verdeling van vergelijkende behandelingen en kosten per cyclus

Behandeling	Base case analyse	Scenarioanalyse: verdeling DB04-studie	Scenarioanalyse: SONABRE-data
Verdeling van de vergelijkende behandelingen:			
Capecitabine (40%)	40%	20,1%	40,2%
Paclitaxel (40%)	40%	8,2%	39,1%
Eribuline (4%)	4%	51,1%	3,4%
Vinorelbine (10%)	10%	0,0%	8,0%
Carboplatine (3%)	3%	0,0%	2,3%
Epirubicine (3%)	3%	0,0%	5,7%
Nab-paclitaxel (0%)	0%	10,3%	0%
Gemcitabine (0%)	0%	10,3%	1,1%
Kosten per cyclus	€477,14	€1329,04	€460,64

Ziektemanagement en -monitoring

De registratiehouder heeft aangenomen dat ziektemanagement en -monitoring niet verschilt per gezondheidstoestand en/of behandeling. In **tabel 14** zijn de aannames omtrent de monitoring weergegeven. De weergegeven prijzen zijn gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2024.

Tabel 14: Kosten van ziektemanagement en -monitoring

Item	Prijs	Frequentie per cyclus (% patiënten)	Bron
Oncologische beoordeling	€ 119,30	1,00 (100%)	Hakkaart-van Roijen et al. (2015) ²⁰ ; pakketadvies tucatinib ¹⁹ ; Expert opinie: 1 beoordeling per 6 weken ²¹
LVEF beoordeling: MUGA scan	€ 366,10	0,25 (100%)	NZa tarieven (2019) ²² ; pakketadvies tucatinib (2021) ²³ Expert opinie: 1 beoordeling per 12 weken
CT-scan	€ 169,11	0,25 (100%)	Hakkaart-van Roijen et al. (2015) ²⁰ ; pakketadvies tucatinib (2021) ²³ ; Expert opinie: 1 beoordeling per 12 weken
Leverfunctietest	€ 2,15	1,00 (100%)	070489 Passantenprijslijst; ²⁵ Expert opinie: 1 beoordeling per 3 weken

Kosten van bijwerkingen

Bijwerkingen zijn als eenmalige kosten toegepast in het model. **Tabel 11** geeft de bijwerkingen weer, die zijn opgenomen in het model. In **tabel 15** staan de kosten van deze bijwerkingen weergegeven. Na het vermenigvuldigen van deze kosten met de kansen, en rekening houdend met de bijbehorende duren, komen de totale kosten van bijwerkingen uit op €3.830,65 voor trastuzumab-deruxtecan en €1.338,13 voor chemotherapie.

Tabel 15: Overzicht van de kosten van bijwerkingen

Bijwerking	Kosten	Bronnen
Neutropenie	€ 1.697,36	Bouwmans et al. (2009) ²⁶ (gebruikt in pakketadvies trastuzumab-emtansine ¹⁶)
Anemie	€ 2.380,14	Bouwmans et al. (2009) ²⁶ (gebruikt in pakketadvies trastuzumab-emtansine ¹⁶)
Leukopenie	€ 2.433,35	Yardley et al. (2013) ²⁷ (gebruikt in pakketadvies palbociclib ²⁸)
Trombocytopenie	€ 4.472,99	Bouwmans et al. (2009) ²⁶ (gebruikt in pakketadvies trastuzumab-emtansine ¹⁶)
Misselijkheid	€ 102,90	pakketadvies everolimus ²⁹ (gebruikt in pakketadvies palbociclib ²⁸)
Verminderde eetlust	€ 110,43	pakketadvies everolimus ²⁹ (gebruikt in pakketadvies palbociclib ²⁸)
Vermoeidheid	€ 160,28	pakketadvies tucatinib ¹⁹
Verhoogde transaminase niveaus	€ 401,76	Campone et al. (2014) ³⁰ (gebruikt in pakketadvies Tukysa ¹⁹ en Tagrisso ³¹)
Interstitiële longziekte (ILZ)/pneumonitis	€ 5.472,24	Rozenbaum et al. (2015) ³² (gebruikt in pakketadvies ipilimumab/nivolumab ³³)
Linker Ventriculair Ejectie Fractie (LVEF) verlaagd	€ 1.541,48	Volksgezondheidszorg.info ³⁴ (gebruikt in pakketadvies pertuzumab ³⁵)

AST: aspartaat aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

Kosten van vervolgbehandelingen

De registratiehouder heeft in het model opgenomen dat patiënten een vervolgbehandeling starten wanneer zij van de progressievrije gezondheidstoestand naar de progressieve ziekte gaan. De verdeling van de verschillende vervolgbehandelingen verschilt afhankelijk van de behandeling in de progressievrije gezondheidstoestand. De verdelingen zijn bepaald op basis van expertraadpleging. De verdeling van vervolgbehandelingen na trastuzumab-deruxtecan komt overeen met de vergelijkende behandeling in behandellijn twee. Door de introductie van trastuzumab-deruxtecan schuiven deze behandelopties één lijn op. De keuze voor de vervolgbehandeling (3L) na chemotherapie in de vergelijkende arm is gebaseerd op de aanbevelingen van een adviesraad. De kosten in de derde lijn van de vergelijkende arm zijn voornamelijk hoger doordat eribuline hier meer wordt ingezet dan na trastuzumab-deruxtecan.

Dit hogere aandeel is te verklaren doordat patiënten in deze populatie de het vaakst ingezette chemotherapieën capecitabine en paclitaxel, al hebben ontvangen in de tweede lijn.

In **tabel 16** zijn deze verdelingen en bijbehorende kosten weergegeven. Er wordt aangenomen dat alle patiënten die nog in leven zijn een vervolgbehandeling krijgen. Op basis van data uit het SONABRE-register neemt de registratiehouder aan dat de behandelduur van vervolgbehandelingen gemiddeld 3,8 maanden is. In het model worden de kosten van vervolgbehandelingen als eenmalige kosten toegepast op het moment dat de patiënt progressieve ziekte vertoont.

Het Zorginstituut merkt op dat het verschil in kosten van vervolgbehandelingen per cyclus tussen de twee groepen groot is. Daarnaast is het methodologisch onjuist om wel een verschil in kosten van geneesmiddelen te modelleren maar niet de bijbehorende effecten: de aannames in de kosten en effecten dienen met elkaar te corresponderen. Echter, gezien de relatief korte behandelduur in de derde lijn, is het effect van deze aannames op de ICER relatief klein. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarin de kosten van vervolgbehandelingen in beide armen gelijk zijn. Doordat de impact hiervan op de ICER relatief klein is, accepteert het Zorginstituut de keuzes van de registratiehouder.

De registratiehouder heeft nog een scenarioanalyse toegevoegd waarin de verdeling van vervolgbehandelingen is gebaseerd op de SONABRE-studie.⁵ De kosten per cyclus hiervan zijn ook weergegeven in **tabel 17**.

Tabel 16: Verdelingen en kosten van vervolgbehandelingen

Derdelijnstherapie	Kosten per cyclus	Verdeling afhankelijk van de voorgaande behandeling	
		Trastuzumab-deruxtecan	Chemotherapie
Paclitaxel	€646,94	40%	0%
Capecitabine	€225,12	40%	0%
Eribuline	€2.126,72	4%	37,5%
Vinorelbine	€292,89	10%	37,5%
Epirubicine	€235,68	3%	6,25%
Lage dosis doxorubicine	€116,70	0%	6,25%
Gemcitabine	€200,88	0%	6,25%
Carboplatine	€229,50	3%	6,25%
One-off kosten vervolgbehandelingen*		€2.865,52	€5.922,29

*Hierin zijn ook toedieningskosten opgenomen

Tabel 17: Overzicht van kosten van vervolgbehandelingen in scenarioanalyses

Behandeling in de progressievrije gezondheidstoestand	Gemiddelde totale kosten van vervolgbehandelingen	
	Scenario 1 (kosten vervolgbehandelingen gelijk)	Scenario 2 (SONABRE)
Trastuzumab-deruxtecan	€ 2.865,52	€ 15.226,71
TPC	€ 2.865,52	€ 21.776,02

Alle kosten zijn inclusief toedieningskosten

Kosten gerelateerd aan het levenseinde

Op basis van de studie van Frederix et al. heeft de registratiehouder de kosten gerelateerd aan het levenseinde meegenomen in het model.³⁶ Volgens deze studie bestonden in de laatste maand van het leven de totale kosten uit 69,5% ziekenhuisopnames, 13,1% therapiekosten, 4,7% bezoeken aan zorgverleners, en 6,5% radiotherapiekosten.³⁶ Op basis van deze studie neemt de registratiehouder aan dat de kosten gerelateerd aan het levenseinde €5.986,24 per patiënt bedragen. Deze kosten zijn eenmalig meegenomen in het model zodra een patiënt overlijdt.

Kosten in gewonnen levensjaren

In een scenarioanalyse heeft de registratiehouder indirecte kosten in gewonnen levensjaren meegenomen. Hier is de PAID 3.0 tool voor gebruikt.³⁷ De kosten die met de tool zijn verkregen, gestratificeerd naar geslacht en leeftijd, zijn toegeschreven aan alle patiënten die in leven waren, ongeacht hun gezondheidstoestand.

Testkosten diagnostiek

De registratiehouder geeft aan dat er geen prijstransparantie is. Daardoor kunnen er geen kostprijverschillen tussen de verschillende HER2-testen meegenomen worden in de FE-analyse. Daarbij wordt verwacht dat de kosten van de verschillende tests vergelijkbaar zijn. Daarnaast wordt gerekend met NZA-tarieven voor moleculaire IHC diagnostiek (categorie MD1). De registratiehouder heeft het NZA-tarief voor HER2-bepaling geschat door dit te baseren op een eerdere beoordeling van het Zorginstituut³⁸ en dit te corrigeren voor de CPI. Dit komt neer op een bedrag van €458. Om ook de kosten van patiënten met een negatieve uitslag (dus HER2-0) mee te nemen in deze analyse, heeft de registratiehouder berekend wat de gemiddelde testkosten zijn per patiënt die uiteindelijk een HER2-low uitslag heeft. Dit komt neer op €509. In bijlage I van de budgetimpactanalyse is de berekening hiervan terug te vinden. De registratiehouder heeft deze kosten in een scenarioanalyse toegepast bij alle patiënten die starten met trastuzumab-deruxtecan.

Patiënt- en familiekosten

Patiënt- en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouder heeft kosten gerelateerd aan reizen naar het ziekenhuis, geïnccludeerd in het model. Daarnaast zijn mantelzorgkosten meegenomen in het model.

Reiskosten

Voor het berekenen van reiskosten naar het ziekenhuis, wordt een gemiddelde afstand van 14 km aangenomen.³⁹ De registratiehouder geeft aan dat het aantal keren dat een patiënt het ziekenhuis bezoekt is gelijkgesteld aan het totale zorggebruik van oncologische beoordelingen, LVEF beoordelingen, CT scans en leverfunctietesten per week. Dit zou neerkomen op 0,83 bezoeken per week, ongeacht de gezondheidstoestand (progressie-vrij of met progressie). Per bezoek is een parkeertarief van €3,93 gerekend. Per kilometer wordt €0,25 gerekend.³⁹ De totale reiskosten per cyclus komen hiermee uit op €18,55.

Mantelzorgkosten

In lijn met het eerdere dossier van trastuzumab-deruxtecan (voor triple-negatieve borstkanker), heeft de registratiehouder aangenomen dat 75% van de patiënten in de progressievrije

gezondheidstoestand en 90% van de patiënten in de progressieve gezondheidstoestand 30 uur mantelzorg per maand nodig heeft.² De kosten van mantelzorg per uur bedragen €18,35.³⁹ Hiermee komen de kosten van mantelzorg uit op €285,89 per cyclus bij progressievrije ziekte en €343,07 bij progressieve ziekte.

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name kosten door het verlies van productiviteit door ziekte. De registratiehouder heeft onderscheid gemaakt tussen werkverzuim op de korte en lange termijn.

Voor het kortdurende verzuim heeft de registratiehouder de volgende berekening gemaakt: *'Gemiddeld werkt een persoon van 55-65 jaar oud in Nederland 26,7 uur per week (rekening houdend met de man-vrouwverhouding van de DB04 studie: 0,4% man; 99,6% vrouw). De workability van de gemodelleerde patiëntenpopulatie is respectievelijk 20% en 15% in de PF en PD toestand. Op basis van een studie van Frederix et al. is aangenomen dat het absentisme bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker 56% is. (11) Hiermee komt het gemiddelde aantal uren van absentisme per week uit op 2,66 uur. De uitkomst hiervan wordt vervolgens vermenigvuldigd met een arbeidsparticipatie van 64,4% en kosten per uur van €41,46 (0,4% man; 99,6% vrouw). De kosten van kortdurend verzuim zijn dan €212,69.'* Het Zorginstituut merkt echter op dat in de berekeningen niet met 56% wordt vermenigvuldigd maar met 66,3%. Daarnaast wordt er in de beschrijving onderscheid gemaakt tussen de gezondheidstoestanden, maar dit is niet terug te zien in de kosten per cyclus die in **tabel 18** zijn weergegeven.

Voor langetermijnkosten wegens overlijden wordt de frictiekostenmethode toegepast. De registratiehouder beschrijft de berekening als volgt: *'Dit wordt berekend door het gemiddeld aantal werkuren in de Nederlandse populatie van 55-65 jaar (26,7 uur per week) te vermenigvuldigen met de workability PD rate (15%), de arbeidsparticipatie (64,4%), de frictieperiode van 18,71 weken en de kosten per uur van €41,46 (0,4% man; 99,6% vrouw). De kosten van langdurend verzuim zijn € 2.001,18.'*

Het Zorginstituut merkt op dat de registratiehouder bij de herziening van de berekeningen niet heeft aangegeven op welke jaren de gegevens van het CBS gebaseerd zijn. In onderstaande tabel staan dus nog de referenties zoals aangeleverd met de eerste versie van het dossier.

Doordat de kosten van productiviteitsverliezen geen grote impact hebben op de uiteindelijke ICER, vindt het Zorginstituut deze fouten niet onoverkomelijk.

Tabel 18: Overzicht van de parameters omtrent productiviteitskosten

Parameter	Value	Source
Arbeidsparticipatie 55-65 years	64,4%	CBS Statline (2021) ⁴¹
'Work ability' PF	20,0%	Expert opinie
'Work ability' PD	15,0%	Expert opinie
Verzuim	56,0%	Frederix et al. (2013) ³⁶
Uren verloren per week	2,66	Berekening gebaseerd op arbeidsparticipatie, 'work ability', en verzuim
Productiviteitskosten per uur	€41,46	CBS Statline (2021) ⁴²
Frictieperiode (weken)	18,7	Kostenhandleiding ³⁹ , CBS ⁴³
Kosten per cyclus (€, 2024)		

Korte termijn productiviteitskosten

Progressievrij (PF)	€ 212,69
Post-progressie (PD)	€ 212,69
Lange termijn productiviteitskosten	
Enmalige productiviteitskosten toegepast bij overlijden van een patiënt	€ 2.001,18

2.3.4 Modelaannames

In **tabel 19** worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het Zorginstituut merkt op dat deze tabel niet volledig is omdat er een aantal aannames ontbreken.

Tabel 19: Overzicht van de gedane aannames, zoals gerapporteerd door de registratiehouder

Aanname in base case analyse	
1	Patiëntkenmerken en effectiviteitsgegevens zijn afgeleid van de DB04-studie en worden verondersteld representatief te zijn voor de niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker populatie in Nederland. In de base case is een gemiddeld gewicht van 72 kg en een BSA van 1,81 m ² gehanteerd op basis van de Nederlandse bevolking.
2	Er is aangenomen dat de gezondheidstoestanden van het model de belangrijkste reeks gebeurtenissen weergeven die patiënten kunnen ervaren in de loop van hun behandeling voor niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker. Er is aangenomen dat deze gebeurtenissen progressief zijn, elkaar wederzijds uitsluiten en onomkeerbaar zijn (een patiënt met progressie kan niet meer progressievrij worden). Deze veronderstelling is consistent met de definities van PFS en OS uit klinische studies en de benadering die is gebruikt in eerdere economische evaluaties bij HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker.
3	Er is aangenomen dat: <ul style="list-style-type: none"> • TTD niet langer kan zijn dan PFS • PFS niet langer kan zijn dan OS • OS niet langer kan zijn dan die van de algemene Nederlandse populatie (GPM)
4	Er is aangenomen dat de tijdshorizon van 39 jaar een levenslange tijdshorizon representeert (uitgaande van een maximale leeftijd van 100 jaar voor deze populatie, op basis van de mediane leeftijd van 61 jaar die in het model wordt gebruikt) en dus alle relevante kosten en uitkomsten meet.
5	In de adviesraad met Nederlandse klinische experts is bevestigd dat chemotherapie de relevante vergelijkende behandeling in Nederland is. In lijn met de Nederlandse klinische richtlijnen zijn de kosten van chemotherapie berekend op basis van de verdeling van de in Nederland gebruikte behandelingen.
6	Er is aangenomen dat er geen vial-sharing plaatsvindt (0% vial sharing). Deze aanname is gevalideerd met klinische experts.
7	Er is aangenomen dat data op de lange termijn van de SONABRE studie gebruikt kan worden ter referentie voor de progressievrije en algehele overleving in de chemotherapie arm om een aanname te kunnen doen over de verwachte vorm van de curve over tijd. Deze aanpak is gevalideerd door klinische experts.
8	Alle interventiegerelateerde graad ≥ 3 bijwerkingen met een incidentie van $>2\%$ in een van de behandelarmen van de DB04 studie zijn geïncludeerd in het model. Voor de bijwerking LVEF-verlaging zijn alle graden geïncludeerd, omdat dit een geselecteerde bijwerking (bijwerking van speciaal belang) was.

9	Behandel-onafhankelijke utiliteiten voor trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie op basis van utiliteitsdata van de DB04 studie zijn toegepast in de progressievrije en post-progressie gezondheidstoestanden.
10	De utiliteiten in het model worden gecorrigeerd voor leeftijd.
11	Aangezien de behandelduur van vervolgbehandeling niet gemeten is in de DB04 studie, is een proxy voor de behandelduur van vervolgbehandeling toegepast op basis van de PFS uit de SONABRE studie.
12	De levenseindekosten gerapporteerd in de studie van Frederix et al. (2013) worden representatief geacht voor de levenseindekosten van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die eerder zijn behandeld voor gemetastaseerde ziekte.
13	Wat betreft mantelzorg is aangenomen dat 75% van de patiënten in de progressievrije gezondheidstoestand en 90% van de patiënten in de post-progressie gezondheidstoestand 30 uur mantelzorg per maand nodig heeft.

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

Het gebruikte *partitioned survival* model is gebruikelijk voor het modelleren van behandelingen tegen borstkanker. De registratiehouder geeft aan dat het model is 'goedgekeurd' door Nederlands klinische experts en gezondheidseconomische experts.

2.4.2 Validatie van de input data

De registratiehouder schrijft het volgende over de inputvalidatie: *'De klinische experts hebben het volgende gevalideerd: de geselecteerde curves voor PFS, OS, en TTD in de base case; distributies van vervolgbehandelingen; inputs met betrekking tot zorggebruik, mantelzorg, en productiviteitskosten; utiliteiten van gezondheidstoestanden; geïncludeerde bijwerkingen. De gezondheidseconomische experts hebben het volgende gevalideerd: de methoden die zijn gebruikt voor de overlevingsextrapolaties en voor het bepalen van de (dis)utiliteiten van de gezondheidstoestanden en bijwerkingen; de criteria voor inclusie van de bijwerkingen.'*

2.4.3 Technische validatie

De registratiehouder geeft aan dat een externe consultant een kwaliteitscontrole heeft uitgevoerd van het model. Geïdentificeerde fouten zijn daarbij gecorrigeerd.

2.4.4 Output validatie

De extrapolaties van de PFS, OS en TTD zijn besproken met klinische experts tijdens een adviesraad. In onderstaande tabel worden de uitkomsten van modelstudies uit andere landen vermeld ter vergelijking met de uitkomsten van de voorliggende analyse. Uit de tabel kan worden opgemaakt dat de QALY-schatting van trastuzumab-deruxtecan binnen de range van de andere studie valt. De schatting van de levensverwachting is in de voorliggende analyse lager dan in de literatuur.

Tabel 20: Validatie QALYs

Farmaco-economische evaluatie	Trastuzumab-deruxtecan	
	QALYs	Levensverwachting (in jaren)
Base case	1,73	2,38
Lang et al. ⁴⁴	1,487	-

Shi et al. ⁴⁵	1,945	3,268
Zhu et al. ⁴⁶	1,869	3,275
Zhan et al. ⁴⁷	1,57	-

2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In het geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

Deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was, werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout.

2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

De registratiehouder geeft aan dat de volgende parameters zijn opgenomen in de PSA:

- Lichaamsgewicht
- Onzekerheid rondom de overlevingsmodellen
- Bijwerkingen inputs (om de onzekerheid rondom de incidentie van bijwerkingen, kosten van bijwerkingen, en disutiliteiten in beeld te brengen)
- Utiliteiten van gezondheidstoestanden (om onzekerheid rondom de PF en PD utiliteiten in beeld te brengen)
- Disutiliteiten (om onzekerheid rondom de disutiliteiten van bijwerkingen in beeld te brengen)
- Zorggebruik in de PF en PD gezondheidstoestanden (om de onzekerheid rondom het zorggebruik in de PF en PD gezondheidstoestanden in beeld te brengen)
- Kosten van levenseinde
- Kosten inputs (om de onzekerheid rondom kosten van zorggebruik, kosten gerelateerd aan levenseinde, en administratiekosten in beeld te brengen)
- Vervolgbehandelingen inputs (om de onzekerheid rondom kosten en duur van vervolgbehandelingen in beeld te brengen)
- Reiskosten inputs (om de onzekerheid rondom de afstand naar het ziekenhuis, de prijs per kilometer, en parkeerkosten in beeld te brengen)
- Mantelzorgkosten (om de onzekerheid rondom het aantal uren mantelzorg per week en de prijs per uur mantelzorg in beeld te brengen)

Er zijn 1.000 herhalingen uitgevoerd. De registratiehouder geeft aan dat voor zover beschikbaar de SE is gebruikt om de onder- en bovengrens van de parameters te bepalen. Als deze informatie niet beschikbaar was, is een variatie van 20% gebruikt voor de onzekerheid rond deze parameters.

2.5.3 Scenarioanalyses

Tabel 21 geeft een overzicht weer van de uitgevoerde scenarioanalyses.

Tabel 21: Overzicht van scenarioanalyses

Parameter	Base case	Scenario
Tijdshorizon	39 jaar (levenslang)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 jaar • 20 jaar • 30 jaar
PFS distributie (voor beide armen)	Generalized gamma	<ul style="list-style-type: none"> • Exponential • Weibull • Gompertz • Log-logistic

		<ul style="list-style-type: none"> Lognormaal Gamma Non-parametrisch (PFS KM)
OS distributie (voor beide armen)	Gamma	<ul style="list-style-type: none"> Exponential Weibull Log-logistic Lognormaal Generalized gamma
TTD distributie (voor beide armen)	Generalized gamma	<ul style="list-style-type: none"> Exponential Weibull Gompertz Log-logistic Lognormaal Gamma Geen extrapolatie
Modelleren van PFS en OS	Gecombineerde fit (trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie afhankelijk van elkaar gemodelleerd)	Individuele fit (trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie onafhankelijk van elkaar gemodelleerd)
DB04 populatie	Gehele populatie (ITT): PFS generalized gamma OS gamma TTD generalized gamma Utiliteit: DB04 (gepooled)	Populatie zonder 2L gemcitabine en eribuline PFS generalized gamma OS gamma TTD generalized gamma Utiliteit: DB04 zonder 2L gemcitabine en eribuline <ul style="list-style-type: none"> Scenario 1 gepooled Scenario 2 behandeling-specifiek
Afnemend behandelings-effect OS T-DXd na 3 jaar	Nee	Ja
Patiëntkarakteristieken	Leeftijd: 61 jaar Gemiddeld gewicht: 72 kg BSA: 1,81 m ² op basis van NL populatie	Leeftijd: 56,5 jaar Gemiddeld gewicht: 63,4 kg BSA: 1,67 m ² op basis van de DB04 studie
Perspectief	Maatschappelijk	Gezondheidszorg
Includeer kosten van toekomstige ziekte	Nee	Ja
Vial sharing	0% (spillage)	100% (geen spillage)
Includeer ILD graad 2	Nee	Ja
Duur LVEF en ILD	4 cycli	1 cyclus
Verdeling behandelingen in TPC	Nederlandse praktijk	<ul style="list-style-type: none"> DB04 SONABRE studie (en vervolghandelingen volgens SONABRE)
Gemiddelde dosering	Aanbevolen dosering Trastuzumab-deruxtecan: 5,4 mg/kg	Gemiddelde dosering DB04 Trastuzumab-deruxtecan: 5,1 mg/kg

	Chemotherapie: - Capecitabine: 1.250 mg/m ² - Paclitaxel: 175 mg/m ² - Gemcitabine: 1.250 mg/m ² - Eribuline: 1,23 mg/m ² - Nab-paclitaxel: 260 mg/m ²	Chemotherapie: - Capecitabine: 962,6 mg/m ² - Paclitaxel: 182,6 mg/m ² - Gemcitabine: 1.008,1 mg/m ² - Eribuline: 1,15 mg/m ² - Nab-paclitaxel: 233 mg/m ²
Utiliteitsdata	DB04 (gepooled)	<ul style="list-style-type: none"> • DB04 (behandeling specifiek) • Lloyd (2006)⁴⁸ • DB04 zonder 2L gemcitabine en eribuline (gepooled), zie scenario <i>DB04 populatie</i> • DB04 zonder 2L gemcitabine en eribuline (behandeling-specifiek), zie scenario <i>DB04 populatie</i>
Kosten van vervolgbehandelingen	DB04 adviesraad	<ul style="list-style-type: none"> • Gelijke kosten beide armen • SONABRE studie, zie scenario <i>Verdeling behandelingen in TPC</i>
Behandelduur vervolgbehandelingen	Op basis van SONABRE-data	<ul style="list-style-type: none"> • Tot aan overlijden
Kosten diagnostiek	Geen kosten van diagnostiek geïnccludeerd	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiekkosten van €509 per patiënt

2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid in het farmaco-economische model. Deze onzekerheid kan gevolgen hebben voor het vergoedingsbesluit dat berust op de uitkomsten van het model. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALY's verloren gaan en/of dat een niet-kosteneffectieve behandeling toch wordt vergoed. Met Value Of Information (VOI) analyses kan inzicht verkregen worden in de invloed van onzekerheid op de besluitvorming. De probabilistische analyse vormt de basis hiervan.

De *Expected Value of Perfect Information* (EVPI) kan worden gebruikt als een risicomaat die de kans op, en consequenties van, een verkeerd besluit combineert. De EVPI is gelijk aan de verwachte totale kosten van de onzekerheid gerelateerd aan het nemen van een beslissing met het voorliggende imperfecte bewijs, op basis van mogelijk gezondheidsverlies en niet-kosteneffectieve zorg. Bij een lage EVPI is het risico beperkt en lijkt het acceptabel om op basis van het voorliggende bewijs een beslissing te nemen.

Voor het berekenen van de populatie-EVPI is de registratiehouder uitgegaan van de patiëntenpopulatie die zij in de BIA heeft berekend. Hierbij is uitgegaan van een tijdshorizon van 5 jaar.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

Dit hoofdstuk presenteert de resultaten van de base case analyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Aangezien het Zorginstituut het niet eens is met de gekozen distributie voor het modelleren van de OS, wordt in **paragraaf 3.6** ingegaan op de resultaten van een alternatieve base case analyse zoals gerapporteerd door het Zorginstituut.

3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (**tabel 22**) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 22: Berekening ziektelast

Resterende QALYs met standaard behandeling	1,22
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	16,11
Absoluut QALY verlies (fair innings)	14,89
Proportional shortfall	0,92

3.2 Totale en incrementele effecten

Behandeling met trastuzumab-deruxtecan resulteert in 0,69 additionele levensjaren en 0,51 additionele QALYs (zie **tabel 23**), zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het grootste deel van deze winsten wordt behaald in de progressievrije gezondheidstoestand, waarin patiënten de betreffende behandelingen krijgen. Echter, er wordt ook nog een aanzienlijk deel aan QALYs en levensjaren gewonnen in de post-progressie gezondheidstoestand. Om deze reden is het Zorginstituut van mening dat een andere distributie gekozen had moeten worden voor het modelleren van de OS (zie **paragraaf 2.3.1.2**).

Tabel 23: Totale en incrementele effecten gerapporteerd door registratiehouder

	Trastuzumab- deruxtecan	Chemotherapie	Incrementeel
Discontering 1,5%			
Gewonnen levensjaren	2,38	1,69	0,69
Progressievrij	1,25	0,77	0,47
Post-progressie	1,13	0,92	0,22
QALYs	1,73	1,22	0,51
Progressievrij	0,94	0,58	0,36
Post-progressie	0,79	0,64	0,15
Geen discontering			
Gewonnen levensjaren	2,45	1,72	0,73
QALYs	1,78	1,22	0,53

3.3 Totale en incrementele kosten

In **tabel 24** is een overzicht van de verschillende kosten per behandeling per patiënt weergegeven. Behandeling met trastuzumab-deruxtecan resulteert in €97.180 extra (maatschappelijke) kosten per patiënt (discontering 4%). Dit wordt met name gedreven door de kosten van trastuzumab-deruxtecan zelf.

Tabel 24: Totale en incrementele kosten, met discontering (4%) gerapporteerd door registratiehouder

	Trastuzumab-deruxtecan	Chemotherapie	Incrementeel
Geneesmiddelenkosten	€ 89.436	€ 3.979	€ 85.457
Toedieningskosten	€ 5.126	€ 1.996	€ 3.130
Kosten ziektemanagement progressievrij	€ 5.387	€ 3.349	€ 2.038
Kosten ziektemanagement post-progressie	€ 4.743	€ 3.960	€ 782
Kosten vervolgbehandelingen	€ 2.355	€ 5.341	-€ 2.986
Kosten levenseinde	€ 5.463	€ 5.629	-€ 166
Kosten bijwerkingen	€ 3.831	€ 1.338	€ 2.493
Reiskosten	€ 736	€ 531	€ 205
Mantelzorgkosten	€ 12.408	€ 9.074	€ 3.334
Productiviteitskosten	€ 10.268	€ 7.773	€ 2.495
Totaal	€ 139.753	€ 42.970	€ 97.783

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio

De registratiehouder rapporteert voor trastuzumab-deruxtecan een kosteneffectiviteitsratio van €190.476 per gewonnen QALY, ten opzichte van chemotherapie (zie **tabel 25**).

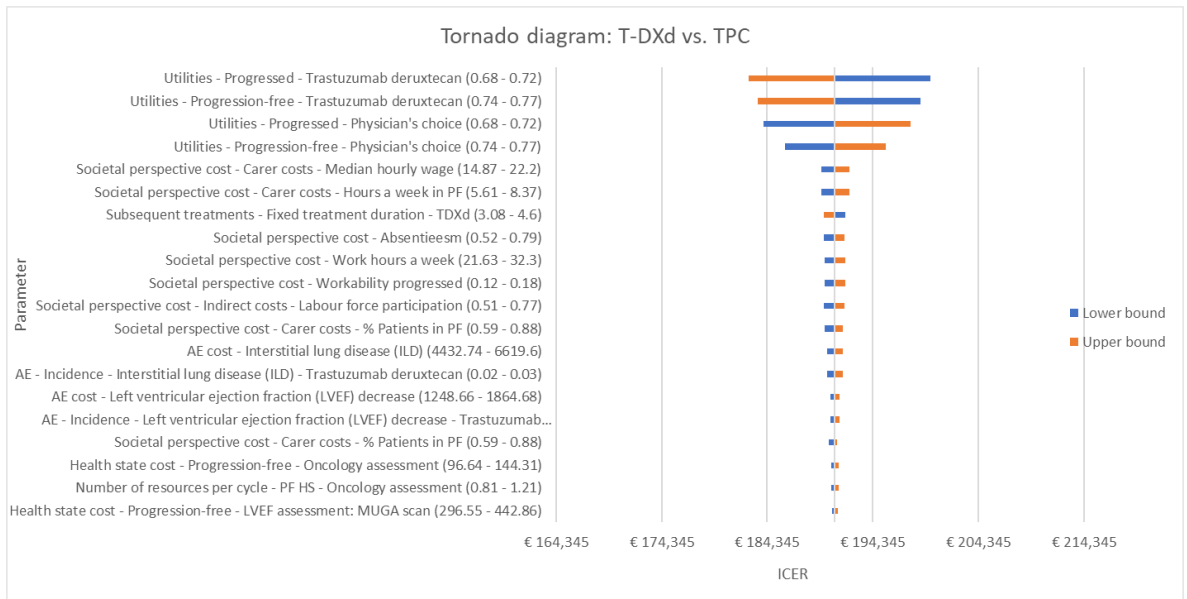
Tabel 25: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's zoals gerapporteerd door de registratiehouder

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€140.294
Incrementele kosten per gewonnen QALY	€190.476

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 10 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De figuur laat zien dat met name de utiliteiten veel invloed hebben op de hoogte van de ICER.

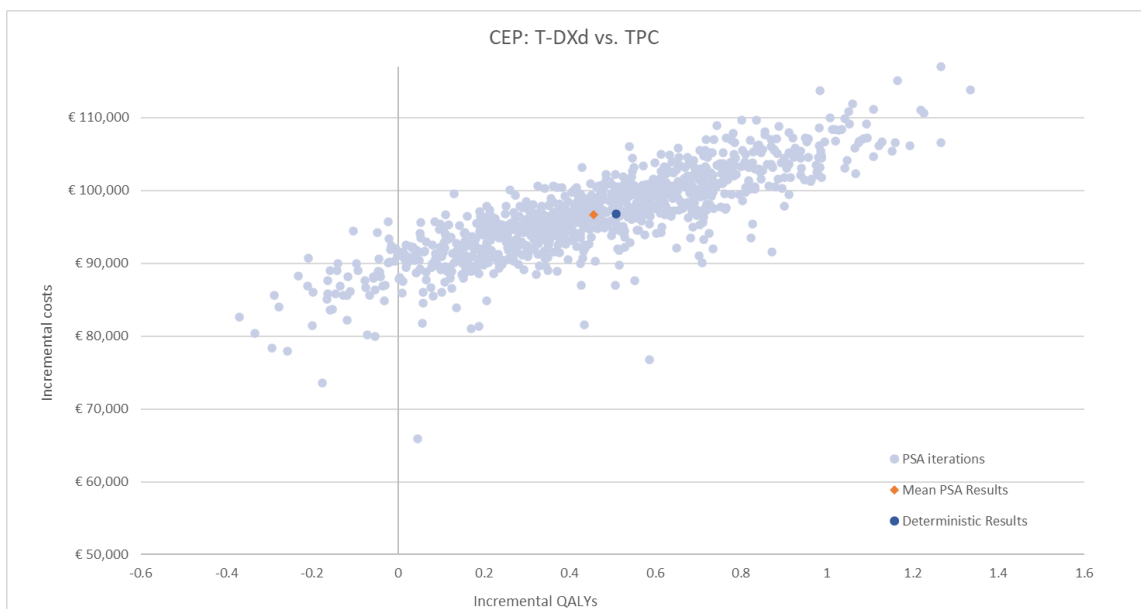


Figuur 10: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

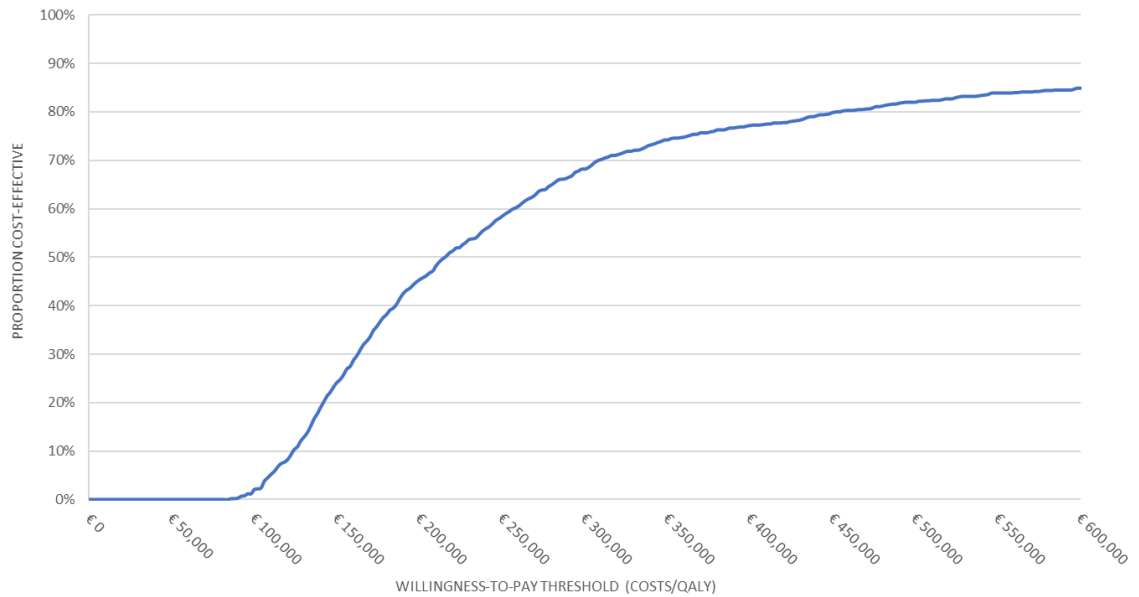
Figuur 11 en 12 geven de resultaten van de PSA weer, zoals uitgevoerd door de registratiehouder. De PSA laat op basis van 1.000 simulaties een ICER van €211.030 zien. Dat is hoger dan de deterministische ICER (€190.476), wat verklaard wordt door scheef verdeelde kostenvariabelen.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat trastuzumab-deruxtecán bij de voorliggende indicatie kosteneffectief is 0,0%.



Figuur 11: Cost-effectiveness plane van de probabilistische gevoeligheidsanalyse

CEAC: T-DXD VS. TPC

**Figuur 12: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)**

3.5.3 Scenarioanalyses

In **tabel 26** staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het Zorginstituut merkt op dat de keuze van de distributie voor het modelleren van PFS relatief beperkte impact heeft op de hoogte van de ICER. Dit is te verklaren doordat de utiliteiten tussen pre-progressie en post-progressie niet erg van elkaar verschillen. Bij de OS heeft de distributie daarentegen wel veel impact, met een ICER van €102.936 bij de lognormal distributie en €323.490 bij de generalized gamma distributie.

Het scenario waarin wordt aangenomen dat het behandelingseffect na 3 jaar afneemt bedraagt €239.140. Het scenario waarin de kosten van diagnostiek zijn meegenomen laat een vergelijkbare ICER zijn als de base case analyse (€192.479).

Tabel 26: Resultaten scenarioanalyses

Onderwerp	ICER (€/QALY)
<i>Base case</i>	€ 190.476
1 Discontering: 0% kosten, 0% effecten	€ 191.415
2 Tijdshorizon - 10 jaar	€ 191.579
3 Tijdshorizon - 20 jaar	€ 190.477
4 Tijdshorizon - 30 jaar	€ 190.476
5 Distributie PFS: Exponential	€ 182.218
6 Distributie PFS: Weibull	€ 177.305
7 Distributie PFS: Gompertz	€ 174.062
8 Distributie PFS: Log-Logistic	€ 188.477
9 Distributie PFS: Lognormaal	€ 187.881
10 Distributie PFS: Gamma	€ 178.555

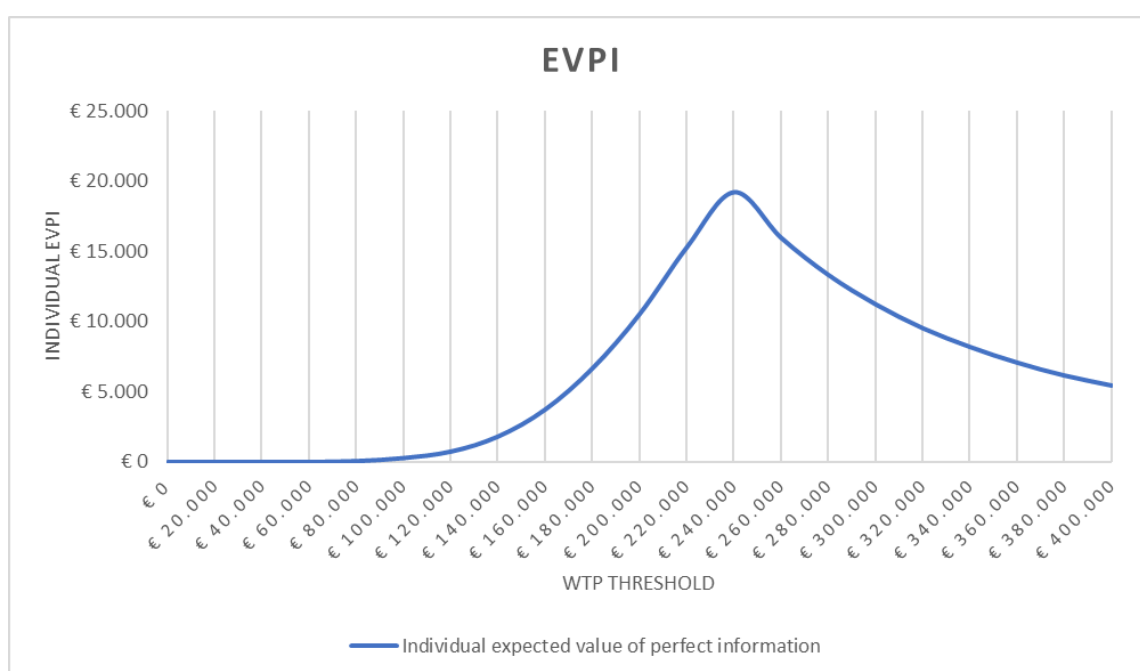
11	Distributie PFS: DB04 KM	€ 165.461
12	Distributie OS: Exponential	€ 142.172
13	Distributie OS: Weibull	€ 219.803
14	Distributie OS: Log-Logistic	€ 142.742
15	Distributie OS: Lognormaal	€ 102.936
16	Distributie OS: Generalized gamma	€ 323.490
17	Distributie TTD: Exponential	€ 171.435
18	Distributie TTD: Weibull	€ 164.568
19	Distributie TTD: Gompertz	€ 163.014
20	Distributie TTD: Lognormaal	€ 186.836
21	Distributie TTD: Generalized gamma	€ 170.185
22	Distributie TTD: Gamma	€ 165.677
23	Distributie TTD: DB04 KM	€ 166.179
24	DB04 populatie zonder 2L gemcitabine en eribuline + gepoolde utiliteit	€ 160.993
25	DB04 populatie zonder 2L gemcitabine en eribuline + tx specifiek utiliteit	€ 144.364
26	Afnemend behandelings-effect OS T-DXd na 3 jaar: Ja	€ 239.140
27	Half-cycle correctie - Nee	€ 190.148
28	Achtergrond mortaliteit - Nee	€ 186.985
29	Gemiddelde leeftijd, gewicht, BSA - DB04 populatie	€ 192.255
30	Perspectief – Gezondheidszorg	€ 178.599
31	Includeer kosten van niet-gerelateerde ziekten: Ja	€ 196.502
32	Vial sharing - 100%	€ 178.344
33	Includeer ILD graad 2: Ja	€ 201.504
34	Duur LVEF en ILD: 1 cyclus	€ 184.965
35	Verdeling behandelingen in TPC – DB04	€ 173.813
36	Verdeling TPC behandelingen en vervolghandelingen – SONABRE	€ 182.766
37	Dosering behandelingen – Gemiddelde dosering DB04	€ 191.950
38	Bron utiliteiten - DB04 behandelingsspecifiek	€ 174.642
39	Bron utiliteiten - Lloyd et al. 2006	€ 189.659
40	Leeftijdsspecifieke utiliteiten - Szende et al. 2014	€ 193.239
41	Totale kosten vervolghandelingen per cyclus - 80%	€ 191.651
42	Totale kosten vervolghandelingen per cyclus - 120%	€ 189.300

43	Totale kosten vervolgbehandelingen per cyclus – DB04	€ 193.131
44	Behandelduur vervolgbehandeling – Tot aan overlijden	€ 173.229
45	Kosten vervolgbehandelingen – Gelijk voor T-DXd en TPC	€ 195.901
46	HER2 testkosten - geïncludeerd	€ 192.479

3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

De individuele EVPI is geschat op €0 bij een WTP grens van €80.000. Daarmee komt de populatie-EVPI ook uit op €0. Dit betekent dat bij de huidige prijs van trastuzumab-deruxtecan er geen beslisonzekerheid is.

De EVPI voor verschillende WTP-grenzen staat weergegeven in **figuur 13**. De hoogste individuele EVPI (€22.138) wordt bereikt bij een WTP grens van €220.000.



Figuur 13: EVPI-curve

3.6 Alternatieve base case analyse door het Zorginstituut

Zoals aangegeven in **paragraaf 2.3.1.2** is het Zorginstituut van mening dat de Weibull distributie gekozen had moeten worden voor het modelleren van de OS. In deze paragraaf worden daarom de resultaten besproken van een alternatieve base case analyse waarin de Weibull distributie is toegepast.

In **paragraaf 2.7** merkte het Zorginstituut op dat in de base case analyse van de registratiehouder een aanzienlijk deel van de QALY-winst in de post-progressie gezondheidstoestand wordt behaald. In de alternatieve base case analyse van het Zorginstituut is deze gezondheidswinst aanzienlijk kleiner. In deze analyse wordt de gezondheidswinst dus bijna geheel behaald in de gezondheidstoestand waarin trastuzumab-deruxtecan wordt gebruikt.

Het Zorginstituut rapporteert een kosteneffectiviteitsratio van **€219.803** per gewonnen QALY voor trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van chemotherapie (zie **tabel 27**). Bij deze alternatieve base case analyse is ook de referentiewaarde van €80.000 van toepassing.

Tabel 27: Resultaten van de alternatieve base case analyse (met discontering) zoals gerapporteerd door Zorginstituut

	Trastuzumab- deruxtecan	Chemotherapie	Incrementeel
Gewonnen levensjaren	2,19	1,61	0,58
Progressievrij	1,24	0,75	0,49
Post-progressie	0,95	0,86	0,09
QALYs	1,60	1,16	0,43
Progressievrij	0,93	0,56	0,37
Post-progressie	0,66	0,60	0,06
Totale kosten	€ 136.751	€ 41.902	€ 94.849
geneesmiddelenkosten	€ 88.859	€ 3.956	€ 84.903
ICER (€/QALY)	€219.803		

4 Discussie & Conclusies

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. Het Zorginstituut heeft één belangrijk kritiekpunt met betrekking tot toegepaste extrapolatie voor het modelleren van de OS in de base case analyse van de registratiehouder. Het Zorginstituut heeft opgemerkt dat bij gebruik van de gamma distributie voor het modelleren van de OS, er onevenredig veel gezondheidswinst wordt behaald in de post-progressie toestand ten gunste van trastuzumab-deruxtecan. De registratiehouder heeft geen bewijs aangeleverd om te ondersteunen dat ook na progressie op trastuzumab-deruxtecan er nog een overlevingsvoordeel is. Deze winst in de post-progressie gezondheidstoestand treedt echter niet op wanneer er gekozen wordt voor de Weibull distributie, die volgens het Zorginstituut tevens de distributie is met de beste fit op de OS data. Het Zorginstituut is daarom van mening dat de Weibull distributie in de base case analyse voor de OS gekozen had moeten worden.

Verder is belangrijk om te vermelden dat in de DESTINY-Breast04-studie gebruik gemaakt werd van de Ventana-test (Ultraview) voor het classificeren van de HER2-expressie. Deze test is één van de vier IHC-testen, die momenteel in het Nederlandse testlandschap wordt gebruikt voor de bepaling van de HER2-status. Indien de andere IHC-testen voor HER2-classificatie gebruikt (blijven) worden, kan dit gevolgen hebben voor de kosteneffectiviteit doordat er dan mogelijk andere patiënten als HER2-low geclassificeerd worden waarbij de hoeveelheid HER2 afwijkt van die bij de patiënten in de DESTINY-Breast04-studie. Vooralnog zijn we op basis van de DESTINY-Breast04-studie alleen geïnformeerd over de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten die geselecteerd zijn met de Ventana-test (Ultraview). Het Zorginstituut is daarom van mening dat alleen de Ventana-test (Ultraview) vooralnog de aangewezen test is om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Andere tests kunnen in de praktijk ook worden gebruikt, mits deze zijn gevalideerd en een hoge concordantie is aangetoond met de Ventana-test (Ultraview) via externe kwaliteitscontroles [external quality assurance (EQA)].

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten daarvan gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De ICER zoals gerapporteerd door de registratiehouder bedraagt €190.476 per gewonnen QALY. Op basis van het eerdergenoemde cruciale kritiekpunt met betrekking tot het extrapoleren van de OS, is het Zorginstituut echter van mening dat de ICER **€219.803** per gewonnen QALY is. Op basis van de door het Zorginstituut gerapporteerde ICER zou de prijs tenminste met 68% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van lijstprijzen van de geneesmiddelen, die vermeld staan in het rapport.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Enhertu. 2024.
2. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker. (<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/02/15/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-trastuzumab-deruxtecan-enhertu>).
3. Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG, et al. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population based cohort study. *Breast* 2022;66:278-284. DOI: 10.1016/j.breast.2022.11.003.
4. NABON. Richtlijn borstkanker. (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/startpagina - borstkanker.html>).
5. Geurts S, Meegdes M, Ding N, Erdkamp F. Chemotherapy use and survival outcomes of patients diagnosed with metastatic HR+/HER2- breast cancer. *ESMO BREAST* 2023.
6. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594-601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892.
7. NVMO-commissie BOM. Eribuline als tweedelijns behandeling bij het gemetastaseerd mammacarcinoom. (<https://www.nvmo.org/bom/eribuline-als-tweedelijns-behandeling-bij-het-gemetastaseerd-mammacarcinoom/>).
8. Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2749-58. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.05.035.
9. Schlam I, Tolaney SM, Tarantino P. How I treat HER2-low advanced breast cancer. *Breast* 2023;67:116-123. DOI: 10.1016/j.breast.2023.01.005.
10. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.
11. Geurts S, Tjan-Heijnen V. Concept Report: Patterns of systemic therapy in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) breast cancer, an analysis of the SONABRE Registry commissioned by AstraZeneca. 19 January 2023 2023.
12. Meegdes M, Geurts SME, Erdkamp FLG, et al. The implementation of CDK 4/6 inhibitors and its impact on treatment choices in HR+/HER2- advanced breast cancer patients: A study of the Dutch SONABRE Registry. *Int J Cancer* 2022;150(1):124-131. (In eng). DOI: 10.1002/ijc.33785.
13. Versteegh M, Vermeulen K, Evers S, de Wit G, Prenger R, Stolk E. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016;19(4):343-52. DOI: 10.1016/j.jval.2016.01.003.
14. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):683-90. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603326.
15. AstraZeneca. Post hoc analysis DB04 (data on file). 2022.
16. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) bij vroege HER2-positieve borstkanker. 24 September 2020 2020.
17. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij HER2-positieve borstkanker. 10 December 2021 2021.
18. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel nivolumab (Opdivo®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker. 8 December 2015 2015.
19. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij HER2-positieve borstkanker. (<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/17/pakketadvies-tucatinib-tukysa-bij-her2-positieve-borstkanker>).
20. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie 2015:12-64.
21. AstraZeneca en Daiichi Sankyo. Notulen DESTINY-Breast04 adviesraad. 2022.

22. Nederlandse Zorgautoriteit. Dbc-pakket 2021 RZ21c. 2 August 2021 ed2021.
23. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij HER2-positieve borstkanker. 10 December 2021 2022.
24. Nederlandse Zorgautoriteit. NZa zorgproductapplicatie.
25. Isala. Passantenprijslijst. (<https://www.isala.nl/praktische-informatie/rekening-verzekering/passantenprijslijst/>).
26. Bouwmans C, Janssen J, Huijgens P, Uyl-de Groot C. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal of medical economics* 2009;12(2):164-169.
27. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Advances in therapy* 2013;30(10):870-884.
28. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel palbociclib (Ibrance®) voor patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. 11 April 2017 2017. (<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/04/11/pakketadvies-palbociclib>).
29. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies Everolimus (Afinitor®) bij gevorderde borstkanker. 19 December 2014 2014.
30. Campone M, Yang H, Faust E, et al. Cost of adverse events during treatment with everolimus plus exemestane or single-agent chemotherapy in patients with advanced breast cancer in Western Europe. *Journal of medical economics* 2014;17(12):837-845.
31. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel osimertinib (Tagrisso®) bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende EGFR-mutaties. 7 November 2018 2018.
32. Rozenbaum MH, Mangen M-JJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: a nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine* 2015;33(28):3193-3199.
33. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ipilimumab/nivolumab (Yervoy®/Opdivo®). 29 May 2019 2019.
34. Volksgezondheidszorg.info. Kosten van ziekten. (<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/kosten-van-ziekten/infographic>).
35. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies pertuzumab (Perjeta) bij gemetastaseerde borstkanker. 20 January 2016 2016.
36. Frederix GW, Severens JL, Hovels AM, van Hasselt JG, Raaijmakers JA, Schellens JH. Time-dependent resource use and costs associated with different states of disease in patients diagnosed with HER-2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):489-95. DOI: 10.1007/s10549-013-2532-z.
37. Kellerborg K, Perry-Duxbury M, de Vries L, van Baal P. Practical Guidance for Including Future Costs in Economic Evaluations in The Netherlands: Introducing and Applying PAID 3.0. *Value Health* 2020;23(11):1453-1461. DOI: 10.1016/j.jval.2020.07.004.
38. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie. (<http://zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/27/pakketadvies-entrectinib-en-larotrectinib-rozlytrek-en-vittrakvi>).
39. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linder N, Bouwmans C, Kanters T, Swan T. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg 2015.
40. CBS. Arbeidsdeelname; kerncijfers, 2003-2022. 2024 (<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/82309NED/table?dl=56E36>).
41. CBS Statline. Arbeidsdeelname; kerncijfers. 16 November 2021 ed2021.
42. CBS Statline. Werkgelegenheid; banen, lonen, arbeidsduur, SBI2008; kerncijfers. 19 October 2021 ed2021.

43. CBS. Vacatures; SBI 2008; naar economische activiteit en bedrijfsgrootte. 17 May 2022 (<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/80472ned/table?ts=1631098556024>).
44. Lang Y, Wu B, Liu X. Economic Evaluation of Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer in the United States. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2022;14:453-463. (In eng). DOI: 10.2147/bctt.S389696.
45. Shi D, Liang X, Li Y, Chen L. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan for previously treated HER2-low advanced breast cancer. *PLoS One* 2023;18(8):e0290507. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0290507.
46. Zhu Y, Liu K, Zhu X, Qin Q, Zhu H. Trastuzumab deruxtecan versus chemotherapy for patients with HER2-low advanced breast cancer: A US-based cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:1025243. (In eng). DOI: 10.3389/fphar.2022.1025243.
47. Zhan M, Huang Z, Xu T, Xu X, Zheng H, Wu F. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low advanced breast cancer based on DESTINY-Breast04. *Front Public Health* 2023;11:1049947. (In eng). DOI: 10.3389/fpubh.2023.1049947.
48. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer* 2006;95(6):683-690.
49. Van Kampen R, Ramaekers B, Lobbezoo D, et al. Real-world and trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *European Journal of Cancer* 2017;79:238-246.
50. Pouwels XG, Ramaekers BL, Geurts SM, et al. An economic evaluation of eribulin for advanced breast cancer treatment based on the Southeast Netherlands advanced breast cancer registry. *Acta Oncologica* 2020;59(9):1123-1130.
51. Dvortsin E, Gout-Zwart J, Eijssen E-LM, van Brussel J, Postma MJ. Comparative cost-effectiveness of drugs in early versus late stages of cancer; review of the literature and a case study in breast cancer. *PloS one* 2016;11(1):e0146551.
52. Claessens AK, Busschbach JJ, Ramaekers BL, et al. Cost-effectiveness of continuous versus intermittent chemotherapy for patients with HER2-negative advanced breast cancer. *Acta Oncologica* 2022;61(5):619-624.
53. Koleva-Kolarova R, Vellekoop H, Huygens S, et al. Budget impact and transferability of cost-effectiveness of DPYD testing in metastatic breast cancer in three health systems. *Personalized Medicine* 2023;20(4):357-374.
54. Koleva-Kolarova RG, Greuter MJ, Feenstra TL, et al. Molecular imaging with positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) for selecting first-line targeted treatment in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness study. *Oncotarget* 2018;9(28):19836.
55. Koleva-Kolarova R, Greuter M, Van Kruchten M, et al. The value of PET/CT with FES or FDG tracers in metastatic breast cancer: a computer simulation study in ER-positive patients. *British Journal of Cancer* 2015;112(10):1617-1625.

Bijlage

Uitkomsten literatuuronderzoek

Tabel B1: Samenvatting van de geïdentificeerde studies in het literatuuronderzoek naar Nederlandse economische modellen

Publicatie	Indicatie	Populatie	Behandeling	Modelstructuur	QALYs	ICER (kosten per QALY)
Van Kampen et al. ⁴⁹	HER2 negatief gemetastaseerde borstkanker	650 patiënten met HER2 negatief gemetastaseerde borstkanker	Bevacizumab-taxaan of eerstelijns taxaan monotherapie	State-transition model met 3 gezondheids-toestanden: progressievrij, post-progressie, en dood	Bevacizumab-taxaan: 1,778 Taxaan monotherapie: 1,416 Incrementeel: 0,362	Real-world scenario: €155.261 Trial scenario: €278.711
Pouwels et al. ⁵⁰	Gevorderde borstkanker	Patiënten met gevorderde borstkanker die ≥ 2 eerdere chemotherapie behandelingen hebben ontvangen voor gevorderde borstkanker	Eribuline versus niet-eribuline	Partitioned survival model met 3 gezondheids-toestanden: progressievrije, post-progressie, en dood	Eribuline: 0,42 Non-eribuline: 0,36 Incrementeel: 0,06	€239.389
Dvortsin et al. ⁵¹	Vroeg en laat stadium borstkanker	Nederlandse patiënten met vroeg of laat stadium borstkanker	Trastuzumab vs standard-of-care	Markov model: <ul style="list-style-type: none"> • Vroeg stadium analyse: <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 gezondheids - toestanden: progressievrij, post-progressie, en dood) • Laat stadium analyse: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 gezondheids - toestanden: 	Incrementeel: <ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vroeg stadium: 0,94-1,08 ○ Laat stadium: 0,14 • Bortezomib: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vroeg stadium: 1,04 ○ Laat stadium: 0,64-0,7 • Bosutinib: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vroeg stadium: 3,6-4,8 ○ Laat stadium: 0,6 • Trastuzumab: 	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab <ul style="list-style-type: none"> ○ Vroeg stadium: €11.100-€12.000 ○ Laat stadium: €151.000 • Bortezomib: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vroeg stadium: €27.600 ○ Laat stadium: €39.900-€43.300 • Bosutinib: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vroeg stadium: €26.200-€34.700 ○ Laat stadium: €72.900 • Trastuzumab: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vroeg stadium: €9.250

				progressie, dood	<ul style="list-style-type: none"> o Vroeg stadium: 2,7 o Laet stadium: 1,3 	<ul style="list-style-type: none"> o Laet stadium: €94.600
Claessens et al. ⁵²	Patiënten met lokaal gevorderde ongeneeslijke of uitgezaaide HER2-negatieve borstkanker en die niet eerder chemotherapie hebben ontvangen voor gevorderde ziekte.	420 patiënten met lokaal gevorderde ongeneeslijke HER2-negatieve borstkanker en die niet eerder chemotherapie hebben ontvangen voor gevorderde ziekte, en die geïnccludeerd waren in de Stop&Go studie	Doorlopende behandeling (huidige standaardbehandeling) versus onderbroken behandeling	NR	Doorlopende behandeling: 0,913 Onderbroken behandeling: 0,891 Incrementeel: 0,021	€210.140
Koleva-Kolarova et al. ⁵³	Gemetastaseerde borstkanker	Patiënten met gemetastaseerde borstkanker uit het Verenigd Koninkrijk, Nederland, en Hongarije	ToxNav strategie versus geen genetische test	Markov model met 4 gezondheidstoestan den: gemetastaseerde borstkanker, progressieve gemetastaseerde borstkanker, overlijden door ziekte, overlijden door andere oorzaak	ToxNav strategie: UK: 22.670,8 NL: 27.121,3 Hongarije: 22.694,9 Geen genetische test: UK: 21.740,0 NL: 26.180,8 Hongarije: 21.763,8 Incrementeel: UK: 957,8 NL: 952,3 Hongarije: 959,7	UK: Dominant NL: Dominant Hongarije: €1.018,87
Koleva-Kolarova et al. ⁵⁴	Gemetastaseerde borstkanker	Vrouwen die zijn gediagnosticeerd en behandeld met primaire borstkanker, en waarbij binnen een periode van vijf jaar na primaire diagnose	PET/CT beeldvorming met de <i>tracers</i> FES en ⁸⁹ Zr-trastuzumab versus pathologisch onderzoek voor beoordeling receptorstatus en	Gemetastaseerde borstkanker simulatie model	NR	Sensitiviteit van 77,1% en specificiteit van 80%: €71.000 - €77.000 per gewonnen levensjaar Sensitiviteit van 80% en specificiteit van 76,7%: €74.000 - €80.000 per gewonnen levensjaar

		metastasen op afstand zijn ontwikkeld	selectie van behandeling			
Koleva-Kolarova et al. ⁵⁵	Gemetastaseerde borstkanker	Vrouwen met estrogeen receptor (ER)-positieve gemetastaseerde borstkanker en die zicht presenteren met symptomen	FES of FDG-PET met contrastversterkte CT als initiële beeldvorming versus standaardprocedure	Gemetastaseerde borstkanker simulatie model	NR	FES-PET + CT: €12.100 per vermeden biopsie FDG-PET + CT: -€5.800 per vermeden biopsie

Tabel B2: Samenvatting van de vergoedingsdossiers van het Zorginstituut voor borstkankerbehandelingen

Dossier	Indicatie	Populatie	Behandeling	Model structuur	Tijdshorizon	Geïncludeerde kosten	ICER (kosten/QALY)	Kritiekpunten van ZIN	Data die is gebruikt voor KUA T-DXd
Trastuzumab-deruxtecan	Inoperabele of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker	Patiënten met inoperabele of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker	Trastuzumab-deruxtecan vs trastuzumab-emtansine	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden (progressievrij, post-progressie, dood)	Levenslang (42 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> Behandelmkosten Monitoringskosten Toedieningskosten Zorggebruik/ziekte management Kosten levens einde Kosten van bijwerkingen Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, 	€146,296 per QALY	Niet beschikbaar	Kosten van zorggebruik, levens einde, bijwerkingen, niet-medische kosten
Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®)	Inoperabele of gemetastaseerde triple negatieve borstkanker	Patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple negatieve borstkanker	Sacituzumab govitecan vs chemotherapie	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden (progressievrij, post-progressie, dood)	Levenslang (15 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> Behandelmkosten Monitoringskosten Toedieningskosten Zorggebruik/ziekte management Kosten levens einde Kosten van bijwerkingen Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, 	€196.929 per QALY	De gekozen distributie voor OS is wellicht te optimistisch. De registratiehouder heeft hier de log-logistic gekozen maar de gamma en generalized gamma distributies hebben ook een goede statistische fit.	Kosten van bijwerkingen

								De kosten van bijwerkingen zijn aan de lage kant.	
								Het is onduidelijk waarom het verschil in utiliteit tussen de PFS en post-progressie gezondheidstoestand zo groot is.	
Tukysa®	Lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker	Patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker die twee eerdere anti-HER2 behandelingen hebben gekregen	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine versus placebo + trastuzumab + capecitabine	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden (progressievrij, post-progressie, dood)	Levenslang (10 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandelkosten 2. Monitoringskosten 3. Toedieningskosten 4. Zorggebruik/ziekte management 5. Kosten levenseinde 6. Kosten van bijwerkingen 7. Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, productiviteitskosten) 	€208.439 per QALY	Het document waarin de input parameters zijn gevalideerd door klinische experts is niet compleet en de validatie van het model is niet voldoende.	Kosten van zorggebruik, niet-medische kosten (workability score, absentie percentage, aantal uren mantelzorg)
Kadcyla® (2020)	Vroege HER2-positieve borstkanker	Patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker, waarbij sprake is van invasieve restziekte na een taxaan gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling	Trastuzumab-emtansine versus trastuzumab	Partitioned survival model met 6 gezondheidstoestanden (invasieve ziektevrije overleving (met onderscheid on/off treatment), niet-gemetastaseerd recidief (locoregionaal recidief, contralaterale borstkanker), remissie van een niet-gemetastaseerd recidief, eerstelijns gemetastaseerde borstkanker, volgende behandellijnen (2L mBC en later, dood)	Levenslang (51 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandelkosten 2. Monitoringskosten 3. Toedieningskosten 4. Zorggebruik/ziekte management 5. Kosten levenseinde 6. Kosten van bijwerkingen 7. Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, productiviteitskosten) 	€196 per QALY	De kosten van zorggebruik voor de gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op gemiddelde DBC prijzen. Deze kosten zouden gebaseerd moeten worden op kostprijzen.	Toedieningskosten, kosten van levenseinde, kosten van bijwerkingen

Ibrance® (2017)	Lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker	Patiënten met hormoonreceptieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder met hormonale therapie zijn behandeld (1L), en patiënten die eerder met hormonale therapie zijn behandeld (2L)	1L: palbociclib + letrozol versus placebo + letrozol 2L: palbociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden (progressievrij, postprogressie, dood)	Levenslang (25 jaar)	1. Behandelkosten 2. Monitoringskosten 3. Toedieningskosten 4. Zorggebruik/ziekte management 5. Kosten levens einde 6. Kosten van bijwerkingen 7. Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, productiviteitskosten)	1L: €160.166 per QALY 2L: €173.186 per QALY	De bijwerkingen (effect op de utiliteiten) hadden apart in de modellen verwerkt moeten worden. De OS is onzorgvuldig verzameld of gebaseerd op een geheel ander geneesmiddel.	Kosten van bijwerkingen
Herceptin® (2014)	HER2-positieve vroege borstkanker	Patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker na chirurgie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing)	Trastuzumab + chemotherapie versus chemotherapie	Markov model met 4 gezondheidstoestanden (ziektevrije overleving, metastaserend, ziektevrije overleving cardiale gebeurtenis (alleen voor patiënten met behandeling), dood)	Levenslang (een patiënt wordt maximaal 100 jaar)	1. Behandelkosten 2. Monitoringskosten 3. Toedieningskosten 4. Zorggebruik/ziekte management 5. Niet-medische kosten (productiviteitskosten)	€15.353 per QALY	De (berekening van) overgangskansen gebruikt in het model zijn niet adequaat beschreven. De methode om utiliteiten te berekenen is niet voldoende uitgelegd. Het is niet duidelijk hoe de resultaten van het uitkomstenonderzoek gebruikt worden om de kosten per gezondheidstoestand te berekenen. Sommige aannames zijn niet voldoende onderbouwd.	--

Perjeta® (2016)	HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker	Patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gekregen	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel versus trastuzumab + docetaxel	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden (progressievrij, post-progressie, dood)	Levenslang (25 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandelkosten 2. Toedieningskosten 3. Zorggebruik/ziekte management 4. Kosten van bijwerkingen 5. Niet-medische kosten (reiskosten, productiviteitskosten) 	€148.824 per QALY	Geneesmiddelenkosten zijn berekend door proporties van flacons te nemen, terwijl in de praktijk veelal een aangebroken flacon niet (helemaal) opgebruikt wordt. In de praktijk zal hierdoor de hoeveelheid gebruikte flacons hoger liggen en zal de ICER hoger worden.	Kosten van bijwerkingen
-----------------	---	--	---	--	----------------------	--	-------------------	--	-------------------------

KUA, kostenutiliteitsanalyse; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ICER, incrementele kosteneffectiviteitsratio; mBC, gemetastaseerde borstkanker; OS, algehele overleving; QALY, quality-adjusted life year; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; ZIN, Zorginstituut Nederland; 1L, eerste lijn; 2L, tweede lijn

Tabel B3: Samenvatting van de geïdentificeerde studies in het literatuuronderzoek naar internationale economische modellen voor de behandeling van HER2-low borstkanker met trastuzumab-deruxtecan of chemotherapie

Publicatie	Indicatie	Jaar	Land	Behandellijn	Behandeling	Model structuur	QALYs	ICER (kosten per QALY)
Lang et al.	Patiënten met niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie of ten minste één lijn van endocriene therapie hebben gekregen	2022	Verenigde Staten	Tweede lijn en later	T-DXd versus chemotherapie	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij, post-progressie, en dood	T-DXd: 1,487 Chemotherapie: 1,036 Incrementeel: 0,451	\$346.571,80

Shi et al.	HER2-low gevorderde borstkanker	2023	Verenigde Staten	Tweede lijn en later	T-DXd versus chemotherapie	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij, post-progressie, en dood	T-DXd: 1,945 Chemotherapie: 1,151 Incrementeel: 0,794	\$83.892
Zhu et al.	HER2- low gevorderde borstkanker	2022	Verenigde Staten	Tweede lijn en later	T-DXd versus chemotherapie naar keuze van de arts	Markov model met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij, post-progressie, en dood	T-DXd: 1,869 Chemotherapie naar keuze van de arts: 1,326 Incrementeel: 0,543	\$296.873
Peng et al. (abstract)	HER2- low gevorderde borstkanker	2023	Verenigde Staten	NR	T-DXd versus chemotherapie naar keuze van de arts	Partitioned survival model	Incrementeel: -0,317	\$307.751
Zhan et al.	Patiënten met HER2- low gemetastaseerde borstkanker die progressie hebben gekregen na één of twee lijnen chemotherapie	2023	China	Tweede of derde lijn	T-DXd versus chemotherapie naar keuze van de arts	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij, post-progressie, en dood	T-DXd: 1,57 Chemotherapie naar keuze van de arts: 1,26 Incrementeel: 0,31	\$336.026,77
Huang et al. (abstract)	HER2-low gemetastaseerde borstkanker	2023	Verenigde Staten en China	NR	T-DXd versus chemotherapie naar keuze van de arts	Markov model	Incrementeel: 0,58	Verenigde Staten: \$259.452,05 China: \$87.646,40
Yang et al.	Patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die één of twee lijnen	2022	Verenigde Staten	Tweede of derde lijn	T-DXd versus chemotherapie	Markov model met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij, post-progressie, en dood	Incrementeel: 0,47	\$ 317.494

	chemotherapie hebben ontvangen							
Paulissen et al.	Patiënten met HER2-low niet-reseceerbare of gemetastaseerde borstkanker die eerder chemotherapie hebben ontvangen	2024	Denemarken	Tweede lijn en later	T-DXd versus chemotherapie naar keuze van de arts (in overeenstemming met DB-04)	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij, post-progressie, en dood	Incrementeel -Deterministisch: 0,78 -Probabilistisch: 0,79	Deterministisch: DKK 969.518 Probabilistisch: DKK 776.801

HER2, humane epidermale-groefactorreceptor-2; ICER, incrementele kosteneffectiviteitsratio; KUA, kostenutiliteitsanalyse, NR, niet gerapporteerd; NTD, New Taiwan Dollar; QALY, quality-adjusted life year; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan

Uitkomsten PFS en OS in de DB04-studie

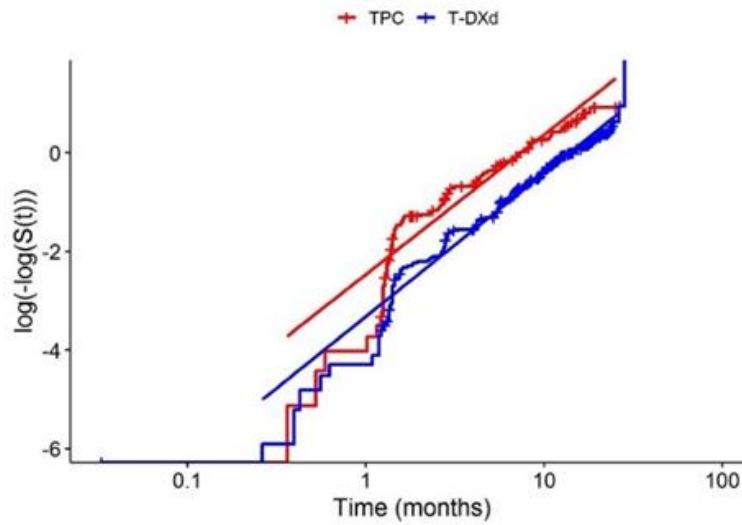
Tabel B4: 1- en 2-jaar OS van de ITT-populatie en subgroep in de DB04 studie

Chemotherapie in DB04	1-jaar	2-jaar
PFS ITT	21,0%	8,2%
PFS subgroup	26,2%	<6,6%
OS ITT	65,7%	32,0%
OS subgroup	64,3%	30,4%

In de subgroep bevat de gegevens van de ITT populatie exclusief gemcitabine en eribuline als behandelingen.

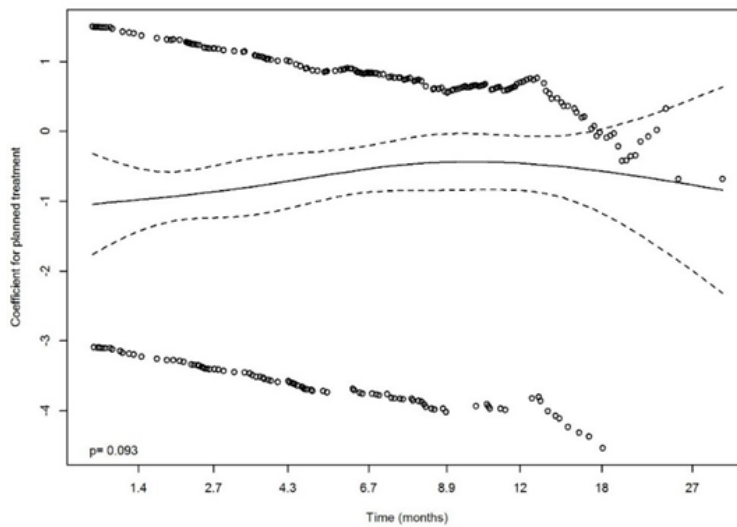
Figuren voor het toetsen van de *proportional hazards* assumptie van PFS

Figuur B1: Log-cumulative hazard plot van PFS



T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; TPC, chemotherapie naar keuze van de arts

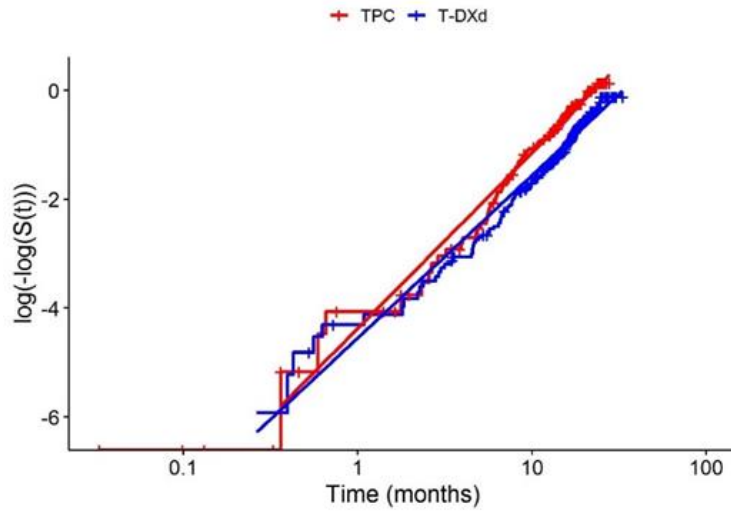
Figuur B2: Schoenfeld-residuen voor PFS



PFS beoordeeld door blinded independent central review (BICR)

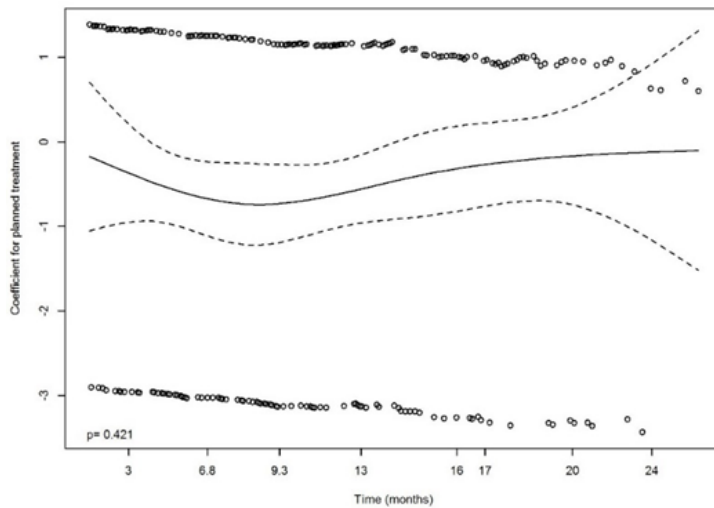
Figuren voor het toetsen van de *proportional hazards* assumptie van OS

Figuur B3: Log-cumulative hazard plot van OS



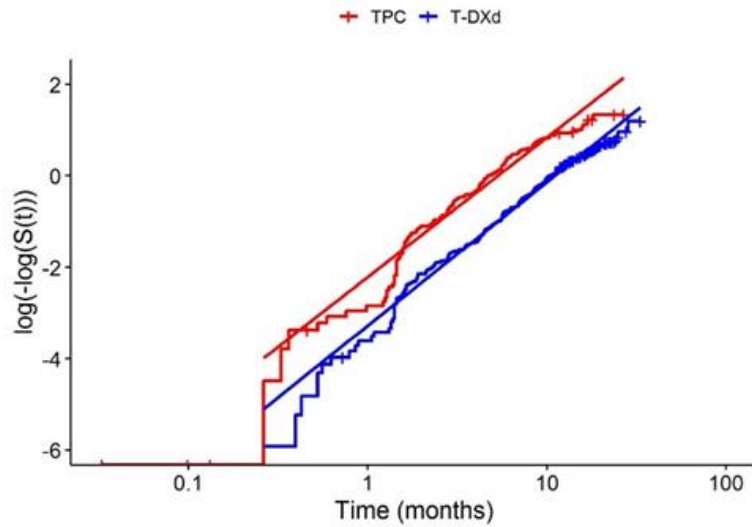
T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; TPC, chemotherapie naar keuze van de arts

Figuur B4: Schoenfeld-residuen voor OS



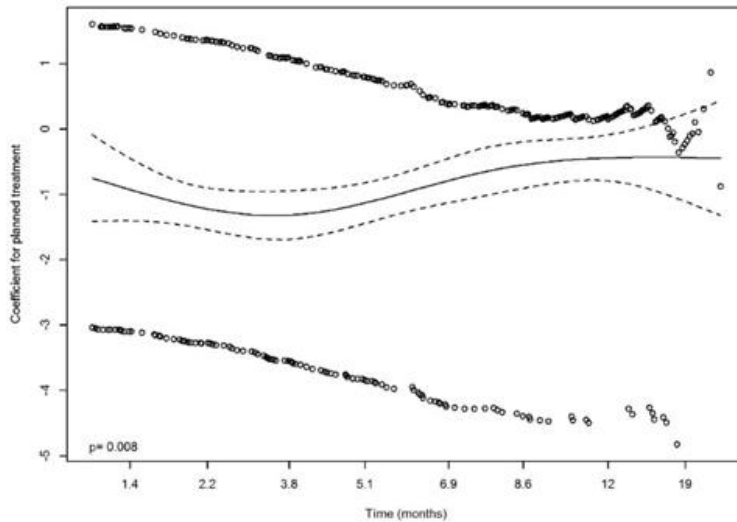
Figuren voor het toetsen van de *proportional hazards* assumptie van TTD

Figuur B5: Log-cumulative hazard plot van TTD



T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; TPC, chemotherapie naar keuze van de arts

Figuur B6: Schoenfeld-residuen voor TTD



Tabel B5: overzicht van de parameters in de deterministische gevoeligheidsanalyse

Variabele	Base case waarde	Alternatief laag	Alternatief hoog	Bron van onzekerheidsschattingen
Utiliteiten - Progressievrij - Trastuzumab deruxtecan	0,75	0,74	0,77	Gebaseerd op standaard error
Utiliteiten - Progressievrij - TPC	0,75	0,74	0,77	Gebaseerd op standaard error
Utiliteiten - Post-progressie - Trastuzumab deruxtecan	0,70	0,68	0,72	Gebaseerd op standaard error
Utiliteiten - Post-progressie - TPC	0,70	0,68	0,72	Gebaseerd op standaard error
Kosten gezondheidstoestand - Progressievrij - Oncologische beoordeling	117,90	95,50	142,62	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Progressievrij - LVEF beoordeling: MUGA scan	361,80	293,07	437,66	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Progressievrij - CT scan	167,13	135,38	202,17	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Progressievrij - Leverfunctie test	1,36	1,10	1,64	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie - Oncologische beoordeling	117,90	95,50	142,62	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie - LVEF beoordeling: MUGA scan	361,80	293,07	437,66	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie - CT scan	167,13	135,38	202,17	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie - Leverfunctie test	1,36	1,10	1,64	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Kosten gezondheidstoestand - Levens einde - Overlijden door ziekte	5915,95	4792,16	7156,34	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
AE kost - Neutropenie	1677,43	1358,78	2029,13	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
AE kost - Anemie	2352,19	1905,37	2845,38	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
AE kost - Leukopenia	2404,78	1947,97	2908,99	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
AE kost - Trombocytopenie	4420,47	3580,76	5347,30	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$

AE kost - Misselijkheid	101,69	82,38	123,02	95% BI gebaseerd op ±20%
AE kost - Verminderde eetlust	109,14	88,40	132,02	95% BI gebaseerd op ±20%
AE kost - Vermoeidheid	158,40	128,31	191,61	95% BI gebaseerd op ±20%
AE kost - Verhoogde transaminasen	397,05	321,62	480,30	95% BI gebaseerd op ±20%
AE kost - Intertitiële longziekte (ILD)	5407,99	4380,69	6541,88	95% BI gebaseerd op ±20%
AE kost - Verminderde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF)	1523,38	1234,00	1842,79	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Neutropenie - Trastuzumab deruxtecan	0,14	0,11	0,17	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Anemie - Trastuzumab deruxtecan	0,08	0,07	0,10	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Leukopenie - Trastuzumab deruxtecan	0,07	0,05	0,08	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Thrombocytopenie - Trastuzumab deruxtecan	0,05	0,04	0,06	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Misselijkheid - Trastuzumab deruxtecan	0,05	0,04	0,06	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Verminderde eetlust - Trastuzumab deruxtecan	0,02	0,02	0,03	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Vermoeidheid - Trastuzumab deruxtecan	0,08	0,06	0,09	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Verhoogde transaminasen - Trastuzumab deruxtecan	0,03	0,03	0,04	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Intertitiële longziekte (ILD) - Trastuzumab deruxtecan	0,02	0,02	0,03	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Verminderde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) - Trastuzumab deruxtecan	0,04	0,03	0,05	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Neutropenie - TPC	0,41	0,33	0,49	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Anemie - TPC	0,05	0,04	0,06	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Leukopenie - TPC	0,19	0,16	0,23	95% BI gebaseerd op ±20%

AE - Incidentie - Trombocytopenie - TPC	0,01	0,00	0,01	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Misselijkheid - TPC	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Verminderde eetlust - TPC	0,01	0,01	0,01	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Vermoeidheid - TPC	0,05	0,04	0,06	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Verhoogde transaminasen - TPC	0,08	0,07	0,10	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Intertitiële longziekte (ILD) - TPC	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Incidentie - Verminderde linker ventrikel ejectionfracctie (LVEF) - TPC	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Indirecte kosten – Arbeidsparticipatie	0,64	0,51	0,77	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – ‘Workability’ post-progressie	0,15	0,12	0,18	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Werkuren per week	26,70	21,63	32,30	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Mediane uurloon	40,97	33,19	49,56	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Absenteïsme	0,66	0,52	0,79	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Proportie patiënten die reiskosten maakt	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Gemiddelde afstand naar ziekenhuis	14,00	11,34	16,94	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Aantal bezoeken per week PF	0,83	0,68	1,01	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Aantal bezoeken per week PD	0,83	0,68	1,01	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Prijs per kilometer	0,25	0,20	0,30	95% BI gebaseerd op ±20%

Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Parkeerkosten	3,89	3,15	4,70	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorg kosten - % Patiënten in PF	0,75	0,59	0,88	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorg kosten - % Patiënten in PD	0,90	0,66	1,00	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorg kosten – Mediane uurloon	18,14	14,69	21,94	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorg kosten – Uren per week in PF	6,92	5,61	8,37	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorg kosten – Uren per week in PD	6,92	5,61	8,37	95% BI gebaseerd op ±20%
AE – Disutiliteit - Neutropenie	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Anemie	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Leukopenie	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Trombocytopenie	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Misselijkheid	-0,08	-0,08	-0,08	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit – Verminderde eetlust	-0,08	-0,08	-0,08	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Vermoeidheid	-0,09	-0,09	-0,09	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Verhoogde transaminasen	-0,05	-0,05	-0,05	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Intertitiële longziekte (ILD)	-0,09	-0,09	-0,09	95% BI gebaseerd op ±20%
AE - Disutiliteit - Verminderde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF)	-0,06	-0,06	-0,06	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS – Oncologische beoordeling	1,00	0,81	1,21	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS – LVEF beoordeling: MUGA scan	0,25	0,20	0,30	95% BI gebaseerd op ±20%

Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS – CT scan	0,25	0,20	0,30	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS – Leverfunctie test	1,00	0,81	1,21	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS – Oncologische beoordeling	1,00	0,81	1,21	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS – LVEF beoordeling: MUGA scan	0,25	0,20	0,30	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS – CT scan	0,25	0,20	0,30	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS – Leverfunctie test	1,00	0,81	1,21	95% BI gebaseerd op ±20%
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - Levenseinde – Overlijden door ziekte	1,00	0,81	1,21	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Capecitabine	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Eribuline	563,23	456,24	681,32	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Gemcitabine	563,23	456,24	681,32	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Paclitaxel	281,62	228,12	340,66	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Vinorelbine	844,85	684,36	1021,98	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Low-dose doxorubicine	844,85	684,36	1021,98	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Epirubicine	281,62	228,12	340,66	95% BI gebaseerd op ±20%
Kosten toediening vervolgbehandeling - Carboplatine	281,62	228,12	340,66	95% BI gebaseerd op ±20%
Flacons delen	0,00	0,00	0,00	95% BI gebaseerd op ±20%
Relatieve dosisintensiteit - Trastuzumab deruxtecan - 100	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op ±20%

Relatieve dosisintensiteit - Capecitabine - 150	1,14	1,14	1,14	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Capecitabine - 300	1,14	1,14	1,14	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Capecitabine - 500	1,14	1,14	1,14	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Eribuline - 0.88	0,99	0,99	0,99	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Eribuline - 1.32	0,99	0,99	0,99	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 200	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 1000	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 1500	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 2000	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Paclitaxel - 30	1,01	1,01	1,01	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Paclitaxel - 100	1,01	1,01	1,01	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Paclitaxel - 150	1,01	1,01	1,01	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit -Nab-paclitaxel - 100	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Vinorelbine - 50	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Carboplatine - 150	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Epirubicine - 50	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$
Relatieve dosisintensiteit - Low-dose doxorubicine	1,00	1,00	1,00	95% BI gebaseerd op $\pm 20\%$

Tabel B6: overzicht van de parameters in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Variabele	Basiswaarde	Standaardfout	Distributie
Gemiddeld lichaamsgewicht	72,0	7,35	Normal
Toedieningskosten - Trastuzumab deruxtecan	265,54	27,10	Gamma
Toedieningskosten - TPC	223,06	22,76	Gamma
Utiliteiten – Progressievrij - Trastuzumab deruxtecan	0,75	0,01	Beta
Utiliteiten – Progressievrij - TPC	0,75	0,01	Beta
Utiliteiten – Post-progressie - Trastuzumab deruxtecan	0,70	0,01	Beta
Utiliteiten – Post-progressie - TPC	0,70	0,01	Beta
Kosten gezondheidstoestand – Progressievrij – Oncologische beoordeling	117,90	12,03	Gamma
Kosten gezondheidstoestand – Progressievrij – LVEF beoordeling: MUGA scan	361,80	36,92	Gamma
Kosten gezondheidstoestand – Progressievrij – CT scan	167,13	17,05	Gamma
Kosten gezondheidstoestand – Progressievrij – Leverfunctie test	1,36	0,14	Gamma
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie – Oncologische beoordeling	117,90	12,03	Gamma
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie – LVEF beoordeling: MUGA scan	361,80	36,92	Gamma
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie – CT scan	167,13	17,05	Gamma
Kosten gezondheidstoestand - Post-progressie – Leverfunctie test	1,36	0,14	Gamma
Kosten gezondheidstoestand - Levens einde – Overlijden door ziekte	5915,95	603,67	Gamma
AE kosten - Neutropenie	1677,43	171,17	Gamma
AE kosten - Anemie	2352,19	240,02	Gamma
AE kosten - Leukopenie	2404,78	245,39	Gamma
AE kosten - Trombocytopenie	4420,47	451,07	Gamma
AE kosten - Misselijkheid	101,69	10,38	Gamma
AE kosten – Verminderde eetlust	109,14	11,14	Gamma
AE kosten - Vermoeidheid	158,40	16,16	Gamma
AE kosten - Verhoogde transaminasen	397,05	40,51	Gamma
AE kosten – Interstiële longziekte (ILD)	5407,99	551,84	Gamma
AE kosten – Verlaagde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF)	1523,38	155,45	Gamma

AE - Incidentie - Neutropenie - Trastuzumab deruxtecan	0,14	0,01	Beta
AE - Incidentie - Anemie - Trastuzumab deruxtecan	0,08	0,01	Beta
AE - Incidentie - Leukopenie - Trastuzumab deruxtecan	0,07	0,01	Beta
AE - Incidentie - Trombocytopenie - Trastuzumab deruxtecan	0,05	0,01	Beta
AE - Incidentie - Misselijkheid - Trastuzumab deruxtecan	0,05	0,00	Beta
AE - Incidentie - Verminderde eetlust - Trastuzumab deruxtecan	0,02	0,00	Beta
AE - Incidentie - Vermoeidheid - Trastuzumab deruxtecan	0,08	0,01	Beta
AE - Incidentie - Verhoogde transaminasen - Trastuzumab deruxtecan	0,03	0,00	Beta
AE - Incidentie - Interstitiële longziekte (ILD) - Trastuzumab deruxtecan	0,02	0,00	Beta
AE - Incidentie - Verlaagde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) - Trastuzumab deruxtecan	0,04	0,00	Beta
AE - Incidentie - Neutropenie - TPC	0,41	0,04	Beta
AE - Incidentie - Anemie - TPC	0,05	0,00	Beta
AE - Incidentie - Leukopenie - TPC	0,19	0,02	Beta
AE - Incidentie - Trombocytopenie - TPC	0,01	0,00	Beta
AE - Incidentie - Misselijkheid - TPC	0,00	0,00	Beta
AE - Incidentie - Verminderde eetlust - TPC	0,01	0,00	Beta
AE - Incidentie - Vermoeidheid - TPC	0,05	0,00	Beta
AE - Incidentie - Verhoogde transaminasen- TPC	0,08	0,01	Beta
AE - Incidentie - Interstitiële longziekte (ILD) - TPC	0,00	0,00	Beta
AE - Incidentie - Verlaagde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) - TPC	0,00	0,00	Beta
Kosten maatschappelijk perspectief – Indirecte kosten - Arbeidsparticipatie	0,64	0,07	Beta
Kosten maatschappelijk perspectief – ‘Workability’ post-progressie	0,15	0,02	Beta
Kosten maatschappelijk perspectief – Werkuren per week	26,70	2,72	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Mediane uurloon	40,97	4,18	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Absenteïsme	0,66	0,07	Beta
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Proportie patiënten die reiskosten maakt	1,00	0,10	Beta

Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Gemiddelde afstand naar ziekenhuis	14,00	1,43	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Aantal bezoeken per week PF	0,83	0,09	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten – Aantal bezoeken per week PD	0,83	0,09	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten - Prijs per kilometer	0,25	0,03	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Reiskosten - Parkeerkosten	3,89	0,40	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorgkosten - % Patiënten in PF	0,75	0,08	Beta
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorgkosten - % Patiënten in PD	0,90	0,09	Beta
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorgkosten – Mediane uurloon	18,14	1,85	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorgkosten – Uren per week in PF	6,92	0,71	Gamma
Kosten maatschappelijk perspectief – Mantelzorgkosten – Uren per week in PD	6,92	0,71	Gamma
AE - Disutiliteit - Neutropenie	0,00	0,00	Beta
AE - Disutiliteit - Anemie	0,00	0,00	Beta
AE - Disutiliteit - Leukopenie	0,00	0,00	Beta
AE - Disutiliteit - Trombocytopenie	0,00	0,00	Beta
AE - Disutiliteit - Misselijkheid	-0,08	-0,01	Beta
AE - Disutiliteit – Verminderde eetlust	-0,08	-0,01	Beta
AE - Disutiliteit - Vermoeidheid	-0,09	-0,01	Beta
AE - Disutiliteit – Verhoogde transaminasen	-0,05	-0,01	Beta
AE - Disutiliteit - Interstitiële longziekte (ILD)	-0,09	-0,01	Beta
AE - Disutiliteit – Verlaagde linker ventrikel ejectiefractie (LVEF)	-0,06	-0,01	Beta
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS – Oncologische beoordeling	1,00	0,10	Gamma
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS - LVEF beoordeling: MUGA scan	0,25	0,03	Gamma
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS - CT scan	0,25	0,03	Gamma
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PF HS – Leverfunctie test	1,00	0,10	Gamma

Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS - Oncologische beoordeling	1,00	0,10	Gamma
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS - LVEF beoordeling: MUGA scan	0,25	0,03	Gamma
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS - CT scan	0,25	0,03	Gamma
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - PD HS - Leverfunctie test	1,00	0,10	Gamma
Hoeveelheid zorggebruik per cyclus - EOL - Overlijden door ziekte	1,00	0,10	Gamma
Patiënten (%) gebruikmakend van zorg - EOL - Overlijden door ziekte	1,00	0,10	Beta
Kosten toediening vervolgbehandeling - Capecitabine	0,00	0,00	Gamma
Kosten toediening vervolgbehandeling - Eribuline	563,23	57,47	Gamma
Kosten toediening vervolgbehandeling - Gemcitabine	563,23	57,47	Gamma
Kosten toediening vervolgbehandeling - Paclitaxel	281,62	28,74	Gamma
Kosten toediening vervolgbehandeling - Vinorelbine	844,85	86,21	Gamma
Kosten toediening vervolgbehandeling - Low-dose doxorubicine	844,85	86,21	Gamma
Kosten toediening vervolgbehandeling - Epirubicine	281,62	28,74	Gamma
Kosten toediening vervolgbehandeling - Carboplatine	281,62	28,74	Gamma
Flacons delen	0,00	0,00	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Trastuzumab deruxtecan - 100	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Capecitabine - 150	1,14	0,12	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Capecitabine - 300	1,14	0,12	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Capecitabine - 500	1,14	0,12	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Eribuline - 0.88	0,99	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Eribuline - 1.32	0,99	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 200	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 1000	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 1500	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Gemcitabine - 2000	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Paclitaxel - 30	1,01	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Paclitaxel - 100	1,01	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Paclitaxel - 150	1,01	0,10	Beta

Relatieve dosisintensiteit - Nab-paclitaxel - 100	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Vinorelbine - 50	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Carboplatine - 150	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Epirubicine - 50	1,00	0,10	Beta
Relatieve dosisintensiteit - Low-dose doxorubicine	1,00	0,10	Beta

AE, bijwerking; CT, computerized tomography; EOL, levenseinde; HS, gezondheidstoestand; LVEF, linker ventrikel ejectionfractie; MUGA, multigated acquisition; PD, post-progressie; PF, progressievrij; TPC chemotherapie naar keuze van de arts



Zorginstituut Nederland

Verkennde analyse HER2-low diagnostiek

Definitief | 25 maart 2025

| Van goede zorg verzekerd |

Colofon

Zaaknummer	2024022286
Volgnummer	2025002083
Contactpersoon	Y.H. Kusumanto medisch adviseur - supervisor
Auteur(s)	I.de Groot, M. Koster, S. Redeker
Afdeling	Sector Zorg, Pakket en Kwaliteit

1 Achtergrond en relevantie voor toetsing diagnostiek

Voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) wordt vergoeding aangevraagd voor indicatie-uitbreiding, namelijk voor patiënten met een HER2-low borstkanker. Deze groep/classificatie bestond eerder niet. De HER2-status werd voorheen geclassificeerd in HER2-positief of HER2-negatief op basis van de IHC-score (0-3+) en ISH-status (negatief/positief). Zie tabel 1 voor de herziene classificatie.

Current		After T-DXd HER2-low reimbursement	
IHC score	HER2 status	IHC score	HER2 status
0, 1, 2 non amplified	HER2-negative	0	HER2-negative
2 amplified, 3	HER2-positive	1, 2 non amplified	HER2-low
		2 amplified, 3	HER2-positive

Tabel 1. Her-classificatie HER2

Trastuzumab-deruxtecan is een duur geneesmiddel met een ongunstig bijwerkingenprofiel. De voornaamste interventiegerelateerde bijwerkingen, die tot het staken van behandeling leidden, waren interstitiële longziekten, pneumonitis en trombocytopenie¹. De diagnostische test om deze groep HER2-low patiënten te identificeren en te selecteren moet dus voldoende accuraat zijn. Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie; zie Farmacotherapeutisch rapport.

Aanleiding

In deze verkennende analyse wordt de teststrategie bekeken vanuit het perspectief van risicogericht pakketbeheer. Sinds de publicatie van de door het Zorginstituut opgestelde 'Eindbrief uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek'¹, maakt het Zorginstituut bij geneesmiddelen waarvoor een vergoedingsdossier wordt ingediend, een inschatting van de risico's omtrent de (moleculaire) diagnostiek. Het Zorginstituut ziet bij het voorliggende dossier klinische én financiële risico's door zowel het potentieel grote aantal patiënten met HER2-low borstkanker dat bij indicatie-uitbreiding in aanmerking komt voor het geneesmiddel als de kosten daarvan die (erg) hoog zijn. Daarnaast zijn de huidige standaardtesten gevalideerd en gekalibreerd voor bepaling van de 'oude' HER2-classificatie. Er is een risico dat met de gebruikelijke testtechniek(en) voor de 'oude' HER2-classificatie, niet consequent dezelfde patiënten als HER2-low worden geclassificeerd vergeleken met een 'nieuwe' testtechniek die daarvoor specifiek gekalibreerd én gevalideerd is in een prospectief vergelijkende studie. Omdat trastuzumab-deruxtecan een ernstig bijwerkingenprofiel heeft, is het cruciaal dat het percentage 'fout-positieven' (*deze worden onterecht behandeld*) en 'fout-negatieven' (*deze worden onterecht niet behandeld*) zo laag als mogelijk is. Geborgd moet zijn dat patiënten niet onterecht behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan en daarmee gezondheidsschade oplopen door blootstelling aan ernstige bijwerkingen. Tegelijkertijd moet geborgd zijn dat patiënten niet onterecht een effectieve behandeling onthouden wordt. Het is ook uit kostenoverwegingen cruciaal dat alleen de juiste patiënten geselecteerd worden voor deze dure behandeling. In deze verkennende analyse worden deze risico's verder onderzocht.

¹ Eindbrief uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek. Zie: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2023/12/01/eindbrief-uitvoeringstraject-moleculaire-diagnostiek>

Relevantie van beoordeling diagnostiek

In lijn met de voorgaande overwegingen zijn de onderstaande, overkoepelende vraagstukken belangrijk om te adresseren.

- Wat zijn voor de uitvoeringspraktijk mogelijke consequenties van de benodigde diagnostiek voor bepaling van de *nieuwe biomarker HER2-low*?

Er zijn meerdere standard of-care immunohistochemie (IHC) testen (**SOC-testen**) voor HER2-bepaling. Echter, HER2-low is een nieuwe biomarker. In het algemeen geldt, dat testen die prospectief klinisch gevalideerd (i.e. op patiëntrelevante gezondheidsuitkomsten) en/of concordant zijn, in principe aangewezen zijn voor selectie van patiënten voor behandeling met een geneesmiddel. Dat is in het geval van trastuzumab-deruxtecan de test die is toegepast in de DESTINY-Breast04 studie¹, de studie waarin de effectiviteit daarvan is onderzocht. Het is daarom relevant om te onderzoeken wat de klinische prestaties zijn van de andere SOC-testen ten opzichte van de in de DESTINY-Breast04-studie gebruikte test. Om te beoordelen of de benodigde diagnostiek de nieuwe biomarker voldoende accuraat analyseert, beoordelen we de accuratesse van de testen (zie toelichting onder volgende bullet). Voor het inschatten van de grootte van de klinische en financiële risico's van de verschillende testen, is het belangrijk om te weten in hoeverre de resultaten van de andere SOC-testen overeenkomen (concordant zijn) met de resultaten van de test uit de DESTINY-Breast04 studie. Dit betekent dat voldoende aannemelijk aangetoond moet zijn dat de andere SOC-testen dezelfde patiënten selecteren (concordant zijn) als de in de DESTINY-Breast04 studie gebruikte test om met vertrouwen in de Nederlandse praktijk toegepast te kunnen worden.^{2,3}

- Meet de benodigde diagnostiek de *nieuwe biomarker* voldoende accuraat?

Het betreft een nieuwe classificatie binnen de bekende standaardbepaling van de HER2-status. HER2-low is een *nieuwe biomarker*. Hoewel er al uitgebreide en routinematig ervaring is met de bepaling van de HER2-status, is de relatie (rationale) tussen de *nieuwe biomarker* HER2-low en de respons op het geneesmiddel niet automatisch evident. Een goed onderbouwd werkingsmechanisme is uitermate relevant omdat het een inschatting geeft van de aannemelijkheid van de effecten van de biomarker. Omdat het om een nieuwe classificatie van de HER2-status gaat, is het belangrijk dat de test die gebruikt is in de DESTINY-Breast04-studie voldoende valide is (accuraat en reproduceerbaar): meet de test wat het moet meten (diagnostische accuratesse) en is deze reproduceerbaar (analytische accuratesse)? Alleen als dat het geval is, is aannemelijk dat met een zo groot mogelijke zekerheid de HER2-low patiëntgroep geselecteerd wordt.

² [Medische tests \(beoordeling stand van de wetenschap en praktijk\) | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#)

³ [Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant | Rapport | Zorginstituut Nederland](#)

2 Verkenning

Centrale vraag

Wat zijn voor de uitvoeringspraktijk mogelijke consequenties voor de benodigde HER2-low diagnostiek t.b.v. patiëntselectie voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan bij vrouwen met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker?

Om deze centrale vraag te beantwoorden, moet eerst onderzocht worden of de benodigde diagnostiek de nieuwe biomarker voldoende accuraat detecteert.

PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.
Interventie	Behandeling met trastuzumab-deruxtecan* op geleide van de IHC m.b.v. de Ventana-test bij HER2-low status.
Controle-interventie	Behandeling met trastuzumab-deruxtecan* op geleide van de IHC m.b.v. de SOC-testen bij HER2-negatieve status.
Cruciale uitkomsten	Accuratesse. De accuratesse wordt uitgedrukt in sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden of concordantie (overeenstemming van uitslag van de te vergelijken tests) en discordantie (geen overeenstemming) ⁴ . Als er een referentiestandaard is om mee te vergelijken, kan de accuratesse van de te onderzoeken test worden beschreven ² .

*Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (zie Farmacotherapeutisch rapport)

2.1 Meet de benodigde diagnostiek de *nieuwe biomarker* voldoende accuraat?

Passend onderzoeksprofiel

De opzet van de DESTINY-Breast04-studie onderzoekt het behandelingseffect van het nieuwe geneesmiddel¹. Deze studie geeft geen volledige informatie over de validiteit, c.q. toegevoegde waarde van de test ter bepaling van de nieuwe HER2-low-classificatie, omdat een directe vergelijking met andere 'SOC-testen' ter bepaling van HER2-low ontbreekt.⁵ Hierdoor kan niet uitgesloten worden dat het gevonden effect, berust op nog onbekende factoren. De test kan immers op basis van toeval, bijvoorbeeld door nog onbekende patiëntkarakteristieken of biomarkers, bepaalde patiënten selecteren die baat hebben bij het geneesmiddel zonder dat de

⁴ Bij een hoge concordantie kan aangenomen worden dat de accuratesse van beide testen vergelijkbaar is, en de nieuwe, brede test dus vergelijkbaar is met de huidige smalle testen.

⁵ [Medische tests \(beoordeling stand van de wetenschap en praktijk\) | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#)

mate van HER2 expressie zelf volledig betrokken is bij het biologische mechanisme dat de effectiviteit van het geneesmiddel verklaart. Om de technische prestaties van de test te onderzoeken en toeval (zoals beschreven) uit te sluiten, wordt daarom gekeken naar 'linked-evidence'.

Zoekstrategie

Literatuursearch

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit de wetenschappelijke literatuur heeft het Zorginstituut 18 oktober 2024 een literatuursearch uitgevoerd in Pubmed naar publicaties over de relatie van HER2-low en trastuzumab-deruxtecan. Er is gezocht naar (pre)klinische studies om de werking en rationale van het geneesmiddel in kaart te brengen. Ook is binnen deze publicaties middels de snowball-methode gezocht naar relevante artikelen. De zoekstrategie was:

("Enhertu" OR "trastuzumab-deruxtecan" OR "DS-8201a") AND ("HER2-low" OR "HER2 low expression") AND (mechanism OR "mechanism of action" OR pharmacology OR efficacy OR "antibody-drug conjugate")

Voorts is gekeken naar studies waarin de analytische en klinische validiteit van de Ventana-test is onderzocht. De zoekstrategie was als volgt:

("Ventana" OR "Ventana HER2 test" OR "Ventana assay" OR "immunohistochemistry" OR "IHC") AND ("HER2-low" OR "HER2 low expression" OR "HER2 IHC 1+" OR "HER2 IHC 2+") AND ("analytical validation" OR validation OR "analytical performance" OR validity OR "analytical sensitivity" OR "analytical specificity")

2.2 Wat zijn mogelijke consequenties voor de uitvoeringspraktijk?

Passend onderzoeksprofiel

In Nederland worden meerdere SOC-testen routinematig ingezet voor de bepaling van de HER2-status.

Literatuursearch

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut een literatuursearch uitgevoerd met de volgende zoekstrategie:

((("Ventana" OR "Ventana HER2 test" OR "Ventana assay") AND ("HER2-low" OR "HER2 low expression" OR "HER2 IHC 1+" OR "HER2 IHC 2+")) AND (concordance OR agreement OR "inter-assay variability" OR "comparison study" OR "test performance" OR "diagnostic accuracy") AND ("immunohistochemistry" OR "FISH" OR "HER2 testing" OR "alternative assay"))

3 Resultaten

3.1 Search resultaten: biologische rationale en dosis-effect relatie

Er werden 158 artikelen gevonden, waarvan één is geïncludeerd (Mosele et al)³. Middels de snowball-methode is daarnaast nog een studie geïncludeerd, die het werkingsmechanisme van trastuzumab-deruxtecan heeft onderzocht (Ogitani et al. 2016)⁴. Op basis van de abstracts werden studies uitgesloten indien er geen onderzoek werd gedaan naar HER2-low i.c.m. trastuzumab-deruxtecan. Hieronder zijn de studies en resultaten van Ogitani et al. 2016. en Mosele et al. 2023 beschreven.

Ogitani et al. 2016⁴.

In de studie van Ogitani et al. 2016. is onderzoek gedaan naar DS-8201a (trastuzumab-deruxtecan) bij tumoren die resistent zijn tegen andere HER2-gerichte therapieën (zoals trastuzumab-emtansine) of lage niveaus van HER2-expressie hebben. De hypothese van de auteurs was dat het middel ook effectief is bij een lagere HER2-expressie dan HER2-positieve tumoren. Er werd gekeken naar de farmacologische eigenschappen van trastuzumab-deruxtecan, zowel in-vitro als in-vivo (dus zowel in cellijnen als in proefdieren). Het werkingsmechanisme werd onderzocht door te kijken naar de binding van trastuzumab-deruxtecan aan het HER2-eiwit. De farmacokinetiek en veiligheid van het middel werden beoordeeld in ratten en apen.

De resultaten toonden aan dat trastuzumab-deruxtecan tumorremmende effecten had; ook in tumoren met lage HER2-expressie die volgens de traditionele indeling HER2-negatief zijn. Dit komt doordat trastuzumab-deruxtecan bestaat uit een humaan anti-HER2-antilichaam dat gekoppeld is aan een topoisomerase I-remmer wat leidt tot DNA-schade en celdood. De farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel werden beoordeeld als veelbelovend. De auteurs concludeerden dat trastuzumab-deruxtecan een veelbelovende nieuwe behandelingsoptie zou kunnen zijn voor tumoren met lage HER2-expressie.

Mosele et al. 2023 (DAISY-studie)³

In de studie van Mosele et al. 2023 is de werking van trastuzumab-deruxtecan geëvalueerd bij patiënten met verschillende biomarkers: cohort 1 met patiënten met HER2-positieve tumoren (n=74), cohort 2 (n=72) met patiënten HER2-low tumoren en cohort 3 (n=40) met patiënten met HER2-negatieve tumoren volgens de nieuwe HER2-classificatie. Het primaire eindpunt van de studie was de *objective response rate* (ORR), de secundaire eindpunten waren lengte van respons, progressie vrije overleving, algehele overleving, *clinical benefit rate*, en veiligheid. Daarnaast is ook gekeken naar de werkingsmechanismen en de mechanismen van resistentie van trastuzumab-deruxtecan. Dit werd onderzocht door middel van whole-exome-sequencing en machine-learning, door het afnemen van biopten op verschillende tijdstippen en door mede te kijken naar de immuunrespons als mogelijke verklaring voor resistentie.

De ORR bedroeg 70,6% (95% BI: 58,3 tot 81) in cohort 1, 37,5% (95% BI: 26,4 tot 49,7) in cohort 2 en 29,7% (95% BI: 15,9 tot 47) in cohort 3. In de cohorten werd een mediane reductie van de tumor gevonden van respectievelijk -57,2%, -25,3% en -12,5%. Er werden geen veiligheidsissues geobserveerd in de drie cohorten.

In de 93 patiënten met een objectieve respons was de mediane duur daarvan 9,7 maanden (95% BI: 6,8 tot 13) in cohort 1, 7,6 maanden (95% BI: 4,2 tot 9,2) in cohort 2, en 6,8 maanden (95% BI: 2,8 tot niet bereikt) in cohort 3. De mediane PFS was respectievelijk 11,1 maanden (95% BI: 8,5 tot 14,4), 6,7 maanden (95% BI: 4,4 tot 8,3) en 4,2 maanden (95% BI: 2,0 tot 5,7).

Analyse van weefselmonsters toonde aan dat trastuzumab-deruxtecan zich voornamelijk ophoopte in tumorcellen met hoge HER2-expressie. Echter, bij sommige patiënten met HER2-negatieve tumoren of met lage expressie werd weinig of geen trastuzumab-deruxtecan in de tumor gevonden, hoewel er in sommige gevallen toch een klinische respons werd

waargenomen. Dit suggereert dat er mogelijk andere factoren zijn die de effectiviteit van het geneesmiddel bepalen.

Een substantieel aantal patiënten ontwikkelde resistentie tegen trastuzumab-deruxtecan door verlies van HER2-expressie in hun tumoren. Bij sommige patiënten nam de HER2-expressie af van IHC3+ (hoog) naar IHC 1+ of IHC 0. Dit verlies van HER2-expressie maakt de tumoren minder vatbaar voor trastuzumab-deruxtecan. Wat verder naar voren kwam bij patiënten die resistentie ontwikkelden, was dat sommige patiënten genetische mutaties ontwikkelden, en dan specifiek de SLX4-mutaties. Eerdere studies lieten al zien dat SLX4-mutaties minder gevoelig zijn voor trastuzumab-deruxtecan.

De auteurs concluderen dat HER2-expressie een centrale rol lijkt te spelen in de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan. Echter de werkzaamheid bij patiënten met lage of afwezige HER2-expressie suggereert dat er ook aanvullende werkingsmechanismes zijn.

3.2 Search resultaten: analytische en diagnostische accuratesse

De search voor analytische en klinische validiteitsstudies leverde 30 resultaten op. Één studie, Garrido et al. 2024⁵ heeft de analytische en klinische validiteit van een test bij HER2-low onderzocht. Deze studie is hieronder beschreven. Daarnaast zijn we door de beroepsgroep geïnformeerd over één studie. Dit is de studie Rüschoff et al (2024)⁶.

Garrido et al. 2024⁵ (analytische en diagnostische accuratesse)

Garrido et al. 2024 beschrijven de analytische validatie van de PATHWAY HER2 (4B5) (Ventana-Ultraview) test om HER2-low status te beoordelen en de klinische performance van de test in de DESTINY-Breast04-studie. De pre-analytische verwerkings- en weefselkleuringsparameters (tissue stainings) werden geëvalueerd om hun impact op de HER2-score te bepalen. De aanbevolen antilichaamkleuringsprocedure zorgde voor de optimale tumorkleuring. Vergelijkingen tussen antilichamen, kits, instrumenten en dagelijkse runs lieten een overall percentage overeenkomst (OPA's) zien van meer dan 97,9%. De interlaboratorium-reproduceerbaarheid toonde OPA's van $\geq 97,4\%$ voor alle onderzoekseindpunten.

De OPA voor alle cases voor de HER2 IHC score is 94,2 (95% BI: 91,4 tot 96,5) en voor IHC 0 is 99,7% (n=327). De OPA is het laagst voor IHC 1+, namelijk 87% (95% BI: 77,8 tot 93,8). In 10,1% (n=24) van deze cases werd gescoord als IHC 2+, wat geen invloed heeft op de behandelbeslissing voor trastuzumab-deruxtecan (maar in dit geval is wel een bevestigende ISH-test nodig). Bij 2,9% (n=7) werd een uitslag gevonden die wel invloed heeft op de behandelbeslissing. Door de auteurs wordt deze 2,9% als acceptabel beschouwd voor toepassing in de klinische praktijk.

De Ventana-test uitgevoerd met de Ultraview-detectiekit werd in DESTINY-Breast04-studie gebruikt voor patiëntselectie met behulp van 1340 tumormonsters (59,0% metastatisch, 40,7% primair (0,3% ontbrekende gegevens); 74,3% biopsie, 25,7% resectie/excisies). In totaal was 77,6% (823/1060) van de monsters HER2-low volgens zowel centrale als lokale tests, waarbij het niveau van overeenstemming verschilde per herkomst van monster en verzameldatum. In de DESTINY-Breast04-studie was de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts consistent beter, ongeacht de kenmerken van het gebruikte monster (primair of metastatisch, archief- of nieuw verzameld, biopsie of excisie/resectie). Deze resultaten tonen aan dat de Ventana-test (Ultraview) accuraat en reproduceerbaar is voor het bepalen van HER2-low status en kan worden gebruikt met meerdere typen weefselmateriaal voor het identificeren van patiënten bij wie de tumoren een HER2-low expressie hebben.

Rüschoff et al. 2024⁶

In de studie van Rüschoff et al. 2024 is onderzocht wat de overeenkomst is van HER2-low scores in borstkankerweefsel van verschillende tussen deskundigen (n = 77 uit 14 landen) vóór en na een specifieke online-training van 4 uur voor HER2-low detectie (interobserver overeenkomst). Twee assays werden geëvalueerd; de Ventana-test 4B5 CDx (n = 49) en de HercepTest (n = 28).

500 commercial samples met IHC-scores (0, 1+, 2+, 3+) stained met zowel de Ventana PATHWAY 4B5 en de HercepTest van een onafhankelijk laboratorium werden gebruikt in deze studie. De overall agreement score (ORA) voor de Ventana-test was 82,9% voorafgaand aan de training en 85% na de training. Voor de HercepTest was dit respectievelijk 84,8% en 85,7%. Identificatie van HER2-low was goed voor beide testen. Door de specifieke training verbeterde de AUC⁶ voor 'true positieven' HER2-low bij de Ventana-test van 0,83 naar 0,85 en bij de HercepTest bleef dit gelijk op 0,84. Het trainingseffect was groter voor de Ventana-test in vergelijking met de HercepTest.

De auteurs concluderen dat de interobserver-overeenkomst van HER2-low scoring door deskundigen wereldwijd binnen een acceptabele range ligt, maar nog niet optimaal is.

Bespreking

- Pre-klinische onderzoeken geven onderbouwing voor de rationale dat een effect van trastuzumab-deruxtecan bij HER2-low aannemelijk is. De studie van Ogitani et al. 2016 geeft aanwijzingen dat trastuzumab-deruxtecan direct effect heeft op tumoren met een lage HER2-expressie. Deze studie geeft ondersteunend bewijs over de relatie tussen de nieuwe biomarker (HER2-low) en het geneesmiddel trastuzumab-deruxtecan. De studie van Mosele et al. 2023 geeft aanwijzingen dat er een duidelijke relatie bestaat tussen trastuzumab-deruxtecan en de mate van HER2-expressie: hoe hoger de mate van expressie, hoe groter de respons (dosis-respons relatie). Echter, tegelijkertijd komt uit de studie ook naar voren dat in het geval van afwezigheid van HER2-expressie óók een respons – weliswaar een kleinere respons – wordt gezien. Dit wijst erop dat andere, momenteel onbekende factoren, mede van invloed zijn op de werkzaamheid van het geneesmiddel.
- De huidige HER2-immunohistochemie testen zijn gevalideerd voor de differentiatie tussen HER2-positieve versus HER2-negatieve tumoren, maar niet voor bepaling van HER2-low. Immunohistochemietesten hebben echter beperkingen vanwege de bekende inter-observer en interlaboratorium-variabiliteit. De studie van Garrido et al. 2024 onderzocht de analytische validatie van de Ventana-testen in de verschillende laboratoria, en vond grote overeenkomsten tussen de laboratoria. Met andere woorden, de Ventana-test (Ultraview) 'meet wat het moet meten' ongeacht de verschillende omstandigheden in het laboratorium. De interlaboratorium-variabiliteit resulteerde in geen tot weinig invloed op behandelbeslissingen. Dat betekent dat verschillende laboratoria met de Ventana-test (Ultraview) dezelfde patiënten selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan. De studie van Rüschoff et al. 2024 concludeert dat de interobserver-overeenkomst van HER2-low scoring van HER2-low in een acceptabele range ligt, maar nog niet optimaal is.

3.3 Search resultaten: klinische prestaties van SOC testen

De search naar de klinische prestaties van andere testen leverde 6 resultaten op. Twee studies zijn geïncorporeerd. De overige studies onderzochten een andere uitkomst. Hieronder staan de resultaten van de studies beschreven. Daarnaast zijn we door de beroepsgroep geïnformeerd over één studie. Dit is de studie van Karakas et al. 2023⁷.

Rüschoff et al. 2022⁸

In de studie van Rüschoff et al. 2022 is de concordantie tussen een aangepaste (om HER2-low te detecteren) HercepTest (DG44) en de Ventana-test (4B5) uitgevoerd met de detectiekit Ultraview (die is gebruikt in de DESTINY-Breast04-studie) voor HER2-low borstkanker onderzocht. In 83 van de 119 (69,7%) tumoren was er sprake van volledige concordantie (overeenstemming in de uitslag van tests). Er is een grote discordantie in de uitslagen als het gaat om HER2-low of HER2-negatief. De HercepTest identificeert 35% van de patiënten (N=42/119⁷) als HER2-low en dus gekwalificeerd voor behandeling met trastuzumab-

⁶ De 'area under the curve' geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test (waarmee alle HER2-low patiënten wordt gedetecteerd), een score van $\geq 0,9$ als uitstekende test en tussen de 0,8 en $< 0,9$ als goede test. Een AUC van 0,5 is een nietszeggende test (evenveel HER2-low patiënten worden terecht gedetecteerd en evenveel HER2-low patiënten worden onterecht gedetecteerd).

⁷ Bij drie patiënten was geen amplificatiestatus bekend

deruxtecan, terwijl de Ventana-test 19% van de patiënten als HER2-low aanwijst (N=23/119). De HercepTest wijst dus 1,84x (35/19) meer patiënten aan als HER2-low dan de Ventana-test.

Het artikel van Rüschoff et al. 2022 is middels de STAndards for Reporting of Diagnostic accuracy (STARD)-criteria beoordeeld om een indruk te krijgen van de volledigheid van de rapportage. Zie Bijlage 1. voor de volledige beoordeling. De criteria kunnen beoordeeld worden middels een ja/nee antwoord. Van de 34 punten scoort het artikel van Rüschoff et al. 2022 70,6% ja, 26,5% nee, één antwoordoptie (2,9%) is niet van toepassing.

Het artikel van Rüschoff et al. 2022 is ook beoordeeld op de methodologische kwaliteit aan de hand van de *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS)-2 tool⁹. Voor de 4 domeinen 'patiëntselectie, index-tests, referentietest en flow/timing' werd het risico op bias als laag beoordeeld. Zie de bijlage 2 voor de volledige beoordeling.

Karakas et al. 2023⁷

In deze studie wordt de Ventana-test (Ultaview) met de HercepTest vergeleken voor het bepalen van de HER2 expressie bij 114 borstkanker samples. Hiervan waren 28 (24,5%) samples met een score van 0+, 35 (30,7%) met een score van 1+, 35 (30,7%) met 2+ en 16 (14,0%) samples met een score van 3+. De HER2-bepaling werd door zes pathologen onafhankelijk en blind voor de andere bepalingen gescoord aan de hand van de ASCO-CAP richtlijnen uit 2018. De pathologen waren op de hoogte van zowel HER2-low als de studieopzet. De HercepTest werd ten tijde van de diagnose gescoord terwijl de Ventana-test ongeveer 6 tot 12 maanden later werd gescoord, het is onduidelijk of deze pre-analytische variatie invloed heeft gehad op onderstaande resultaten. Uitkomsten van de studie waren de concordantie tussen de testen, uitgedrukt in een percentageovereenkomst, en de interobserver variabiliteit per test, uitgedrukt met de Cohen's Kappa.

Van de 684 individuele beoordelingen (114x6) in totaal voor IHC 0+, 1+, 2+ en 3+ werd dit met de HercepTest gescoord als respectievelijk 19,4%, 40,6%, 23,5% en 16,5%. Met de Ventana-test scoorde dit respectievelijk als 16,2%, 36,5%, 26,2% en 21,1%. Complete interobserver concordantie werd behaald in 44,7% bij de HercepTest en in 45,6% bij de Ventana-test. Het percentage concordantie tussen de pathologen voor IHC 0 vs. IHC 1+ was 78,1% voor de HercepTest en 72,2% voor de Ventana-test. Het gemiddelde percentage overeenstemming tussen de zes pathologen was hoger bij de HercepTest vergeleken bij de Ventana-test (74,3% vs. 65,1%). De totale concordantie tussen de tests was 57,8% (range 53,5% tot 68,4%), met daarbij een gewogen Cohen's Kappa van 0,58 (range 0,54 tot 0,66). Dit valt in de range van een matige overeenstemming (0,41-0,60).

De resultaten laten, in lijn met de studie van Rüschoff et al. (2022), een substantiële discordantie zien tussen de HercepTest en de Ventana-test. Daarnaast wordt er ook een behoorlijke interobserver variabiliteit gevonden per test.

Hempenius et al. 2024¹⁰

In de studie van Hempenius et al. zijn vier IHC-testen (analytische prestaties van de assays) vergeleken in 35 Nederlandse laboratoria. Deze laboratoria gebruikten verschillende 'dynamic range cell lines and calibrators'. Het doel van de studie was om te onderzoeken of er analytische variatie bestaat tussen de Nederlandse laboratoria om in de toekomst standaardisatie te bewerkstelligen voor de HER2-low bepaling.

De studie vergeleek verschillende testen: Ventana-test (op basis van antilichaam 4B5) (n=19 (54,3%), A0485 (n=6 (17,1%)), HercepTest (DG44) (n=5 (14,3%)) en Labvision (SP3) (n=5 (14,3%)). Laboratoria gebruikten twee verschillende detectiekits voor de Ventana-test: 14 (73,7%) UltraView en 5 (26,3%) OptiView.

De mediane HER2-expressie (min-max tussen de testen), gemeten met AI-software, was 0,5% (0,0-57,0) voor de HER2-negatieve cellijn, 4,3% (1,6-71,3) voor HER2 1+ cellijn, 42,8% (30,4-92,6) voor HER2 2+ cellijn en 96,2% (91,8-98,8) voor HER2 3+ cellijn. De HercepTest en de Ventana-test uitgevoerd met de detectiekit OptiView hadden de hoogste analytische

sensitiviteit (lower limit of detection [LOD] 99 [sd 20] en 121 [sd 14]), gevolgd door de Ventana-test uitgevoerd met de detectiekit UltraView (LOD 218 [sd 66]). Labvision had de laagste analytische sensitiviteit (LOD 438 [sd 131]). De LOD-range van de Ventana-test (UltraView) is groter dan de HercepTest en de Ventana-test uitgevoerd met de OptiView detectiekit. Dit suggereert dat de variatie in testuitslag tussen de laboratoria voor de UltraView-kit groter is dan de OptiView. De LOD-resultaten lieten een hogere analytische sensitiviteit zien voor de HercepTest en de Ventana-test uitgevoerd met de OptiView vergeleken met de Ventana-test UltraView. Dit suggereert dat de detectiekits niet uitwisselbaar zijn voor de detectie van HER2-low tumoren.

Hoewel de assays werden gevalideerd voor het detecteren van HER2-expressie, blijkt dat de analytische sensitiviteit voor de verschillende assays en antilichamen verschilt voor HER2-low detectie. Sommige testen vertoonden een duidelijke HER2-expressie in de negatieve cellijn. Deze data laten meer variatie tussen laboratoria zien dan gewenst. De auteurs concluderen dat hervalidatie van verschillende HER2-testen nodig is voor HER2-low detectie.

Bespreking

Op basis van de studie van Hempenius et al. concludeert het Zorginstituut dat er interlaboratorium-variabiliteit is bij toepassing van de vier testen die in Nederland standaard toegepast worden voor HER2-low bepaling. Dit betekent dat de selectie van patiënten voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan verschilt met de toepassing van deze vier testen. De relatie tussen antilichamen en de klinische resultaten is niet geheel bekend.⁸ Daarmee is niet bekend wat de optimale LOD en LOD-range moeten zijn om de patiënten te selecteren die baat hebben bij het geneesmiddel. Onbekend is of hierdoor patiënten onterecht wel of niet behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan.

Op basis van de studie van Rüschoff et al. 2022 concludeert het Zorginstituut dat de concordantie tussen de HercepTest en de Ventana-test (Ultraview) laag is. Volgens Rüschoff et al. 2022 wijst de HercepTest substantieel, bijna twee maal zoveel, meer patiënten aan als HER2-low voorafgaand aan behandeling met trastuzumab-deruxtecan, terwijl de Ventana-test (Ultraview) hen als HER2-negatief zou aanwijzen en zij dan dus geen behandeling met trastuzumab-deruxtecan zouden krijgen. Dit betekent dat op individueel patiëntniveau het behandelbesluit op grond van de uitslag van de HercepTest anders kan zijn dan het behandelbesluit bij volgen van de uitslag van de Ventana-test (Ultraview). De lage concordantie tussen de HercepTest en de Ventana-test wordt ook gezien in de studie van Karakas et al. 2023. Het Zorginstituut kan op basis van deze studies nog geen definitieve conclusie trekken welke test de beste is om HER2-low patiënten te detecteren.

⁸ Met een antilichaam wordt de eiwit-expressie zichtbaar gemaakt (analytische sensitiviteit). Het verschil in detectie tussen de testen wordt bepaald door het antilichaam dat gebruikt wordt. De optimale detectiegrens is niet bekend. We zijn alleen geïnformeerd over de effecten van Enhertu op basis van patientenselectie a.d.v. de Ventana test (Ultraview). De range van detectiegrens van de Ventana test (Ultraview) is breed.

4 Overwegingen

De volgende overwegingen zijn van belang voor de uitvoeringspraktijk:

- Preklinische studies onderbouwen de rationale voor HER2-low als biomarker voor het geneesmiddel trastuzumab-deruxtecan. Uit studies op cellijnen en dierstudies komt naar voren dat de mate van HER2-expressie een belangrijke rol lijkt te spelen in de mate van respons op behandeling met trastuzumab-deruxtecan: hoe hoger de mate van HER2-expressie hoe meer respons op trastuzumab-deruxtecan. Echter, bij een zeer lage of geheel afwezige HER2-expressie werd óók – weliswaar in mindere mate – een respons op trastuzumab-deruxtecan gezien. Dit suggereert dat aanvullende factoren, anders dan HER2-expressie, mede de respons op trastuzumab-deruxtecan bepalen. De effectiviteit van het geneesmiddel lijkt niet geheel en alleen toegeschreven te kunnen worden aan de HER2-low classificatie als nieuwe biomarker. Een andere mogelijke verklaring is, dat de optimale detectiegrens (LOD) feitelijk nog niet bekend is.
- De reproduceerbaarheid van de Ventana-test (Ultraview) is goed voor de bepaling van de HER2-low status. Andere SOC-testen laten een andere LOD-range en analytische sensitiviteit zien. De concordantie tussen de HercepTest en de Ventana-test (Ultraview) is laag. In de praktijk zou dit betekenen dat op individueel patiëntniveau een ander behandelbeleid zou worden ingezet op geleide van verschillende testresultaten. Het Zorginstituut is van mening dat dat niet acceptabel is. Enerzijds omdat het risico bestaat dat patiënten onterecht behandeld worden maar daarbij wel blootgesteld worden aan het ongunstige bijwerkingenprofiel van trastuzumab-deruxtecan. Anderzijds omdat patiënten mogelijk onterecht een effectieve behandeling wordt onthouden. Het Zorginstituut kan op basis van de genoemde studies geen definitieve conclusie trekken over welke test de beste is om patiënten met HER2-low borstkanker te detecteren. Vooralsnog zijn we op basis van de DESTINY-Breast04-studie alleen geïnformeerd over de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten die geselecteerd zijn met de Ventana-test (Ultraview).

5 Slotsom

Kijkend naar de SOC testen, die in de Nederlandse praktijk worden toegepast, ziet het Zorginstituut dat het risico bestaat dat op individueel patiëntniveau een ander behandelbeleid zou kunnen worden ingezet omdat de verschillende SOC testen andere patiënten met HER2-low selecteren. Het Zorginstituut acht het belangrijk dat patiënten niet onterecht met trastuzumab-deruxtecan behandeld worden en daarbij gezondheidsschade oplopen zonder dat daar gezondheidswinst tegenover staat. Tegelijkertijd moet geborgd zijn dat patiënten niet onterecht een effectieve behandeling onthouden wordt. Het Zorginstituut kan op basis van bovenstaande studies nog geen definitieve conclusie trekken welke test de beste is om HER2-low patiënten te detecteren.

In een technische validatie studie kwam naar voren dat op geleide van de Ventana-test (Ultraview) 19% van de patiënten werd aangewezen als HER2-low, terwijl met de HercepTest 35% werd aangewezen als HER2-low⁸. Dat betekent dat op geleide van de HercepTest, 1,84x meer patiënten zouden worden behandeld met trastuzumab-deruxtecan, in vergelijking met de Ventana-test (Ultraview) als referentietest. Daarnaast wordt in de praktijk een grote variatie aan detectiegrenzen tussen de verschillende SOC testen waargenomen.¹⁰ Opgemerkt moet worden dat er bij IHC-testen in het algemeen inter-observabiliteit bestaat, maar nu in het bijzonder bij HER2-low diagnostiek, waar de HER2-diagnostiek zich voorheen specifiek op de HER2-positieve tumordiagnostiek richtte. Dit verdient aandacht bij de implementatie van de HER2-low diagnostiek. De totale uitgaven aan trastuzumab-deruxtecan voor deze indicatie zullen immers mogelijk sterk afhankelijk zijn van de in de praktijk gebruikte testen. Bij inzet van de SOC testen is het bovendien niet zeker of trastuzumab-deruxtecan bij alle betrokken patiënten leidt tot gezondheidswinst, terwijl zij allen wel worden blootgesteld aan (mogelijk) ernstige bijwerkingen. Dit heeft mogelijk ook negatieve gevolgen voor de kosteneffectiviteit van de behandeling; zie Farmaco-economisch rapport.

Vooralsnog is het Zorginstituut alleen op basis van de DESTINY-Breast04-studie geïnformeerd over de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten die geselecteerd zijn met de Ventana-test (Ultraview). Het Zorginstituut is daarom van mening dat momenteel alleen de Ventana-test (Ultraview) voldoet aan de eisen met betrekking tot de selectie van patiënten met HER2-low borstkanker. Alleen indien er een hoge concordantie is van de andere SOC testen met de Ventana-test (Ultraview), zal dit een vergelijkbare gezondheidswinst opleveren zoals aangetoond in de DESTINY-Breast04-studie. Het Zorginstituut gaat ervan uit dat CieBOD/NVVP bereid zijn dit te onderkennen en zich, wat betreft HER2-low-classificatie, zullen inzetten voor de vereiste, hoge(re) concordantie van de SOC testen met de Ventana-test (Ultraview). Deze vergelijkbare hoge concordantie moet zoals gebruikelijk blijken uit deelname aan en het aantonen van resultaten via externe kwaliteitscontroles [*external quality assurance* (EQA)]. Vanuit het perspectief van risicogericht pakketbeheer is het voor het Zorginstituut een belangrijke voorwaarde dat dit in de Nederlandse ziekenhuizen 'breed op orde is'. Het is van groot belang dat hierbij geen implementatie-'gap' ontstaat. Alleen dan is de gelijke kwaliteit van en toegankelijkheid tot behandeling van HER2-low borstkanker met trastuzumab-deruxtecan in heel Nederland adequaat geborgd. Het Zorginstituut van mening is dat de huidige werkwijze voor HER2 bepalingen in Nederland om patiënten te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan kan worden voortgezet mits de concordantie van andere antilichamen met de Ventana-test (Ultraview) $\geq 95\%$ is. Totdat deze vereiste, hoge concordantie van testen in de praktijk tot stand gebracht is, is het Zorginstituut van mening dat alleen de Ventana-test (Ultraview) vooralsnog de aangewezen test is om patiënten met HER2-low borstkanker te selecteren voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Om de 'implementatie-gap' zoveel mogelijk te voorkomen is de Commissie ter Beoordeling Diagnostiek (CieBOD) (vroeg)tijdig daarover geïnformeerd en gevraagd om een advies uit te brengen omtrent de HER2-low diagnostiek. De CieBOD heeft aangegeven haar formele advies naar verwachting medio april te publiceren. In dit advies zijn formele aanbevelingen ter harmonisatie van de HER2-low diagnostiek opgenomen. De beroepsgroep streeft in hun EQA's hierbij naar een concordantie van $\geq 95\%$. Alle pathologielaboratoria zijn NEN-ISO-15189 geaccrediteerd en verplicht om voor de implementatie van elke nieuwe diagnostische test een validatie/verificatie conform de ISO15189-normen uit te voeren en aan EQA's deel te nemen.

Bijlage 1. STARD criteria Rüschoff et al. 2022

Section & Topic	No	Item	Reported on page #
TITLE OR ABSTRACT			
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)	Yes, pag 685
ABSTRACT			
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts)	No, het doel wordt beschreven, zo ook waarmee de test vergeleken wordt. Het aantal samples wordt genoemd. Er ontbreekt of dit een prospectieve of retrospectieve studie betreft en de inclusiecriteria worden niet beschreven. 95% BI worden niet genoemd en de algemene implicatie voor de praktijk ontbreekt.
INTRODUCTION			
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test	Yes, pag. 686
	4	Study objectives and hypotheses	Yes, pag 686
METHODS			
<i>Study design</i>	5	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)	Yes, pag 686
<i>Participants</i>	6	Eligibility criteria	Yes, pag 686
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry)	Yes, pag 686
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates)	Yes, pag 686
	9	Whether participants formed a consecutive, random or convenience series	No, wordt niets over vermeld
<i>Test methods</i>	10a	Index test, in sufficient detail to allow replication	Yes, pag 687-688
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication	Yes, pag. 687 en 688
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)	Yes, pag 686
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories	Yes, pag. 691

		of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory	
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory	Yes, pag 688
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test	Yes, pag 688
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard	Yes, pag 688
<i>Analysis</i>	14	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy	Yes, pag 688
	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled	Yes, pag 687
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled	Yes, pag 689
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory	Yes, pag 690/ 691
	18	Intended sample size and how it was determined	No
RESULTS			
<i>Participants</i>	19	Flow of participants, using a diagram	Yes, pag 687
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants	Yes, pag 687
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition	Yes, pag 688
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition	N.v.t.
	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard	No
<i>Test results</i>	23	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard	Yes, pag 690
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)	No, er wordt geen onzekerheidsspreiding aangegeven rondom de schatting
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard	No, maar ook niet van toepassing omdat de test op samples/biopsen is uitgevoerd.
DISCUSSION			
	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability	No
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test	Yes, 692
OTHER INFORMATION			
	28	Registration number and name of registry	No
	29	Where the full study protocol can be accessed	No
	30	Sources of funding and other support; role of funders	Yes, 693

Bijlage 2. QUADAS-2 Rüschoff et al. 2022

Domain 1: Patient selection

A. Risk of bias

Describe methods of patient selection:

Betref hier in deze studie samples (biopsies en resections) 'using a selection of 120 BC samples. These commercially acquired tissue blocks were originally pre-tested for their HER2 status'

• Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear

• Was a case-control design avoided? Yes

• Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes

Could the selection of patients have introduced bias? RISK: **LOW**

B. Concerns regarding applicability

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

A specimen was included if (1) invasive BC tissue and an adequate number of tumor cells (≥ 100) were present, (2) the tissue morphology was adequately preserved, and (3) there was an absence of processing artifacts that would negatively affect the assessment of the HER2 status.

Is there concern that the included patients do not match the review question? CONCERN: **LOW**

Domain 2: Index test(s) (HERCEP-test+Pathway 4B5)

A. Risk of bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

The IHC staining protocol using the HercepTest (mAb) was performed as described by the manufacturer. Freshly cut tissue was processed on the Dako Omnis platform (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) together with kit control slides for every staining run, using an automated staining protocol validated for HER2 detection.

IHC staining using the PATHWAY® HER-2/neu rabbit monoclonal antibody 4B5 was performed according to the recommendations of the manufacturer. Freshly cut tissue was processed on the Ventana BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Roche Diagnostics, Tucson, AZ) together with kit control slides for every staining run, using an automated staining protocol validated for HER2 detection.

• Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes

• If a threshold was used, was it pre-specified? Yes

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: **LOW**

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? CONCERN: **LOW**

Domain 3: Reference standard

A. Risk of bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

Determination of HER2 gene amplification was analyzed using the HER2 IQFISH pharmDx kit according to the recommendations of the manufacturer. HER2 in situ hybridizations were evaluated by a pathologist (IN) using the updated 2018 ASCO/CAP guidelines. For final interpretation of the FISH data, newly defined ISH groups (1–5) were taken into consideration. Accordingly, group 1 (ratio \geq 2.0 and gene count \geq 4.0) and group 3 cases (ratio $<$ 2.0 and gene count \geq 6.0) with IHC 3+ or IHC 2+ were considered FISH positive.

-
- **Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?** Yes

-
- **Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?** Yes

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: **LOW**

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? CONCERN: **LOW**

Domain 4: Flow and timing

A. Risk of bias

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

IHC results were assigned to each of these 119 samples. HER2 FISH analysis revealed 114 evaluable samples out of 119 tested; five of the BC samples produced non-evaluable FISH signals due to sub-optimal tissue pre-analytics despite repeat testing.

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

Niet beschreven maar naar verwachting ook niet relevant.

-
- **Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?** Yes

-
- **Did all patients receive a reference standard?** Yes

-
- **Did patients receive the same reference standard?** Yes

-
- **Were all patients included in the analysis?** Yes

Could the patient flow have introduced bias? RISK: **LOW**

Literatuurreferenties

1. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9-20.
2. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016; 6: e012799.
3. Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med* 2023; 29: 2110-20.
4. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5097-108.
5. Garrido C, Manoogian M, Ghambire D, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) antibody to assess HER2-low status for trastuzumab deruxtecan treatment in breast cancer. *Virchows Arch* 2024; 484: 1005-14.
6. Rüschoff J, Penner A, Ellis IO, et al. Global Study on the Accuracy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Diagnosis in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2024.
7. Karakas C, Tyburski H, Turner BM, et al. Interobserver and Interantibody Reproducibility of HER2 Immunohistochemical Scoring in an Enriched HER2-Low-Expressing Breast Cancer Cohort. *Am J Clin Pathol* 2023; 159: 484-91.
8. Rüschoff J, Friedrich M, Nagelmeier I, et al. Comparison of HercepTest™ mAb pharmDx (Dako Omnis, GE001) with Ventana PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) in breast cancer: correlation with HER2 amplification and HER2 low status. *Virchows Arch* 2022; 481: 685-94.
9. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-36.
10. Hempenius MA, Eenkhoorn MA, Høeg H, et al. Quantitative comparison of immunohistochemical HER2-low detection in an interlaboratory study. *Histopathology*; n/a.