



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026010375

Datum 13 mei 2026  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®)  
voor HER-2 positieve maagkanker

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20-7978227

**Contactpersoon**  
A. van der Waal  
[vragen@zinl.nl](mailto:vragen@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2026010375

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang na minimaal 2 lijnen systemische therapie. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van trastuzumab-deruxtecan in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om trastuzumab-deruxtecan voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijsonderhandelingen voor trastuzumab-deruxtecan resulteren in een prijsdaling van ten minste 62%.

Een adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang is een tumor van de kliercellen (adenocellen) in het slijmvlies aan de binnenkant van de maag of de overgang tussen de slokdarm en de maag. Jaarlijks wordt er bij ruim 800 patiënten maagkanker gediagnosticeerd en bij ruim 700 patiënten kanker in de gastro-oesofageale overgang. De meeste patiënten zijn ouder dan 65 jaar. In 95% van deze gevallen betreft het een tumor van de adenocellen (adenocarcinoom). Ongeveer 20% van deze tumoren zijn HER2-positief. De prognose van patiënten met deze tumoren is slecht. De 5-jaarsoverleving van uitgezaaide kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang is slechts 2%. Op dit moment worden deze patiënten met een HER2-positieve vorm in de eerste lijn behandeld met trastuzumab in combinatie met chemotherapie en in de tweede lijn met ramucirumab in combinatie met chemotherapie. Zowel trastuzumab als ramucirumab zijn doelgerichte therapieën. Er zijn geen aanbevelingen in de richtlijn voor behandeling in de derde lijn, maar de meeste patiënten worden behandeld met irinotecan of TAS-102 (chemotherapie).

#### Geregistreerde indicatie

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die voorafgaand een behandelingschema op basis van trastuzumab hebben gekregen.

Trastuzumab-deruxtecan is daarnaast ook geïndiceerd bij bepaalde vormen van borstkanker en longkanker. Op dit moment wordt trastuzumab-deruxtecan alleen vergoed voor bepaalde patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde

HER2-positieve borstkanker.

#### Claim registratiehouder

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) heeft bij de geregistreerde indicatie na minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie een meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met chemotherapie (TAS-102 of irinotecan).

Er wordt dus vergoeding aangevraagd voor inzet van trastuzumab-deruxtecan in de derde behandellijn en later, terwijl het al geregistreerd is voor inzet in de tweede behandellijn en later. De Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft recent een negatief advies uitgebracht over de inzet van trastuzumab-deruxtecan in de tweede lijn<sup>1</sup>. Voor inzet vanaf de derde behandellijn heeft de CieBOM wel een positief advies uitgebracht<sup>2</sup>. De claim van de registratiehouder is daarmee in lijn met de adviezen van de beroepsgroep.

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om trastuzumab-deruxtecan voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag- of gastro-oesofageale overgang die minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie hebben gekregen niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met meer dan 62% kan worden gereduceerd. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat trastuzumab-deruxtecan bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met chemotherapie. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig.

Bij de prijsonderhandelingen dient meer dan 62% korting te worden bedongen, vanwege de reeds hoge uitgaven aan trastuzumab-deruxtecan in Nederland. Het is daarbij de verwachting dat er nog meer indicatieuitbreidingen aankomen.

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 basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>3</sup>: effectiviteit<sup>4</sup>, kosteneffectiviteit<sup>5</sup>, noodzakelijkheid<sup>6</sup> en

---

<sup>1</sup> [Trastuzumab-deruxtecan als tweedelijnsbehandeling bij het gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang - NVMO](#)

<sup>2</sup> [Trastuzumab-deruxtecan bij het gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang - NVMO](#)

<sup>3</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>5</sup> [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>6</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

uitvoerbaarheid<sup>7</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

In de gerandomiseerde studie (RCT) DESTINY-Gastric01 is trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie (irinotecan en paclitaxel) bij patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag- of gastro-oesofageale overgang die minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie hadden gekregen. Ondanks verschillende onzekerheden beschouwt het Zorginstituut de studieresultaten als voldoende representatief voor de Nederlandse praktijk. Uit de DESTINY-Gastric01 studie blijkt dat trastuzumab-deruxtecan een klinisch relevante verlenging van de overleving van ruim 17 weken geeft ten opzichte van chemotherapie. De mediane overleving van patiënten die met trastuzumab-deruxtecan waren behandeld was namelijk 12,5 maanden ten opzichte van 8,4 maanden bij patiënten die met chemotherapie waren behandeld. Wel gaat behandeling met trastuzumab-deruxtecan gepaard met meer ernstige ongunstige effecten en wordt de behandeling ook vaker gestaakt dan bij chemotherapie. Gegevens over de kwaliteit van leven zijn te beperkt om conclusies over te trekken.

#### **Datum**

13 mei 2026

#### **Onze referentie**

2026010375

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag- of gastro-oesofageale overgang die minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie hebben gekregen, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met chemotherapie.

#### *Kosteneffectiviteit*

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is, na aanpassing door het Zorginstituut, van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming. De ICER bedraagt €239.946 per gewonnen QALY. De kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY en trastuzumab-deruxtecan is daarom geen kosteneffectieve interventie. De prijs van trastuzumab-deruxtecan moet met ten minste 62% zakken om kosteneffectief te zijn.

#### *Uitvoerbaarheid*

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 12 patiënten met trastuzumab-deruxtecan voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt komen uit op €72.159 op basis van de lijstprijs bij een gemiddelde behandelduur van 6,68 maanden. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €865.902 in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van chemotherapie komt de budgetimpact in jaar 3 op €766.992. De daadwerkelijke budgetimpact zal nog lager uitvallen wanneer

---

<sup>7</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus 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).

over de prijs van trastuzumab-deruxtecan wordt onderhandeld.

**Passende zorg**

Omdat behandeling met trastuzumab-deruxtecan gepaard kan gaan met ernstige bijwerkingen en patiënten de behandeling daardoor ook kunnen staken, is het van belang dat hier aandacht aan wordt besteed in de spreekkamer. Zo kunnen de patiënt en arts samen beslissen of de mogelijke levensverlenging door de behandeling met trastuzumab-deruxtecan opweegt tegen de ongunstige effecten.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
13 mei 2026

**Onze referentie**  
2026010375



# Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang na minimaal 2 lijnen systemische therapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 17 april 2026

# Colofon

Zaaknummer	2025002495
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening <sup>3</sup>	8
1.2.2	Symptomen en ernst <sup>3</sup>	8
1.2.3	HER2-positief	8
1.2.4	Prevalentie en incidentie	8
1.2.5	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>10</b>
2.1	Vraagstelling	10
2.1.1	PICO	10
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	10
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	10
2.2	Zoekstrategie	11
2.3	Selectiecriteria	11
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>12</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	12
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	12
3.2.1	Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie (Gastric01 RCT)	12
3.2.2	TAS-102 t.o.v. placebo (TAGS studie)	13
3.3	Gunstige effecten interventie	14
3.3.1	Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie (irinotecan, paclitaxel)	14
3.3.2	Vergelijkbare OS effectiviteit derdelijns chemotherapie opties (irinotecan, paclitaxel, TAS-102)	15
3.3.3	Overige overwegingen	16
3.4	Ongunstige effecten	19
3.4.1	Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. irinotecan	19
3.4.2	Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102	20
3.4.3	Overige overwegingen	20
3.5	Ervaring	21
3.6	Toepasbaarheid	21
3.7	Gebruiksgemak	21
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>22</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	22
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	22
4.1.2	Werkingsmechanisme	22
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	22
4.1.4	Passend onderzoek argumenten	23
4.1.5	Medische argumenten	23
4.1.6	Afweging relevante aspecten	23
4.2	Eindconclusie	23

<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>24</b>
5.1	Oud advies	24
5.2	Nieuw advies	24
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>25</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies</b>	<b>26</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies</b>	<b>27</b>
	<b>Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>28</b>
	<b>Bijlage 5: Baseline tabel</b>	<b>29</b>
	<b>Bijlage 6: Beoordeling risico op bias</b>	<b>31</b>
	<b>Bijlage 7: GRADE evidence profiel</b>	<b>32</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>33</b>

# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CSR	<i>Clinical study report</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
EQ-5D-5L	Euroqol 5 dimensies 5 levels
FACT-Ga	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric</i>
FMS	Federatie Medisch Specialisten
FU	<i>Follow up</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HER2	Humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen
HR	<i>Hazard ratio</i>
IHC	Immunohistochemische test
ISH	In situ hybridisatie
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil ( <i>minimal clinically important difference</i> )
OS	Algehele overleving
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico ( <i>risk ratio</i> )
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil ( <i>standardized mean difference</i> )
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TAS-102	Trifluridine en tipiracil
TEAE	<i>Treatment-Emergent adverse event</i>

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen (HER2) positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. Trastuzumab deruxtecan is daarbij vergeleken met de momenteel gebruikte chemotherapie (TAS-102 en irinotecan) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Een adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang is een tumor van de kliercellen (adenocellen) in het slijmvlies aan de binnenkant van de maag en gastro-oesofageale overgang. In 2024 werd volgens NKR cijfers bij 835 patiënten maagkanker gediagnosticeerd en bij 737 kanker van de gastro-oesofageale overgang. In 95% van deze gevallen betreft het een adenocarcinoom. Ongeveer 20% van deze patiënten zijn HER2-positief. De prognose van kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang is slecht.

Twee klinische studies vormen de basis voor de beoordeling. De DESTINY Gastric01 fase 2 gerandomiseerde klinische studie (RCT) die trastuzumab-deruxtecan direct vergelijkt met chemotherapie naar keuze van de arts (irinotecan of paclitaxel) en de TAGS fase 3 RCT die TAS-102 vergelijkt met placebo. De Gastric01 studie is uitgevoerd in uitsluitend HER2-positieve patiënten, terwijl de TAGS studie zowel HER2-positieve als HER2-negatieve patiënten includeerde.

Op basis van de Gastric01 studie resulteert behandeling met trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met HER2-positief gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang in een mogelijk klinisch relevante verbetering in overleving t.o.v. irinotecan. Hoewel TAS-102 geen onderdeel uitmaakte van de Gastric01 studie ziet het Zorginstituut de vergelijking van trastuzumab-deruxtecan met irinotecan ook als representatief voor de vergelijking t.o.v. TAS-102. Dit is gebaseerd op het vergelijkbare effect op overleving dat met TAS-102 is behaald in de TAGS studie. Trastuzumab-deruxtecan resulteert waarschijnlijk in meer ongunstige effecten en meer patiënten die de behandeling staken dan irinotecan, terwijl dit t.o.v. TAS-102 waarschijnlijk vergelijkbaar is.

Het Zorginstituut concludeert dat trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die zijn voorbehandeld met minimaal twee eerdere behandellijnen, waaronder een behandelschema op basis van trastuzumab. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie (irinotecan en TAS-102).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 april 2026.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van trastuzumab deruxtecan bij gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)<sup>1</sup>**

*Type toedieningsvorm:* intraveneuze toediening

*Geregistreerde indicatie:* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; Enhertu®) is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die voorafgaand een behandelingschema op basis van trastuzumab hebben gekregen.

*Claim van de registratiehouder:* Trastuzumab-deruxtecan heeft bij volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag- of gastro-oesofageale overgang die minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie hebben gekregen, waaronder een behandelingschema op basis van trastuzumab, een meerwaarde ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts (TAS-102, irinotecan).

*Doseringsadvies:* De aanbevolen dosis trastuzumab-deruxtecan is 6,4 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. Na reconstitutie bevat één injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-deruxtecan. Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (antibody-drug conjugate, ADC) dat een gehumaniseerd monoklonaal anti-HER2-IgG1-antilichaam (mAb) bevat met dezelfde aminozuursequentie als trastuzumab, geproduceerd uit zoogdiercellen (ovariumcellen van Chinese hamsters), covalent gebonden aan DXd, een exatecanderivaat en een topo-isomerase I-remmer, via een op tetrapeptide gebaseerde splitsbare linker. Op elk molecuul van het antilichaam zijn ongeveer 8 moleculen deruxtecan vastgehecht.

*Werkingsmechanisme:* Trastuzumab-deruxtecan, is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Het antilichaam is een gehumaniseerd anti-HER2-IgG1 dat is vastgehecht op deruxtecan, een topoisomerase 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 binding aan 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.

#### *Bijzonderheden:*

In februari 2021 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport trastuzumab deruxtecan breed in de 'sluis' geplaatst. De markttoelating die verleend is door de EMA betreft een voorwaardelijke (*conditional*) toelating<sup>2</sup>.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening<sup>3</sup>

Een adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang is een tumor van de kliercellen (adenocellen) in het slijmvlies aan de binnenkant van de maag en gastro-oesofageale overgang. Deze vorm van kanker wordt vaak pas laat (stadium IV) ontdekt vanwege aspecifieke klachten. Kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang worden samen beschreven in richtlijnen en tegelijk onderzocht in klinische studies. Op basis van een onderzoek uitgevoerd door IKNL en Nederlandse ziekenhuizen lijkt er geen verschil in overleving te zijn tussen deze vormen van kanker<sup>4</sup>.

Adenocarcinoom van de maag en gastro-oesofageale overgang komt vaker voor bij mannen dan vrouwen<sup>5</sup>.

### 1.2.2 Symptomen en ernst<sup>3</sup>

Symptomen van kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang zijn vaak aspecifiek en overlappen met minder ernstige aandoeningen zoals maagontsteking en maagzweren:

- Stekende pijn boven in de buik of rond het borstbeen
- Voedsel dat niet zakt of blijft steken achter borstbeen (vooral bij kanker in de gastro-oesofageale overgang)
- Misselijkheid en braken
- Brandend maagzuur of oprispingen
- Zwarte ontlasting door bloedverlies
- Gewichtsverlies en verminderde eetlust

Er wordt gesproken van gevorderde kanker wanneer de kanker door sterke doorgroei in het omliggende weefsel niet meer chirurgisch te verwijderen is (stadium III) of wanneer er uitzaaiingen zijn in andere delen van het lichaam (stadium IV). Voluit omvat de term gevorderde kanker dus patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde kanker. Van de patiënten met kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang heeft 52% stadium IV bij eerste diagnose. De prognose van deze vormen van kanker is daarom slecht. De 10-jaars overleving van maagkanker is 19% en 14% bij kanker van de gastro-oesofageale overgang. De 5-jaars overleving in stadium IV is 2%; de 10-jaars overleving is 1%.

### 1.2.3 HER2-positief

Het humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen (HER2) komt tot overexpressie in ongeveer 20% van de patiënten met kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang<sup>6</sup>. Het percentage HER2-positieve patiënten ligt bij kanker van de gastro-oesofageale overgang naar schatting ~10% hoger dan bij maagkanker<sup>7</sup>. Bij gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang is naar schatting 15% HER2-positief; zie budgetimpactanalyse. HER2-overexpressie is bepalend voor het behandelplan van de patiënt omdat deze patiënten in aanmerking komen voor behandelingen die aangrijpen op de HER2 receptor. HER2-positieve status lijkt bij gevorderde kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang geen onafhankelijke prognostische factor te zijn<sup>8</sup>. Door aanvullende behandeling met HER2-gerichte medicatie zoals trastuzumab is de prognose van HER2-positieve gevorderde kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang verbeterd<sup>9</sup>.

Bij patiënten met kanker van de maag of gastro-oesofageale overgang wordt de behandeling bepaald op basis van het aantonen van HER2 overexpressie. Met immunohistochemische testen (IHC) en in situ hybridisatie (ISH) is HER2-gen amplificatie aantoonbaar<sup>10</sup>. Patiënten zijn HER2-positief als de tumor een IHC score van 3+ heeft. Patiënten zijn HER2-negatief wanneer de tumor een IHC-score van 0 of 1+ heeft. Als een tumor een IHC 2+ score heeft moet een aanvullende ISH test positief zijn om als HER2-positief te worden aangeduid.

### 1.2.4 Prevalentie en incidentie

In 2024 was volgens NKR cijfers de incidentie van maagkanker 835 en 737 voor kanker van de gastro-oesofageale overgang<sup>11</sup>. In 95% van de gevallen betreft het een adenocarcinoom<sup>12</sup>. Bij

maagkanker heeft 60% gevorderde ziekte en bij kanker van de gastro-oesofageale overgang 66%<sup>5</sup>. Zoals besproken is ongeveer 20% van deze patiënten HER2-positief.

### 1.2.5 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De eerste- en tweedelijnsbehandeling van patiënten met een gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag- en gastro-oesofageale overgang is beschreven in de richtlijn 'Maagcarcinoom' (2021) van de Federatie Medisch Specialististen (FMS)<sup>10</sup>. Voor eerstelijnsbehandeling van HER2-positief patiënten wordt trastuzumab in combinatie met fluoropyrimidines en platinum aanbevolen. Het Zorginstituut heeft trastuzumab in 2010 positief beoordeeld<sup>13</sup>. Bij HER2-negatieve patiënten is nivolumab als aanvulling op fluoropyrimidines en platinum een behandeloptie (Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) advies 2022)<sup>14</sup>.

Na progressie op de eerstelijnsbehandeling worden ramucirumab en paclitaxel als tweedelijnsbehandeling aanbevolen. Het Zorginstituut heeft deze combinatiebehandeling in 2015 positief beoordeeld met een standpunt<sup>15</sup>. Voor inzet van trastuzumab-deruxtecan in de tweede lijn als alternatief voor ramucirumab en paclitaxel is ten tijde van deze beoordeling een negatief CieBOM advies (2026) gepubliceerd<sup>16</sup>. Het advies is negatief omdat de mediane OS-winst van 14 weken niet voldoet aan de PASKWIL2023-criteria waarbij de OS-winst >16 weken moet zijn.

Derdelijnsbehandeling wordt in de richtlijn 'Maagcarcinoom' (2021) niet besproken. De derdelijnsbehandeling van gevorderd adenocarcinoom van de maag- en gastro-oesofageale overgang in Nederland is wel besproken in de positieve CieBOM adviezen van respectievelijk TAS-102 (2019) als derdelijnsbehandeling bij gemetastaseerd maagcarcinoom en trastuzumab-deruxtecan (2024) bij gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang<sup>12, 11</sup>. Het positieve CieBOM advies van trastuzumab-deruxtecan vermeldt dat er geen standaard derdelijnsbehandeling is en dat irinotecan, paclitaxel en docetaxel middelen zijn die in de derde lijn kunnen worden toegepast, net als TAS-102 voor patiënten in goede conditie.

Een discrepantie tussen het CieBOM advies voor trastuzumab-deruxtecan en de EMA-registratie van eerstelijns trastuzumab is dat trastuzumab (in combinatie met capecitabine, 5-fluorouracil en cisplatine) geregistreerd is als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerde ziekte, terwijl de EMA-registratie en het CieBOM advies voor trastuzumab-deruxtecan ook patiënten omvatten met lokaal gevorderde ziekte die eerder behandeld zijn met trastuzumab. Hoewel patiënten met lokaal gevorderde ziekte dus op basis van de geregistreerde indicaties niet in aanmerking zullen komen voor trastuzumab-deruxtecan gaat het Zorginstituut in deze beoordeling uit van het CieBOM advies en de EMA-registratie van trastuzumab-deruxtecan.

Volgens inschattingen van klinisch experts in een door de registratiehouder georganiseerde adviesraadpleging wordt in Nederlandse klinische centra in de derde lijn uitsluitend irinotecan en TAS-102 gegeven. TAS-102 is geregistreerd voor gemetastaseerde maagkanker (inclusief adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang), terwijl irinotecan off-label wordt ingezet. Hierbij gaven twee experts aan voornamelijk TAS-102 in te zetten en één expert voornamelijk irinotecan. Dit komt overeen met de door het Zorginstituut uitgevoerde analyse op basis van declaratiegegevens; zie budgetimpactanalyse. Ook heeft de beroepsgroep dit bevestigd.

Op basis van de Nederlandse richtlijn, het CieBOM advies van trastuzumab-deruxtecan en de input van de beroepsgroep zijn zowel TAS-102 als irinotecan momenteel de gebruikelijke behandelingen in Nederland op de beoogde plaats van trastuzumab-deruxtecan in de derde lijn. Het Zorginstituut ziet bij deze beoordeling daarom zowel TAS-102 als irinotecan als relevante vergelijkende behandeling.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie hebben gekregen, waaronder een behandelingschema op basis van trastuzumab.
Interventie	Trastuzumab-deruxtecan
Controle-interventie	TAS-102 (trifluridine en tiparacil) Irinotecan
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Overleving</li><li>- Kwaliteit van leven</li></ul> <u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ernstige ongunstige effecten</li><li>- Stakers wegens ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Ten minste 6 maanden o.b.v. mediane OS controle-interventies <sup>17</sup> .

#### 2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek (RCT) wenselijk en haalbaar is om de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102 of irinotecan aan te tonen.

#### 2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

##### Overleving

Overleving is een cruciale uitkomst voor effectiviteit van oncolytics. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van de algehele overleving (OS) als uitkomstmaat. Indien er onvoldoende vertrouwen is in de OS data, bijvoorbeeld als de OS data immatuur zijn, kan er door het Zorginstituut aanvullend gekeken worden naar een surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Gezien de slechte prognose en korte mediane overleving van patiënten met gevorderd adenocarcinoom van de maag- en gastro-oesofageale overgang na twee eerdere behandelingen is een analyse op basis van OS met volledige data-maturiteit echter haalbaar en wenselijk.

Klinische relevantiegrens: Voor de beoordeling van palliatieve oncologische behandelingen gebruikt het Zorginstituut de 'PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling'<sup>18</sup>. Bij een mediane OS in de controlegroep  $\leq 12$  maanden wordt de klinische relevantiegrens gedefinieerd als een absolute winst in OS van  $>12$  weken en een HR  $<0,70$  óf een 2 jaar OS winst  $\geq 10\%$  (mits  $> 20\%$  van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is).

### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is voor het Zorginstituut standaard een cruciale uitkomstmaat. Een veelgebruikt instrument voor de generieke kwaliteit van leven is de EuroQol 5 dimensies 5 levels vragenlijst (EQ-5D-5L). In de EQ-5D wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Een specifiek instrument voor maagkanker is de FACT-Ga.

Klinische relevantiegrens: elk generiek of ziekte specifiek instrument heeft zijn eigen klinische relevantiegrens. Op de EQ-5D is voor kanker het minimale klinisch relevante verschil 0,08 op basis van de UK-index scores<sup>19</sup>. Op de FACT-Ga *total* wordt 15,1 en 22,6 als respectievelijk een klein en groot klinisch relevant verschil genoemd<sup>20</sup>.

### Ongunstige effecten

Voor het bepalen van de ongunstige effecten worden de incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE's) en het aantal stakers door ongunstige effecten als cruciale uitkomstmaten meegenomen.

Klinische relevantiegrens: default grenswaarden.

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 in november 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over trastuzumab-deruxtecan en TAS-102 of irinotecan bij gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. 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.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Klinische studies
- (Netwerk) meta-analyses

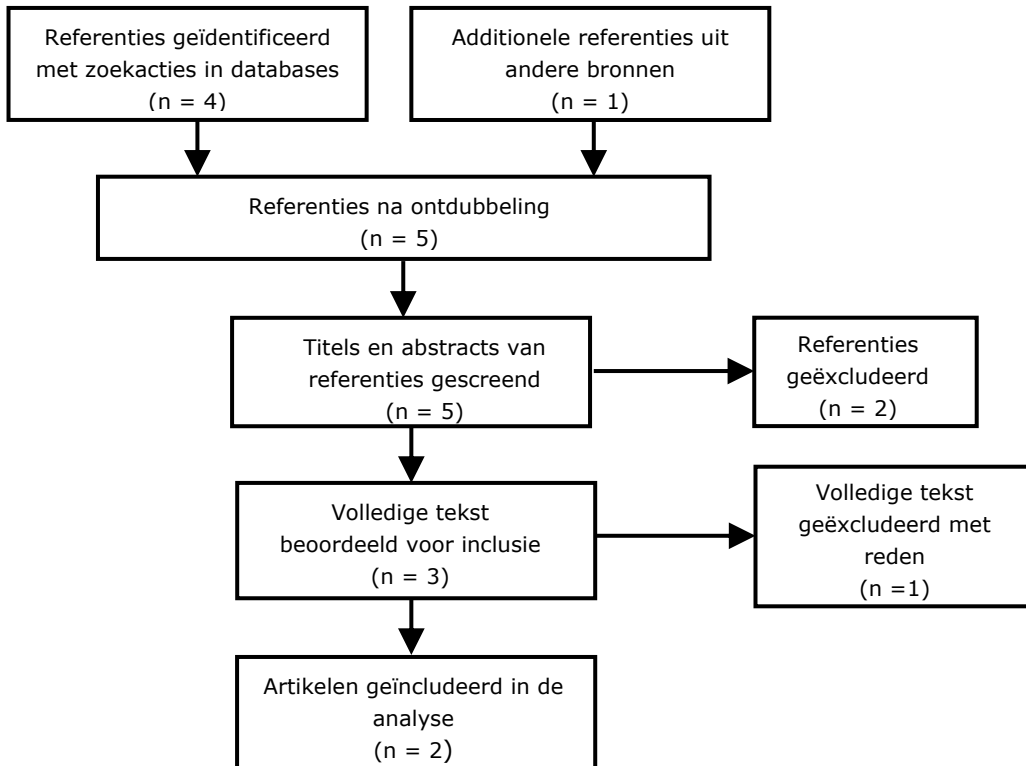
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Niet systematische (narrative) reviews

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 5 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

In de DESTINY-Gastric01 RCT werd trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie naar keuze van de arts (irinotecan of paclitaxel) onderzocht (Shitara et al. 2020)<sup>21</sup>. Er is geen direct vergelijkende studie beschikbaar die trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102 onderzoekt. Gezien TAS-102 geen behandeloptie was bij de start van de Gastric01 studie kon het geen onderdeel zijn van de controle-arm. TAS-102 is vergeleken met placebo in de TAGS RCT (Shitara et al. 2018)<sup>17</sup>.

#### 3.2.1 Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie (Gastric01 RCT)

Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie naar keuze van de arts (irinotecan of paclitaxel) in de 3e lijn is onderzocht in de gerandomiseerde, open-label fase 2 studie DESTINY-Gastric01 zoals gepubliceerd in Shitara et al. (2020)<sup>21</sup>. Inclusie van patiënten liep van november 2017 tot mei 2019 in 48 centra in Japan en 18 centra in Zuid-Korea. Geïncludeerde patiënten waren 20 jaar of ouder en hadden progressief histologisch bewezen lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang, centraal bevestigde HER2 overexpressie als immunohistochemisch 3+ of 2+ met positieve in situ hybridisatie test (IHC 3+ of IHC 2+/ISH+) en een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status van 0 tot 1. Alle patiënten moesten eerder al ten minste 2 lijnen van behandeling gehad hebben waaronder een fluoropyrimidine, een platinumderivaat en trastuzumab. De belangrijkste

exclusiecriteria waren cardiovasculaire afwijkingen, interstitiële longziekten, pleuravocht en actieve infecties.

In totaal 187 patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar trastuzumab-deruxtecan (n = 125) of chemotherapie naar keuze van de arts (n = 62, waarvan 55 irinotecan en 7 paclitaxel). Bij randomisatie werd gestratificeerd naar land (Japan of Zuid-Korea), ECOG performance status (0 of 1) en HER2 status (IHC 3+ of IHC 2+/ISH+). Patiënten in de interventiearm ontvingen elke 3 weken trastuzumab-deruxtecan als intraveneuze infusie met een dosering van 6,4 mg per kilogram lichaamsgewicht. Patiënten in de controle-arm ontvingen ofwel elke 2 weken irinotecan met een dosering van 150 mg per vierkante meter lichaamsoppervlakte ofwel paclitaxel met een dosering van 80 mg per vierkante meter lichaamsoppervlakte op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus. De behandeling werd gestopt bij ziekteprogressie, intrekken van consent of het optreden van een onacceptabel ongunstig effect.

Het primaire eindpunt was objectieve respons, bepaald door centrale onafhankelijke review op grond van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST v1.1). Algehele overleving (OS) was een belangrijk secundair eindpunt, dat hiërarchisch statistisch getest werd als het primaire eindpunt statistisch significant was. Andere secundaire eindpunten waren o.a. responsduur en progressie-vrije overleving. Kwaliteit van leven werd gemeten met de EQ-5D-5L en de Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga).

Sample size berekeningen werden uitgevoerd op het primaire eindpunt objectieve respons (OR). Een steekproefgrootte van 180 patiënten (120 in de interventie-arm en 60 in de controle-arm) met 92,9% power zou een verschil in respons tussen de twee armen kunnen detecteren. Er zouden 133 patiënten moeten overlijden om met 80% power een hazard ratio van 0,61 aan te kunnen tonen voor interventie t.o.v. controle. Beide berekeningen werden uitgevoerd met een tweezijdig significantie niveau van 0,05. De analyse van het primaire eindpunt OR en de interim analyse van OS werden uitgevoerd wanneer van alle patiënten de tumor beoordeeld was, rond 24 weken of wanneer alle patiënten deelname aan de studie hadden gestaakt. De finale OS analyse vond plaats wanneer 133 patiënten overleden waren.

### 3.2.2 TAS-102 t.o.v. placebo (TAGS studie)

De effectiviteit en veiligheid van TAS-102 zijn onderzocht t.o.v. placebo in de TAGS studie zoals gepubliceerd in Shitara et al. (2018)<sup>17</sup>. Dit was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 studie. Inclusie van patiënten liep van februari 2016 tot januari 2018 in 110 ziekenhuizen verspreid over Europa, Azië en de Verenigde Staten. Geïnccludeerde patiënten waren 18 jaar of ouder (20 jaar of ouder in Japan) en hadden histologisch bewezen gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang en een ECOG performance status van 0 of 1. Zij moesten voor aanvang van de studie ten minste 2 eerdere lijnen van behandeling gehad hebben waaronder een fluoropyrimidine, platinum en irinotecan of een taxaan of beide. HER2-positieve patiënten moesten ook een anti-HER2 behandeling hebben ondergaan. Exclusiecriteria waren onbehandelde hersenmetastasen, actieve infectie, auto-immuun ziekte of een recent cardiovasculair incident.

In totaal werden 507 patiënten 2:1 gerandomiseerd naar TAS-102 (n=337) of placebo (n=170). Patiënten in de interventiearm ontvingen oraal trifluridine+tipiracil (TAS-102) (35mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) tweemaal daags op dag 1-5 en dag 8-12 van een 28-daagse cyclus. Bij randomisatie werd gestratificeerd naar regio (Japan vs rest van de wereld), ECOG performance status (0 vs 1) en eerdere behandeling met ramucirumab (ja of nee).

Het primaire eindpunt van de studie was OS, met PFS, kwaliteit van leven en ongunstige effecten als belangrijke secundaire eindpunten. Sample size berekeningen werden uitgevoerd op het primaire eindpunt OS. Bij inclusie van 500 patiënten zou het overlijden van 384 patiënten met 90% power een toename op OS van 5,0 naar 7,15 maanden en een HR van 0,7 kunnen aantonen, met een tweezijdig significantieniveau van 0,05. Er werd één interim-analyse na 220 events gepland (57%). Ten tijde van deze interimanalyse werd door een onafhankelijk *data monitoring committee* besloten dat de studie door zou gaan tot de geplande finale analyse bij 384 events.

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

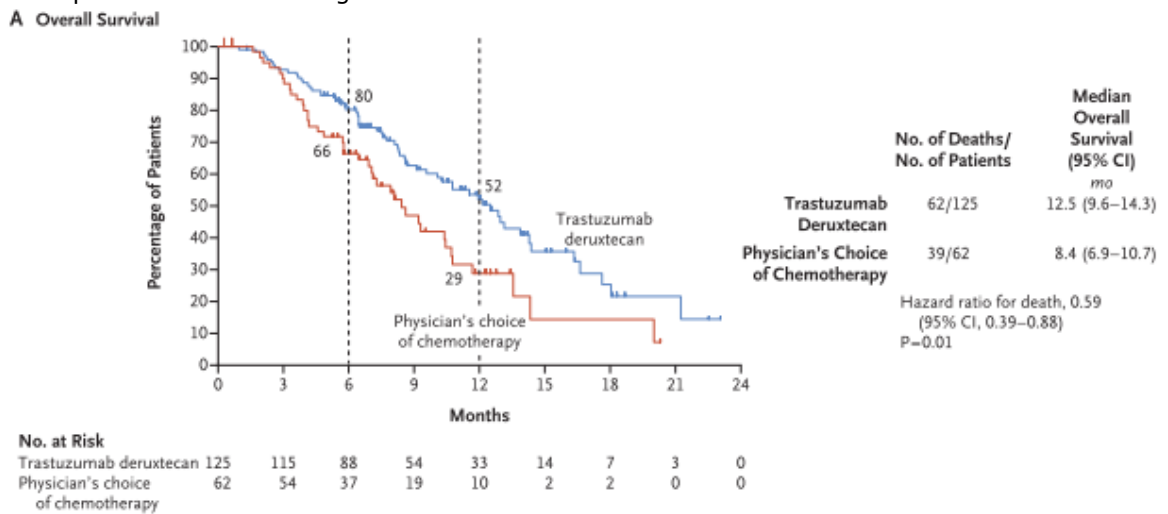
### 3.3 Gunstige effecten interventie

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, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### 3.3.1 *Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie (irinotecan, paclitaxel)* Overleving (OS)

Overleving werd in de Gastric01 studie gemeten als OS. De Gastric01 studie bestond uit 187 patiënten, waarbij 125 behandeld werden met trastuzumab-deruxtecan en 62 met chemotherapie naar keuze van de arts (55 irinotecan, 7 paclitaxel). In de publicatie van Shitara et al. (2020) zijn de OS resultaten gepresenteerd van DCO1. Finale OS gegevens (DCO2) zijn niet gepubliceerd. Wel heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut het CSR met DCO2 gegevens gedeeld. Deze worden besproken in de overige overwegingen. Ten tijde van DCO1 waren 101 patiënten overleden, 62/125 (50%) in de trastuzumab-deruxtecan arm en 39/62 (63%) in de chemotherapie arm. De mediane follow-up duur is niet gerapporteerd. Het absolute verschil in OS was 13% met een HR van 0,59 (95%BI: 0,39; 0,88) voor trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie. De mediane OS was 12,5 maanden in de trastuzumab-deruxtecan arm en 8,4 maanden in de chemotherapie arm. De winst in mediane OS was 17,8 weken. Deze HR voor OS en winst in mediane OS voldoet aan de PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling.



Figuur 1: Kaplan-Meier grafiek voor de OS van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie bij DCO1. (Shitara et al. 2020<sup>21</sup>)

Er is in de GRADE beoordeling afgewaardeerd voor indirectheid, gezien er meerdere afwijkende factoren zijn geïdentificeerd die de representativiteit van de Gastric01 studie t.o.v. de Nederlandse praktijk kunnen beperken (zie GRADE tabel). Gezien het 95%BI van de HR voor OS de klinische relevantiegrens doorkruist is er ook afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

#### GRADE-conclusie:

Trastuzumab-deruxtecan resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte t.o.v. chemotherapie naar keuze van de arts.

### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd in de Gastric01 studie gemeten met de EQ-5D-5L en FACT-Ga instrumenten. De uitkomsten van deze analyse zijn niet gepubliceerd. Wel heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut de beschikbare resultaten vanuit de EQ-5D-5L en FACT-Ga vanuit het CSR gedeeld. Deze worden besproken in de overige overwegingen.

### GRADE-conclusie:

Er kan geen GRADE conclusie getrokken worden door het ontbreken van gepubliceerde gegevens.

### **3.3.2** *Vergelijkbare OS effectiviteit derdelijns chemotherapie opties (irinotecan, paclitaxel, TAS-102)* TAS-102

Een beperking van de voor deze beoordeling beschikbare gegevens is dat er geen studie beschikbaar is die trastuzumab-deruxtecan direct vergelijkt met TAS-102. TAS-102 was bij start van de Gastric01 studie geen behandeloptie en kon dus geen onderdeel zijn van de controle-arm van de Gastric01 studie. Zoals in paragraaf 3.3.1. besproken is trastuzumab-deruxtecan wel direct vergeleken met de andere chemotherapie opties irinotecan en paclitaxel. De registratiehouder en de beroepsgroep zien deze controlegroep wat betreft werkzaamheid als vergelijkbaar met de geldende Nederlandse praktijk, hoewel TAS-102 geen onderdeel uitmaakte van de Gastric01 studie maar wel een gebruikelijke behandeling is in Nederland.

In de TAGS studie (Shitara et al. 2018) werd TAS-102 vergeleken met placebo in zowel HER2-positieve als HER2-negatieve patiënten<sup>17</sup>. Na 10,7 maanden follow-up waren 244/337 (72%) van de patiënten in de TAS-102 arm overleden en 140/170 (82%) van de patiënten in de placebo-arm. De mediane OS in de TAS-102 arm was 5,7 maanden (95%BI: 4,8; 6,2) t.o.v. 3,6 maanden (95%BI: 3,1; 4,1) in de placebo groep. De hazard ratio voor OS was 0,69 (95%BI: 0,56; 0,85). Het verschil in mediane OS is 9,1 weken. Ten tijde van het positieve CieBOM advies voor TAS-102 (2019), voldeed dit verschil aan de PASKWIL criteria. Bij de huidige PASKWIL criteria (2023) voor palliatieve behandelingen zou TAS-102 niet voldoen gezien de mediane winst in OS <12 weken is.

De beschikbare gegevens voor inzet van irinotecan in de derdelijn bij een gevorderd adenocarcinoom van de maag- en gastro-oesofageale overgang zijn beperkt. Irinotecan is onderdeel geweest van de controle-arm van enkele studies in de 3L, zoals in de Gastric01 studie van trastuzumab-deruxtecan specifiek bij HER2-positieve patiënten (mediane OS chemotherapie arm 8,4 maanden bij DCO1) en bij de JAVELIN Gastric 300 studie van avelumab in zowel HER2-positieve als HER2-negatieve patiënten (mediane OS irinotecan arm 5,4 maanden)<sup>22, 21</sup>. In Kang et al. (2012) maakte irinotecan onderdeel uit van de salvage chemotherapie arm in zowel HER2-positieve als HER2-negatieve patiënten die vergeleken werd met best ondersteunende zorg in zowel de 2L als 3L (mediane OS chemotherapie arm 5,3 maanden)<sup>23</sup>.

Wat opvalt is dat de mediane OS in de chemotherapie arm van de Gastric01 studie bij DCO1 met 8,4 maanden relatief hoog is. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn dat deze patiënten allen HER2-positief zijn en in de eerste lijn met trastuzumab zijn behandeld, de fitheid van de patiënten, en het relatief hoge percentage patiënten dat na staken van studiebehandeling nog een vervolgbehandeling kreeg.

Op basis van de vergelijkbare mediane OS die met TAS-102 en irinotecan is behaald in een populatie van zowel HER2-positieve als HER2-negatieve patiënten zijn er geen aanwijzingen dat TAS-102 als het onderdeel had uitgemaakt van de Gastric01 studie specifiek in HER2-positieve patiënten klinisch relevant betere OS resultaten had behaald dan de chemotherapie-arm naar keuze van de arts (irinotecan/paclitaxel) in deze studie. Gezien de werkingsmechanismen van irinotecan (topoisomerase I inhibitor) en TAS-102 (nucleoside analoog) onafhankelijk werken van HER2 is er ook geen biologische rationale dat specifiek in HER2-positieve patiënten wel een verschil in werkzaamheid bestaat tussen deze middelen. Om deze reden is de directe vergelijking van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie in de Gastric01 studie voor het

Zorginstituut wat betreft overleving ook voldoende representatief voor de vergelijking van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102. Dit wordt onderschreven door de beroepsgroep in het CieBOM advies van trastuzumab-deruxtecan. Wel wordt de onzekerheid over deze representativiteit meegewogen in de GRADE beoordeling.

#### Paclitaxel

In de Gastric01 studie is trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts: irinotecan ofwel paclitaxel. Van deze controle-arm ontvingen 55/62 patiënten irinotecan (88,7%) en 7/62 paclitaxel (11,3%). Op basis van de beschikbare gegevens worden in Nederland in de 3<sup>e</sup> lijn vooral TAS-102 en irinotecan ingezet. Het Zorginstituut ziet het OS-effect van de chemotherapie naar keuze van de arts arm in de Gastric01 studie, ondanks dat 11,3% van deze patiënten paclitaxel ontvingen, als representatief voor het OS-effect van derdelijns chemotherapie in de Nederlandse praktijk. Naast dat het percentage paclitaxel in de controle-arm relatief laag is werd in de JAVELIN Gastric 300 studie van derdelijns avelumab t.o.v. chemotherapie in een populatie van zowel HER2-positieve als HER2-negatieve patiënten een vergelijkbare mediane OS geobserveerd voor irinotecan (n=123) van 5,4 maanden (95%BI: 4,5; 6,5) en paclitaxel (n=60) 4,7 maanden (95%BI: 3,7; 6,3)<sup>22</sup>.

### 3.3.3 *Overige overwegingen*

#### Finale OS analyse

De finale OS gegevens zijn niet gepubliceerd. Wel heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut het CSR gedeeld. Omdat het ongepubliceerde data betreft worden de resultaten van DCO2 alleen in de overige overwegingen besproken.

Bij de finale analyse (DCO2) waren 133 patiënten overleden, 84/125 (67,2%) in de trastuzumab-deruxtecan arm en 49/62 (79%) in de chemotherapie arm. Het absolute verschil in OS was 11,8% met een HR voor trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie van 0,60 (95%BI: 0,42; 0,86). De mediane OS was 12,5 maanden (95%BI: 10,3; 15,2) in de trastuzumab-deruxtecan en 8,9 maanden (95%BI: 6,4; 10,4). Het verschil in mediane OS voor trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie bij de finale OS analyse is 15,6 weken. Hoewel de HR voor OS en winst in mediane OS bij DCO2 iets lager zijn dan ten tijde van DCO1, voldoen ook de OS resultaten bij DCO2 aan de PASKWIL criteria voor palliatieve behandelingen 2023. Deze resultaten onderschrijven de eerdere GRADE conclusie dat trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie een mogelijk klinisch relevant effect op de overleving heeft.

#### Kwaliteit van leven

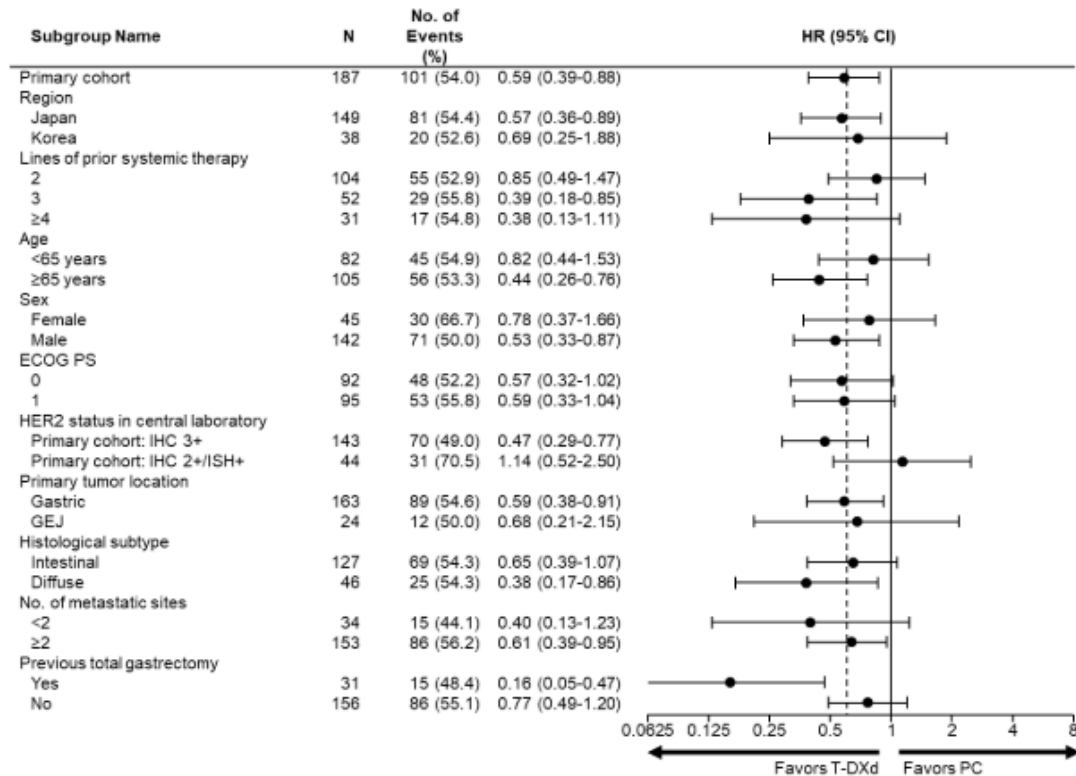
Er zijn geen kwaliteit van leven gegevens van de Gastric01 studie gepubliceerd in Shitara et al (2020)<sup>21</sup>. Wel waren de EQ-5D-5L en Fact-Ga onderdeel van het studieprotocol. Er zijn 'Mean Change from Baseline with 95%CI' tabellen voor EQ-5D-VAS en FACT-Ga opgenomen in het FT dossier, ondersteund met ruwe tabellen uit het CSR. Het aantal patiënten dat de vragenlijsten heeft ingevuld daalde van bijna 100% op baseline naar onder de 50% vanaf dag 211 in de interventie arm en dag 127 in de controle-arm. Op zowel de EQ-5D-VAS en FACT-Ga werden door de registratiehouder geen statistisch significante verschillen tussen de trastuzumab-deruxtecan arm en chemotherapie arm gerapporteerd. Deze ongepubliceerde gegevens zijn voor het Zorginstituut te beperkt om wetenschappelijk betrouwbare conclusies te kunnen trekken over de kwaliteit van leven van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie als gemeten in de Gastric01 studie.

De kwaliteit van leven gegevens voor TAS-102 t.o.v. placebo zijn gepubliceerd in Taberno et al. (2020)<sup>24</sup>. Van de 507 gerandomiseerde patiënten was van 496 baseline EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-STO22 data bekend. Na 6 cycli TAS-102 en 3 cycli placebo werd geen verslechtering van de QLQ-C30 Global Health Status score geobserveerd.

Er kan op basis van de beschikbare gegevens ook geen conclusie getrokken worden over het effect op de kwaliteit van leven van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102.

### Subgroepanalyses

Afwijkende uitkomsten uit de uitgevoerde subgroepanalyses van de Gastric01 studie zijn de onderverdeling op eerdere lijnen van behandeling (2, 3 of  $\geq 4$ ), de mate van HER2-expressie (IHC3+ t.o.v. IHC2+/ISH-positive) en patiënten die eerder een totale gastrectomie hebben ondergaan. Resultaten van de subgroepanalyses bij DCO1 zoals gepubliceerd in Shitara et al. (2020) is weergegeven in Figuur 2. Subgroepanalyses bij de finale analyse (DCO2) komen uit het CSR en worden gebruikt om de uitkomsten van analyses bij DCO1 te bevestigen.



Figuur 2: Subgroepanalyses van de Gastric01 studie bij DCO1 (Shitara et al. 2020)<sup>21</sup>.

Er lijkt meer baat te zijn van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten die  $\geq 3$  eerdere lijnen van behandeling hebben gehad dan bij patiënten na 2 eerdere lijnen. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat patiënten in zowel de interventie- als controle-arm na 2 eerdere lijnen van therapie nog vaker een vervolgbehandeling kregen na progressie, die het relatieve effect van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie beïnvloedt. Bij de finale analyse (DCO2) is de uitkomst van deze subgroepanalyse vergelijkbaar.

Op basis van de subgroepanalyse naar 'mate van HER2-expressie' lijkt met name de subgroep van IHC3+ patiënten baat te hebben bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan. De HR voor OS in deze IHC3+ subgroep (n=143) is met 0,47 (95%BI: 0,29; 0,77) lager dan de HR voor OS in de IHC2+/ISH+ subgroep (n=44) van 1,14 (95%BI: 0,52; 2,50). De HR voor de IHC3+ subgroep valt statistisch significant onder de klinisch relevantiegrens van een HR van 0,7, terwijl in de IHC2+/ISH+ subgroep geen statistisch significant voordeel voor trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie wordt geobserveerd. Ook is de puntschatter in het voordeel van chemotherapie. Wel overlappen de 95%BI's gedeeltelijk.

Bij de finale analyse (DCO2) neemt het verschil in effect tussen deze subgroepen nog toe. In de IHC3+ subgroep van patiënten is de HR voor OS 0,47 (95%BI: 0,31; 0,71) en in de IHC2+/ISH+ subgroep 1,48 (95%BI: 0,70; 3,16). Het effect van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie lijkt in de IHC2+/ISH+ subgroep in tegengestelde richting te zijn. Dit suggereert dat in deze subgroep patiënten meer baat hebben bij behandeling met chemotherapie dan met trastuzumab-deruxtecan. Gezien het zeer brede 95%BI en lage aantal patiënten in de IHC2+/ISH+ subgroep kan hier echter geen conclusie aan verbonden worden.

Verder lijkt het relatieve OS effect van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie bij DCO1 statistisch significant hoger in de subgroep van patiënten die een totale gastrectomie (n=31) hebben ondergaan (HR: 0,16 95%BI: 0,05; 0,47) t.o.v. patiënten die geen totale gastrectomie (n=156) hebben ondergaan (HR: 0,77 95%BI: 0,49; 1,20). Bij DCO2 is de uitkomst in deze subgroepenanalyse vergelijkbaar, maar zijn de 95%BI's niet meer geheel gescheiden.

#### Representativiteit van de Gastric01 studiepopulatie t.o.v. de Nederlandse praktijk

Er zijn meerdere factoren geïdentificeerd die de representativiteit van de Gastric01 studiepopulatie t.o.v. de Nederlandse praktijk kunnen beïnvloeden. Zo is de studie uitgevoerd in uitsluitend Japanse en Koreaanse patiënten met mogelijke verschillen in klinische praktijk t.o.v. Nederland. In de TAGS studie van TAS-102 t.o.v. placebo (Shitara et al. 2018) werd echter geen verschil geobserveerd in OS tussen de Aziatische en Westerse subgroep<sup>17</sup>. In de Gastric04 studie (Shitara et al. 2025) werd in de 2L geen verschil in OS effect geobserveerd o.b.v. geografie (Azie, West-Europa, China/rest van de wereld) en regio (Azië (inclusief China), Europa en rest van de wereld).

Daarnaast is de dosering van irinotecan in de Gastric01 studie met 150mg elke 2 weken anders dan in Nederland, waar irinotecan in doseringen van 350mg elke 3 weken (monotherapie) of van 180mg elke 2 weken (combinatietherapie) wordt gegeven. Door de registratiehouder geraadpleegde klinisch experts verwachten geen verschillen in werkzaamheid op basis van deze doseringsschema's.

Verder is er ook een verschil in het percentage patiënten met adenocarcinoom van de maag t.o.v. de gastro-oesofageale overgang tussen de Gastric01 studie en de Nederlandse praktijk. In de Gastric-01 studie waren overwegend patiënten met een adenocarcinoom van de maag geïncludeerd (86 en 89%) en minder met een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang (14 en 11%). In Nederland is de algemene incidentie van deze soorten kanker ongeveer gelijk verdeeld. De locatie van het adenocarcinoom lijkt op basis van een Nederlands onderzoek (Pape et al. 2023) echter geen invloed te hebben op de prognose van de patiënt<sup>4</sup>. Hoewel deze factoren afzonderlijk geen invloed lijken te hebben op de relatieve effectschatting van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. controle worden ze wel meegewogen in de GRADE beoordeling.

Een factor die de relatieve effectschatting mogelijk wel zou kunnen hebben beïnvloed betreft het verschil tussen het percentage patiënten dat een vervolgbehandeling kreeg na het staken van de behandeling. Dit percentage was 48% in de trastuzumab-deruxtecan arm en 74% in de chemotherapie arm. Van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm kreeg 31% als vervolgbehandeling een PD-L1 remmer t.o.v. 45% in de chemotherapie arm. Mochten deze vervolgbehandelingen invloed hebben op de overleving dan zou deze verdeling in het nadeel van trastuzumab-deruxtecan zijn, gezien minder patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm een vervolgbehandeling kregen. In de Nederlandse praktijk is er in richtlijnen of standaarden geen geadviseerde vervolgbehandeling na de derde lijn opgenomen.

#### Trastuzumab-deruxtecan in de tweede lijn

In de publicatie van Van Cutsem et al. (2023) zijn de resultaten van de Gastric02 studie beschreven waarin trastuzumab-deruxtecan is onderzocht in een Westerse studiepopulatie met een gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang na tenminste 1 eerdere lijn van therapie met trastuzumab. Het primair eindpunt 'confirmed overall response rate' werd door 41,8% van de 79 patiënten behaald (95%BI: 30,8; 53,4). Deze studie vormde de basis van de voorwaardelijke markttoelating door de EMA, met de 3L resultaten van de Gastric01 studie als ondersteunend bewijs. Gezien Gastric01 uitsluitend in Aziatische patiënten was uitgevoerd heeft de EMA voor de *conditional approval* een extra expertconsultatie uitgevoerd. Aangaande de extrapoleerbaarheid van de resultaten tussen lijnen van therapie en tussen regio was de *majority view* dat extrapolatie van een Aziatische populatie naar een Westerse populatie en tussen lijnen van therapie acceptabel was bij een HER2-gerichte medicatie. De *minority view* vond de geobserveerde verschillen te onzeker om extrapolatie tussen lijnen van behandeling te kunnen verantwoorden. De resultaten van de Gastric04-fase 3

studie in een zowel Aziatische als Westerse populatie waren voorwaarde voor de *conditional* markttoelating.

Resultaten van Gastric04 studie, een gerandomiseerde fase 3 studie die trastuzumab-deruxtecan in de 2L vergelijkt met ramucirumab + paclitaxel, bepalen of de voorwaardelijke markttoelating wordt omgezet in een definitieve markttoelating. De resultaten van deze Gastric04 studie zijn in mei 2025 gepubliceerd in Shitara et al. (2025)<sup>25</sup>. Op het primaire eindpunt OS werd een statistisch significante verbetering gerapporteerd voor trastuzumab-deruxtecan. Zo was de mediane OS 14,7 maanden in de trastuzumab-deruxtecan arm en 11,4 maanden in de ramucirumab+ paclitaxel arm met voor OS een HR van 0,70 (95%BI: 0,55; 0,90).

Hoewel deze resultaten betrekking hebben op de 2L inzet van trastuzumab-deruxtecan, zijn deze resultaten wel een indicatie dat trastuzumab-deruxtecan ook werkzaam is in een Westerse patiëntpopulatie met een gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang.

Opmerkelijk is dat het eerder besproken verschillende OS-effect in subgroep met hoge HER2-expressie (IHC3+) t.o.v. gemiddelde HER2-expressie (IHC2+/ISH+) in de Gastric01 studie niet wordt geobserveerd in de 2L Gastric04 studie. In de subgroepanalyse van HER2-expressie in de 2L Gastric04 studie wordt juist een numeriek hoger OS effect geobserveerd in de IHC2+/ISH+ patiënten (HR: 0,35 95%BI: 0,18; 0,66) dan in de IHC3+ patiënten (HR: 0,79 95%BI: 0,61; 1,03).

### 3.4 Ongunstige effecten

De algemene bijwerkingenprofielen van trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie (TAS-102 en irinotecan) zijn vergelijkbaar. Interstitiële longziekte is een belangrijk risico dat kan optreden bij behandeling met trastuzumab deruxtecan en irinotecan o.b.v. de SmpC<sup>1, 26</sup>.

In de trastuzumab deruxtecan arm van de Gastric01 studie had 10% aan de behandeling gerelateerde interstitiële longziekte of pneumonitis, terwijl dit in de controle-arm (irinotecan, paclitaxel) niet werd geobserveerd. Er werd één aan het geneesmiddel gerelateerde sterfte geregistreerd in de trastuzumab-deruxtecan arm, als gevolg van pneumonie.

#### 3.4.1 *Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. irinotecan* Ernstige ongunstige effecten

In de Gastric01 studie werden ernstige ongunstige effecten gerapporteerd als ernstig ongunstig effect dat tijdens de behandeling optrad (*treatment-emergent adverse event*, TEAE). In de trastuzumab-deruxtecan arm hadden 55/125 (44%) patiënten een ernstig TEAE en 15/62 (24,2%) van de patiënten in de chemotherapie arm. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een RR berekend van 1,82 (95%BI: 1,12; 2,95). Dit verschil voldoet aan de default klinische relevantiegrens van een RR van 1,25. In de GRADE beoordeling is afgewaardeerd voor Risk of Bias door het open-label design van de Gastric01 studie. Door het open-label design was voor zowel de patiënt en behandelaar bekend wie met interventie of controle werden behandeld (kans op *performance bias*). Daarnaast is er kans op *detection bias* gezien de beoordeling van ongunstige effecten door de behandelaars werd uitgevoerd. Gezien het 95%BI de klinische relevantiegrens doorkruist is er ook afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie: trastuzumab-deruxtecan resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op een ernstig TEAE t.o.v. irinotecan.

#### Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de Gastric01 studie hadden 19/25 (15,2%) van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm de behandeling gestaakt door een ongunstig effect en 4/62 (6,5%) van de patiënten in de chemotherapie arm. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een RR berekend van 2,36 (95%BI: 0,84; 6,63). Dit verschil is niet statistisch significant, maar valt wel boven de default klinische relevantiegrens. In de GRADE beoordeling is afgewaardeerd voor Risk of Bias door het open-label design van de Gastric01 studie. Door het open-label design was voor zowel de patiënt en behandelaar bekend wie met interventie of controle werden behandeld (kans op *performance*

*bias*), daarnaast is er kans op *detection bias* gezien de beoordeling van ongunstige effecten door de behandelaars werd uitgevoerd. Gezien het 95%BI de klinische relevantiegrens doorkruist is er ook afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie: trastuzumab-deruxtecan resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op het staken van de behandeling door een ongunstig effect t.o.v. irinotecan.

### 3.4.2 *Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102*

Een vergelijking van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102 op de ongunstige effecten wordt bemoeilijkt doordat de ongunstige effecten verschillend gerapporteerd werden in de Gastric01 studie en TAGS studie. Ook werd trastuzumab-deruxtecan actief vergeleken met chemotherapie en TAS-102 met placebo.

Volgens gegevens uit de EPAR werden in de TAGS studie ernstige ongunstige effecten geobserveerd bij 42,7% van de patiënten in de TAS-102 arm t.o.v. 41,7% bij patiënten in de placebo-arm. Van deze ernstige ongunstige effecten waren 11,6% in de TAS-102 arm en 3,6% in de placebo-arm gerelateerd aan de interventie. Ongunstige effecten van graad 3 of hoger die bij de behandeling optraden werden bij 79,7% van de patiënten in de TAS-102 arm en bij 57,7% van de patiënten in de placebo-arm geobserveerd. Van de patiënten in de TAS-102 arm staakte 12,8% de behandeling door een ongunstig effect t.o.v. 16,7% in de placebo-arm. Voor trastuzumab-deruxtecan werden de ongunstige effecten die tijdens de behandeling optraden (TEAE) gerapporteerd (Shitara et al. 2020)<sup>21</sup>. Van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm had 44% een ernstig TEAE t.o.v. 24,2% van de patiënten in de chemotherapie arm. Van deze ernstige TEAE's was 21,6% in de trastuzumab-deruxtecan arm en 8,1% in de chemotherapie arm gerelateerd aan de behandeling. TEAE's van graad 3 of hoger kwamen voor bij 85,6% van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm en bij 56,5% van de patiënten in de chemotherapie arm. Van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm staakte 15,2% de behandeling door een ongunstig effect tegen 6,5% van de patiënten in de chemotherapie arm

De trastuzumab-deruxtecan arm in de Gastric01 studie en de TAS-102 arm in de TAGS studie hebben vergelijkbare incidenties van (ernstige) ongunstige effecten en stakers door ongunstige effecten. Hoewel de interpretatie van deze resultaten beperkt wordt door verschillen in definitie en er naïef twee losse interventie-armen van verschillende studies naast elkaar worden gelegd, ondersteunen zij het beeld dat behandeling met zowel trastuzumab-deruxtecan en TAS-102 vaak resulteert in ernstige toxiciteit. Relatief weinig patiënten staakten de behandeling door ongunstige effecten.

### 3.4.3 *Overige overwegingen*

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

In de Gastric01 studie hadden 27/125 (21,6%) van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm een ernstig interventie-gerelateerd ongunstig effect en 5/62 (8,1%) van de patiënten in de chemotherapie arm. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een RR berekend van 2,66 (95%BI: 1,08; 6,62). Door het open-label design was voor zowel de patiënt en behandelaar bekend wie met interventie of controle werden behandeld (kans op *performance bias*), daarnaast is er kans op *detection bias* gezien de beoordeling van ongunstige effecten door de behandelaars werd uitgevoerd. Gezien het 95%BI de klinische relevantiegrens doorkruist is er ook afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

#### Veiligheidspopulatie trastuzumab-deruxtecan

De EPAR van trastuzumab-deruxtecan bevat een analyse van de veiligheidspopulatie bestaande uit patiënten die behandeld zijn met trastuzumab-deruxtecan in de Gastric01 en Gastric02 studies. Het percentage patiënten met een ongunstig effect van graad 3 of hoger (73%) en ernstige ongunstige effecten (40%) was hoog. Van deze patiënten staakte 17% de behandeling, terwijl 8% van de AE's gerelateerd was aan de uitkomst sterfte. De frequentie van deze events was in de chemotherapie arm van de Gastric01 studie consequent lager.

Wel werd een verschil in de incidentie van ernstige ongunstige effecten geobserveerd tussen Aziatische en Westerse patiënten. Zo lag het percentage ongunstige effecten van graad 3 of hoger met 86% aanzienlijk hoger in de Gastric01 studie dan in de Gastric02 studie. Een verklaring hiervoor is de bij Aziatische patiënten bewezen hogere hematologische toxiciteit<sup>2</sup>.

Het veiligheidsprofiel van trastuzumab-deruxtecan in de fase 3 studie Gastric04, die na de voorwaardelijke markttoelating is gepubliceerd, is vergelijkbaar met de Gastric01 en Gastric02 studies; al is de frequentie van ongunstige effecten van graad 3 of hoger met 50% ook lager dan in de Gastric01 studie<sup>25</sup>.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met trastuzumab-deruxtecan, irinotecan en TAS-102 is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ervaring met trastuzumab-deruxtecan vergeleken met irinotecan en TAS-102

	<i>trastuzumab-deruxtecan</i>	<i>Irinotecan</i>	<i>TAS-102</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjarean (chronische medicatie)</i>			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	x		x
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		x	

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie (irinotecan, TAS-102) zijn over het algemeen even breed toepasbaar. Het belangrijkste verschil in waarschuwing en voorzorgen voor trastuzumab-deruxtecan t.o.v. de chemotherapie opties betreft respectievelijk de kans op interstitiële longziekte en/of pneumonitis die in sommige klinische studies een fatale afloop had, en de kans op linkerventrikel disfunctie waarvoor standaard hartfunctietests moeten plaatsvinden vóór start van de behandeling.

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van trastuzumab-deruxtecan is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gebruiksgemak van trastuzumab-deruxtecan vergeleken met chemotherapie

	<i>trastuzumab-deruxtecan</i>	<i>Irinotecan</i>	<i>Tas-102</i>
Toedieningswijze	intraveneus	intraveneus	oraal
Toedieningsfrequentie	Elke 3 weken	Elke 3 weken	Tweemaal daags op dag 1-5 en dag 8-12 van een 28-daagse cyclus

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

#### 4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die voorafgaand een behandelschema op basis van trastuzumab hebben gekregen. In Nederland is op basis van een positief CieBOM advies (2024) de beoogde plaats van trastuzumab-deruxtecan bij HER2-positieve patiënten met een gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang smaller dan de geregistreerde indicatie, namelijk in de derde lijn of later.

De registratiehouder claimt bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie hebben gekregen, waaronder een behandelschema op basis van trastuzumab een meerwaarde voor trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de arts (TAS-102, irinotecan).

Er is ook fase 3 onderzoek uitgevoerd voor inzet van trastuzumab deruxtecan in de tweede lijn of later. De CieBOM heeft recent een negatief advies uitgebracht voor inzet in de tweede lijn, gezien de mediane OS-winst van 14 weken niet voldoet aan de PASKWIL2023-criteria waarbij de OS-winst >16 weken moet zijn.

#### 4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Op grond van het HER2-specifieke werkingsmechanisme wordt verwacht dat trastuzumab-deruxtecan een hogere werkzaamheid heeft bij patiënten met tumoren die HER2-positief zijn. De registratiestudie van trastuzumab-deruxtecan (Gastric01) includeerde patiënten met hoge HER2-expressie (IHC3+) en gemiddelde HER2-expressie (IHC2+/ISH+). De relevante vergelijkende behandelingen TAS-102 en irinotecan betreffen reguliere chemotherapie die in zowel HER2-positieve als HER2-negatieve patiënten worden ingezet.

#### 4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

Behandeling met trastuzumab-deruxtecan resulteert bij patiënten met HER2-positief gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang in een mogelijk klinisch relevante verbetering in OS t.o.v. de momenteel gebruikelijke chemotherapie behandelingen met irinotecan. De kwaliteit van bewijs is echter laag door mogelijk verlaagde representativiteit van de Gastric01 studie t.o.v. de Nederlandse praktijk en onnauwkeurigheid van het OS-effect. Het geobserveerde klinisch relevante OS-effect is daardoor mogelijk een overschatting van het werkelijke effect op de overleving in de Nederlandse praktijk.

Hoewel TAS-102 geen onderdeel uitmaakte van de Gastric01 studie acht het Zorginstituut de directe vergelijking op OS van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie in de Gastric01 studie ook voldoende representatief voor de vergelijking van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. TAS-102. Dit is gebaseerd op het vergelijkbare OS-effect dat met TAS-102 en irinotecan behaald is in eerdere klinische studies.

De beschikbare kwaliteit van leven gegevens zijn te beperkt om betrouwbare conclusies te kunnen trekken over verschillen in kwaliteit van leven bij behandeling van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. irinotecan of TAS-102.

Behandeling met trastuzumab-deruxtecan resulteert mogelijk in een verhoogde kans op ernstige TEAE's en het staken van de behandeling door ongunstige effecten t.o.v. behandeling met irinotecan. De kwaliteit van bewijs was laag door het open-label design van de Gastric01 studie en door onnauwkeurigheid. Een indirecte vergelijking op de ongunstige effecten tussen trastuzumab-deruxtecan en TAS-102 wordt bemoeilijkt door verschillen in uitkomstdefinitie en controle-armen tussen studies. Er zijn echter geen aanwijzingen dat er klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten tussen deze behandelingen zijn. Beide behandelingen

resulteren vaak in ernstige toxiciteit. In verhouding tot het optreden van ernstige toxiciteit staken relatief weinig patiënten de behandeling met trastuzumab-deruxtecan en TAS-102.

#### 4.1.4 *Passend onderzoek argumenten*

Uit de passend onderzoek vragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd direct vergelijkend onderzoek (RCT) wenselijk en haalbaar is. De Gastric01 studie vergelijkt trastuzumab-deruxtecan met chemotherapie naar keuze van de arts (irinotecan of paclitaxel). Directe vergelijking met TAS-102 in deze studie was niet mogelijk gezien TAS-102 pas na aanvang van de Gastric01 studie een behandeloptie werd. Een beperking van de Gastric01 studie is dat het een fase 2 studie betreft welke in de regel een lagere bewijskracht heeft dan een groter opgezette fase 3 studie. Echter is in de Gastric01 studie wel een 80% power berekening voor OS opgenomen met een finale OS-analyse bij 133 events.

#### 4.1.5 *Medische argumenten*

Patiënten met gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang hebben een slechte prognose. Zo is de 5-jaars overleving van stadium IV kanker slechts 2 procent. In de beschikbare klinische studies in de 3<sup>e</sup> lijn is het lastig gebleken om relevante overlevingswinst te bewerkstelligen. TAS-102<sup>17</sup>, nivolumab<sup>27</sup>, apatinib<sup>28</sup> en avelumab<sup>22</sup> in de 3L resulteerden in een populatie van zowel HER2-positieve en HER2-negatieve patiënten in mediane OS van respectievelijk slechts 5,7 maanden, 5,3 maanden, 6,5 maanden en 4,6 maanden. Er is dus sprake van een unmet medical need. Een winst in mediane OS van 3,6 maanden voor trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie is in vergelijking met de resultaten van eerder onderzoek aanzienlijk en kan specifiek voor deze patiëntgroep na twee eerdere lijnen van behandeling gezien de zeer slechte prognose veel uitmaken.

#### 4.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Samenvattend resulteert behandeling met trastuzumab-deruxtecan mogelijk in een klinisch relevant effect op de overleving t.o.v. de in Nederland gebruikte chemotherapie (irinotecan, TAS-102). De winst in overleving t.o.v. de momenteel beschikbare chemotherapie opties is aanzienlijk, zeker wanneer dit afgezet wordt tegen de resultaten van eerder onderzoek en de prognose van voorliggende indicatie. Ondanks de beperkingen van de Gastric01 studie en de frequente ernstige toxiciteit bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan acht het Zorginstituut de meerwaarde van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie voldoende aangetoond.

## 4.2 **Eindconclusie**

Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die zijn voorbehandeld met minimaal twee eerdere behandellijnen, waaronder een behandelschema op basis van trastuzumab. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie (irinotecan en TAS-102).

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

n.v.t.

### 5.2 Nieuw advies

Trastuzumab deruxtecan als monotherapie kan worden toegepast bij volwassenen met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die zijn voorbehandeld met minimaal twee behandellijnen, waaronder een behandelschema op basis van trastuzumab. Trastuzumab deruxtecan heeft een meerwaarde ten opzichte van TAS-102 en irinotecan.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in november 2025 met de volgende zoektermen:

trastuzumab deruxtecan AND (tas-102 OR (trifluridine AND tipiracil) OR irinotecan OR paclitaxel)) AND (gastric cancer or gastro-oesophageal)) AND (advanced or metastatic)

met de filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.

## 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	Commentaar, risk of bias
Shitara et al. (2020)	Gerandomiseerde, open-label, actief-gecontroleerde fase 2 studie	187	Gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang en eerder met 2 lijnen behandeld.	Trastuzumab-deruxtecan t.o.v. chemotherapie (irinotecan of paclitaxel)	OS Kwaliteit van leven Ongunstige effecten	
Shitara et al. (2018)	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 studie	507	Gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang en eerder met 2 lijnen behandeld.	Trifluridine/tipiracil (TAS-102) t.o.v. placebo	OS Kwaliteit van leven Ongunstige effecten	

# Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Zhang et al. (2023) <sup>29</sup>	Netwerk meta-analyse die enkele irrelevante vergelijkingen maakt in zowel HER2+ als HER2- patiënten. De vergelijking trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie (TAS-102, irinotecan en paclitaxel) is identiek aan de uitkomsten van DCO1 van de Gastric01 studie, gezien deze middelen aan elkaar gelijk worden gesteld.

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken trastuzumab-deruxtecan <sup>1</sup>
EMA / CBG	2022	European Public Assessment Report (EPAR) trastuzumab-deruxtecan <sup>2</sup>
FMS	2021	Richtlijn Maagcarcinoom <sup>10</sup>

# Bijlage 5: Baseline tabel

## Trastuzumab deruxtecan (Gastric01)

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.**<sup>a</sup>

Characteristic	Trastuzumab Deruxtecan (N=125)	Physician's Choice of Chemotherapy (N=62)
Median age (range) — yr <sup>†</sup>	65 (34–82)	66 (28–82)
Female sex — no. (%)	30 (24)	15 (24)
Region — no. (%)		
Japan	99 (79)	50 (81)
South Korea	26 (21)	12 (19)
ECOG performance-status score — no. (%) <sup>‡</sup>		
0	62 (50)	30 (48)
1	63 (50)	32 (52)
Histologic subtype — no. (%)		
Intestinal	89 (71)	38 (61)
Diffuse	28 (22)	18 (29)
Other	8 (6)	6 (10)
HER2 expression — no. (%) <sup>§</sup>		
IHC 3+	96 (77)	47 (76)
IHC 2+ or ISH-positive	29 (23)	15 (24)
Primary site — no. (%)		
Stomach	108 (86)	55 (89)
Gastroesophageal junction	17 (14)	7 (11)
Sum of diameters of measurable tumors — no. (%) <sup>¶</sup>		
<5 cm	63 (50)	26 (42)
≥5 cm to <10 cm	34 (27)	22 (35)
≥10 cm	22 (18)	8 (13)
Missing data	6 (5)	6 (10)
No. of previous systemic therapies for advanced or metastatic disease — no. (%) <sup>  </sup>		
2	66 (53)	38 (61)
3	34 (27)	18 (29)
≥4	25 (20)	6 (10)
Previous treatment — no. (%)		
Therapy containing trastuzumab	125 (100)	62 (100)
Therapy containing taxane	105 (84)	55 (89)
Therapy containing ramucirumab	94 (75)	41 (66)
Irinotecan or other topoisomerase I inhibitor	8 (6)	5 (8)
Immune checkpoint inhibitor	44 (35)	17 (27)

<sup>a</sup> Shown are data for all treated patients. In the physician's choice group, 55 patients received irinotecan and 7 received paclitaxel. Percentages may not total 100 because of rounding.

<sup>†</sup> Shown is the median age at the time that informed consent was provided.

<sup>‡</sup> Performance-status scores on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

<sup>§</sup> HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) expression was centrally confirmed prospectively by analysis of the most recent archival tissue according to the guidelines from the American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists.<sup>23</sup> According to these guidelines, HER2 positivity was defined as a HER2 immunohistochemical (IHC) analysis of a score of 3+ (positive) or a score of 2+ (borderline) and positive results on in situ hybridization (ISH).

<sup>¶</sup> Data were based on independent central review at baseline (the last nonmissing value obtained before the first dose of trial drug). Patients with missing data had measurable disease according to the investigator's assessment but had no measurable lesions according to independent central review.

<sup>||</sup> The previous therapies were intended to treat locally advanced or metastatic disease or were intended as neoadjuvant or adjuvant therapy if progressive disease occurred within 6 months since the end of the therapy.

TAS-102 (TAGS studie)

	Trifluridine/tipiracil group (n=337)	Placebo group (n=170)
<b>Age, years</b>		
Median (IQR)	64 (56-70)	63 (56-69)
<65	183 (54%)	96 (56%)
≥65	154 (46%)	74 (44%)
<b>Sex</b>		
Male	252 (75%)	117 (69%)
Female	85 (25%)	53 (31%)
<b>Ethnicity</b>		
White	244 (72%)	113 (66%)
Asian	51 (15%)	29 (17%)
Other	4 (1%)	4 (2%)
Not available	38 (11%)	24 (14%)
<b>Region</b>		
USA	21 (6%)	5 (3%)
Europe	270 (80%)	138 (81%)
Japan	46 (14%)	27 (16%)
<b>ECOG performance status</b>		
0	123 (36%)	68 (40%)
1	214 (64%)	102 (60%)
<b>Primary site</b>		
Gastric	239 (71%)	121 (71%)
Gastroesophageal junction	98 (29%)	47 (28%)
Both	0	2 (1%)
<b>Measurable disease</b>		
	306 (91%)	150 (88%)
<b>Histology</b>		
Diffuse	53 (16%)	21 (12%)
Intestinal	103 (31%)	52 (31%)
Mixed	14 (4%)	8 (5%)
Unknown	132 (39%)	69 (41%)
Not available	35 (10%)	20 (12%)

(Table 1 continues in next column)

	Trifluridine/tipiracil group (n=337)	Placebo group (n=170)
(Continued from previous column)		
<b>HER2 status</b>		
Positive	67 (20%)	27 (16%)
Negative	207 (61%)	106 (62%)
Not assessed or unknown	63 (19%)	37 (22%)
<b>Number of metastatic sites</b>		
1-2	155 (46%)	72 (42%)
≥3	182 (54%)	98 (58%)
<b>Peritoneal metastases</b>		
	87 (26%)	53 (31%)
<b>Previous gastrectomy</b>		
	147 (44%)	74 (44%)
<b>Number of previous chemotherapy regimens</b>		
2	126 (37%)	64 (38%)
3	134 (40%)	60 (35%)
≥4	77 (23%)	46 (27%)
<b>Previous systemic anticancer agents</b>		
Platinum	337 (100%)	170 (100%)
Fluoropyrimidine	336 (>99%*)	170 (100%)
Taxane†	311 (92%)	148 (87%)
Irinotecan†	183 (54%)	98 (58%)
Ramucirumab	114 (34%)	55 (32%)
Anti-HER2 therapy	60 (18%)	24 (14%)
Immunotherapy (anti-PD-1 or anti-PD-L1)	25 (7%)	7 (4%)
Other	77 (23%)	41 (24%)

Data are n (%), unless otherwise specified. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. \*One patient did not receive a fluoropyrimidine. †All patients received irinotecan or taxane or both.

**Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat population**

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Gastric01	+	+	-	-	+	+	+
	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 (irinotecan of paclitaxel) bij gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang: GRADE evidence profiel.

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

**Overleving (gemeten als OS) bij DCO1. Klinische relevantiegrens: mediane OS winst van  $\geq 12$  weken en HR  $< 0,7$ .**

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig <sup>a</sup>	nvt	ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	62/125 (49,6%) mOS: 12,5 maand	39/62 (62,9%) mOS: 8,4 maand	<b>HR 0,59</b> (95%BI: 0,39 tot 0,88) mOS winst: 17,8 weken	<b>186 minder per 1.000</b> (308 minder tot 47 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	---------------------------	-----	----------------------	----------------------	---------------	-----------------------------------	---------------------------------	---	---	--------------	----------

**Kwaliteit van leven**

Er kan geen GRADE conclusie worden getrokken door het ontbreken van gepubliceerde gegevens

**Ernstige ongunstige effecten. Klinische relevantiegrens: default grenswaarden RR van 0,75 of 1,25**

1	gerandomiseerde trial	ernstig <sup>d</sup>	nvt	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	55/125 (21,6%)	15/62 (8,1%)	<b>RR 1,82</b> (1,12 tot 2,95)	<b>198 meer per 1.000</b> (29 meer tot 472 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	----------------------	-----	---------------------------	----------------------	---------------	----------------	--------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

**Stakers door ongunstige effecten. Klinische relevantiegrens: default grenswaarden RR van 0,75 of 1,25**

1	gerandomiseerde trial	ernstig <sup>d</sup>	nvt	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	19/125 (15,2%)	4/62 (6,5%)	<b>RR 2,36</b> (0,84 tot 6,63)	<b>88 meer per 1.000</b> (10 minder tot 363 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	----------------------	-----	---------------------------	----------------------	---------------	----------------	-------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

a: het open-label design van de Gastric01 studie heeft geen invloed op de overleving. Er is niet afgewaardeerd voor risk of bias

b: er zijn meerdere factoren geïdentificeerd die de representativiteit van de Gastric01 studie voor de Nederlandse praktijk kunnen verlagen: zo is deze studie uitgevoerd in uitsluitend Japanse en Koreaanse patiënten met mogelijke verschillen in klinische praktijk t.o.v. Nederland, is de dosering irinotecan anders dan de in Nederland gebruikte doseringsschema's, is de verdeling van de locatie van het adenocarcinoom (maag- of gastro-oesofageale overgang) anders dan in Nederland en maakt de in Nederland gebruikelijke behandeling TAS-102 geen onderdeel uit van de chemotherapie arm. Het Zorginstituut verwacht niet dat door deze factoren op zich het relatieve OS-effect significant anders zal zijn wanneer deze studie was uitgevoerd in Nederland, echter is niet uit te sluiten dat het relatieve OS-effect in de Gastric-01 studie door deze factoren tezamen een overschatting is van het behandelings-effect van trastuzumab-deruxtecan in de Nederlandse praktijk. Voor deze onzekerheid is afgewaardeerd.

c: het 95%BI doorkruist de klinische relevantiegrens

d: door het open-label design van de Gastric01 studie was voor zowel patiënten als behandelaars bekend wie met interventie of controle behandeld werd (performance bias), ook werden ongunstige effecten door de behandelaren geregistreerd (detection bias).

e: er zijn aanwijzingen dat trastuzumab-deruxtecan specifiek in Aziatische patiënten meer hematologische toxiciteit veroorzaakt dan in Westerse patiënten. Gezien deze onzekerheid in het nadeel van de interventie is, is er niet afgewaardeerd voor indirectheid.

# Literatuur

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken - trastuzumab deruxtecan (Enhertu®). 2022.
2. European Medicines Agency. EPAR trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) HER2+ Gastric or GEJ adenocarcinoma. 2022.
3. Stichting kanker.nl (2025). Maagkanker. from <https://www.kanker.nl/maagkanker>.
4. Pape M, Vissers PAJ, Dijksterhuis WPM, et al. Comparing treatment and outcomes in advanced esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinomas: a population-based study. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231162576.
5. NKR (2024). NKR cijfers maag- en cardiakanker. from <https://nkr-cijfers.iknl.nl/>.
6. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23: 579-90.
7. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 476-84.
8. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 2656-62.
9. Pan M, Dang A, Huang T, et al. Association of HER2 amplification or overexpression with overall survival in advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. *BJC Rep* 2025; 3: 31.
10. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Maagcarcinoom. 2021.
11. CieBOM. Trastuzumab-deruxtecan bij het gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. 2024.
12. CieBOM. Trifluridine/tipiracil (TAS-102) als derdelijns behandeling bij gemetastaseerd maagcarcinoom. 2019.
13. Zorginstituut Nederland (2010). Trastuzumab (Herceptin®) bij HER2-positief gemetastaseerd maagcarcinoom. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2010/12/20/trastuzumab-herceptin-bij-her2-positief-gemetastaseerd-maagcarcinoom>.
14. CieBOM. Nivolumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd HER2negatief adenocarcinoom van de maag, gastrooesofageale overgang of oesofagus. 2022.
15. Zorginstituut Nederland (2015). Ramucirumab (Cyramza®) in combinatie met paclitaxel als tweedelijns behandeling bij de behandeling van gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2015/12/14/standpunt-ramucirumab-cyramza>.
16. CieBOM. Trastuzumab-deruxtecan als tweedelijnsbehandeling bij het gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. 2026.
17. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437-48.
18. CieBOM (2023). PASKWIL criteria 2023: palliatieve behandeling. from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
19. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
20. Garland SN, Pelletier G, Lawe A, et al. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. *Cancer* 2011; 117: 1302-12.
21. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2419-30.
22. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018; 29: 2052-60.
23. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1513-8.
24. Tabernero J, Alsina M, Shitara K, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *Gastric Cancer* 2020; 23: 689-98.

25. Shitara K, Van Cutsem E, Gumus M, et al. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2025; 393: 336-48.
26. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken irinotecan AmaroX. from [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h128815\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h128815_smpc.pdf).
27. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-71.
28. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1448-54.
29. Zhang C, Xiang Y, Wang J, et al. Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1118820.



# Budgetimpactanalyse van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang in de derde behandellijn na minimaal 2 lijnen systemische therapie

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van  
specialistische geneesmiddelen

# Colofon

Zaaknummer	2025002495
Contactpersoon	Mevr. Dr. J.M. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Fabrikant	Daiichi Sankyo

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>5</b>
2.1	Aantal patiënten	5
2.1.1	Incidentie en prevalentie	5
2.1.2	Schatting aantal patiënten op basis van declaratiedata	5
2.1.3	Off-label gebruik en indicatieuitbreidingen	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.3.1	Trastuzumab-deruxtecan	7
2.3.2	Trifluridine/tipiracil (TAS-102)	7
2.3.3	Irinotecan	7
2.4	Aannames	8
<b>3</b>	<b>Budgetimpact</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>Bijlage</b>	<b>12</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) in het verzekerde pakket voor patiënten met HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang na minimaal 2 eerdere lijnen systemische therapie. 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 geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

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

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Trastuzumab-deruxtecan is reeds geregistreerd binnen de volgende indicatiegebieden: HER2-positieve borstkanker, HER2-low borstkanker, HER2-ultralow borstkanker, niet-kleincellig longcarcinoom, adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang (hierna: GEJ).<sup>1</sup> De geregistreerde indicatie voor adenocarcinoom van de maag of GEJ overgang luidt als volgt: trastuzumab-deruxtecan als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ die voorafgaand een behandelingschema op basis van trastuzumab hebben gekregen.<sup>1</sup>

De registratiehouder vraagt in het voorliggende dossier vergoeding aan voor patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ die zijn voorbehandeld met minimaal 2 behandelingslijnen bestaande uit ten minste een fluoropyrimidine, een platinumderivaat en trastuzumab.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met HER2-overexpressie en het ontbreken van contra-indicaties dienen in de eerste lijn bij gevorderd carcinoom van de maag of gastro-oesophageale overgang een combinatie van trastuzumab en fluoropyrimidines en platinum te krijgen.<sup>2</sup>

In de tweede lijn wordt, ongeacht de HER2-status, paclitaxel in combinatie met ramucirumab aanbevolen voor patiënten die in goede conditie verkeren.<sup>2</sup> In de richtlijn wordt geen derdelijnsbehandeling beschreven. Volgens het CiebOM-advies zouden trifluridine/tipiracil (TAS-102), irinotecan, paclitaxel en docetaxel mogelijke derdelijnsbehandelingen zijn.<sup>3</sup> De registratiehouder heeft verschillende artsen gevraagd welke behandelingen in de Nederlandse praktijk worden ingezet in de derde lijn. Zij hebben aangegeven dat dit TAS-102 en irinotecan zijn.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

#### 2.1.1 Incidentie en prevalentie

De incidentie van maagkanker heeft de afgelopen decennia in Nederland een dalende trend laten zien. De incidentie van cardiakanker (kanker in de overgang van de slokdarm en de maag) is daarentegen lange tijd stabiel gebleven en laat sinds 2016 een stijgende trend zien.<sup>4</sup> In **tabel 1** zijn de incidentiecijfers van de meest recente 5 jaren weergegeven. Wanneer beide soorten kankers bij elkaar opgeteld worden, laat de totale incidentie geen dalende of stijgende trend zien. Om deze reden wordt in deze BIA gerekend met een gelijkblijvende incidentie. Gezien de palliatieve setting en de relatief korte overleving, wordt aangenomen dat er nagenoeg geen prevalentie patiënten zijn die gebruik zullen gaan maken van trastuzumab-deruxtecan in de derde lijn. In deze BIA wordt daarom alleen gerekend met incidentie patiënten.

**Tabel 1: incidentie van cardiakanker en maagkanker in 2020-2024**

	2020	2021	2022	2023	2024
Cardiakanker	567	624	626	630	737
Maagkanker	1064	1114	988	1004	835
Totaal	1631	1738	1614	1634	1572

Bron: NKR-cijfers<sup>4</sup>

#### 2.1.2 Schatting aantal patiënten op basis van declaratiedata

Om in te kunnen schatten hoeveel patiënten er in de derde lijn met HER2-positieve adenocarcinoom van de maag of GEJ per jaar zijn, wordt gebruik gemaakt van niet-openbare declaratiedata. Uit deze declaratiedata is het aantal gebruikers per jaar van irinotecan en TAS-102 te achterhalen. Deze gegevens zijn weergegeven in **tabel 2**.

**Tabel 2: Aantal gebruikers per jaar met gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang**

	2020	2021	2022	2023	2024
Aantal gebruikers van TAS-102	49	57	70	47	59
Aantal gebruikers van irinotecan	17	14	19	27	22
Totaal	66	71	89	74	81

Bron: Vektis data, verkregen via de GIPdatabank

Gemiddelde:  $(66+71+89+74+81)/5 = 76,2$

Procentuele bandbreedte:  $66/76,2 = 87\%$  en  $89/76,2 = 117\%$

Aangezien er geen duidelijke stijgende of dalende trend is te zien in het aantal gebruikers van TAS-102 en irinotecan, wordt in deze BIA het gemiddelde van 76,2 patiënten per jaar aangenomen. Hiervan gebruiken gemiddeld 56,4 (74%) patiënten TAS-102 en 19,8 (26%) patiënten irinotecan. Dit betreft echter patiënten met zowel HER2-negatieve als HER2-positieve adenocarcinomen van de maag of GEJ. Het Zorginstituut neemt op basis van een studie van Dijksterhuis et al aan dat bij 20% van de patiënten die TAS-102 of irinotecan krijgen, er sprake is van HER2-positieve kanker.<sup>5</sup>

Het is mogelijk dat er in de declaratiedata dubbeltellingen zitten, doordat patiënten een behandeling in het ene kalenderjaar starten en in het volgende kalenderjaar stoppen. Gezien

de relatief korte behandelduur, zal dit waarschijnlijk niet heel veel voorkomen. Ook is het mogelijk dat patiënten achtereenvolgend TAS-102 en irinotecan krijgen. Deze patiënten worden dan dubbel meegerekend. Ook dit komt waarschijnlijk relatief weinig voor. Het is lastig in de schatten hoe groot het risico op dubbeltellingen precies is. Het Zorginstituut doet een correctie van 20% om rekening te houden met mogelijke dubbeltellingen. Dit percentage is gebaseerd op een gemiddelde schatting van drie klinische experts dat ongeveer 20% van de patiënten na de derde behandellijn nog een vervolgbehandeling krijgt. Hiermee komt het totaal aantal patiënten met HER2-positieve adenocarcinoom van de maag of GEJ per dat in aanmerking komt voor trastuzumab-deruxtecan per jaar uit op 12,2 patiënten. Het is echter mogelijk dat er met de komst van deze behandelingen meer patiënten een derdelijnsbehandeling zullen starten dan voorheen. Het is echter lastig in te schatten of en in welke mate dit daadwerkelijk het geval zal zijn. In de berekeningen wordt hier daarom geen rekening mee gehouden.

Er wordt een zeer hoge marktpenetratie verwacht, namelijk 95%. Daarmee zullen er afgerond ieder jaar 12 patiënten gebruik gaan maken van trastuzumab-deruxtecan. Gezien de kleine aantallen en de fluctuaties die in **tabel 2** zijn weergegeven, kunnen de precieze aantallen per jaar net wat hoger of lager liggen dan het berekende gemiddelde van 12 patiënten. Wanneer de procentuele bandbreedte (87% en 117%) uit tabel 2 wordt toegepast op het berekende gemiddelde aantal patiënten dat trastuzumab-deruxtecan per jaar zal gebruiken, dan komt de range van het aantal patiënten dat per jaar gebruik gaat maken van trastuzumab-deruxtecan uit op 10 (12\*87%) tot 14 (12\*117%) patiënten. Dit is in lijn met wat de beroepsgroep heeft ingeschat, namelijk 10-20 patiënten per jaar.

**Tabel 3: Aantal patiënten dat gebruik zal maken van trastuzumab-deruxtecan**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal patiënten in de derde lijn	76,2	76,2	76,2
Waarvan HER2-positief (20%)	15,2	15,2	15,2
Waarvan dubbeltelling (20%)	3,0	3,0	3,0
Totaal aantal patiënten met HER2-positieve adenocarcinoom van de maag of GEJ die een derdelijnsbehandeling starten	12,2	12,2	12,2
Marktpenetratie	95%	95%	95%
Aantal patiënten dat trastuzumab-deruxtecan zal gaan gebruiken	12	12	12

In de berekeningen wordt tussentijds niet afgerond. Enkel het eindgetal wordt afgerond op 0 decimalen.

### 2.1.3 Off-label gebruik en indicatieuitbreidingen

Trastuzumab-deruxtecan is geregistreerd voor inzet in zowel de tweede als derde lijn. Voor de tweede lijn heeft de registratiehouder tot op heden (nog) geen vergoedingsverzoek ingediend.

Ook voert de registratiehouder nog een studie uit met inzet van trastuzumab-deruxtecan in de eerste behandellijn.<sup>6</sup>

Uit een Nederlandse studie blijkt dat er niet alleen patiënten met HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ met trastuzumab worden behandeld, maar ook patiënten met dit type tumor in de oesofagus. {Dijksterhuis, 2020 #783} Er bestaat een risico dat trastuzumab-deruxtecan ook voorgeschreven gaat worden bij oesofaguscarcinomen. Hierbij moet worden opgemerkt dat het Zorginstituut alleen SWP heeft geconcludeerd voor patiënten met HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ, in lijn met de geregistreerde indicatie.

## 2.2 Substitutie

Trastuzumab-deruxtecan zal grotendeels TAS-102 en irinotecan substitueren in de derde behandelingslijn. Het Zorginstituut sluit echter niet uit dat patiënten een van deze behandelingen alsnog in een mogelijke vierde lijn zal krijgen. De berekeningen in deze BIA beperken zich tot de derde behandelingslijn.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Aangezien de benodigde hoeveelheden mg van de behandelingen afhankelijk is van het lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak moeten er hieromtrent aannames worden gedaan. Er zijn geen recente gegevens beschikbaar van het gewicht en de lengte van Nederlandse patiënten. Daarom heeft het Zorginstituut gebruik gemaakt van gegevens van het CBS.<sup>7</sup> Zie **tabel B1** in de bijlage voor de gegevens en berekeningen. Er wordt uitgegaan van een gemiddelde lengte van 174,7 cm en een gemiddeld gewicht van 81,2 kg. Het lichaamsoppervlak komt daarmee uit op 1,98 m<sup>2</sup>.

### 2.3.1 Trastuzumab-deruxtecan

De aanbevolen dosering van trastuzumab-deruxtecan is 6,4 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal om de drie weken, intraveneus. De behandeling dient te worden gestaakt bij ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.<sup>1</sup> De AIP bedraagt €1.242,99 per flacon van 100 mg.<sup>8</sup> Met een gemiddeld lichaamsgewicht van 81,2 kg, is er 519,5 mg nodig per toediening, waarvoor 6 flacons gebruikt worden.

Gebaseerd op de gemiddelde *time to treatment discontinuation* (TTD) uit de farmaco-economische analyse komt de behandelduur gemiddeld neer op 6,68 maanden. Dat staat gelijk aan 9,68 cycli van 21 dagen. De totale kosten per patiënt komen daarmee gemiddeld uit op €72.159 (9,68 cycli \* 6 flacons \* €1.242,99).

### 2.3.2 Trifluridine/tipiracil (TAS-102)

De aanbevolen dosering van TAS-102 is 35 mg/m<sup>2</sup> oraal, tweemaal daags op dag 1 tot 5 en dag 8 tot 12 van elke 28-daagse cyclus. De behandeling dient te worden gestaakt bij ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.<sup>9</sup> Het is beschikbaar in tabletten van 15 mg/6,14 mg met een AIP van €25,75 per tablet en in tabletten van 20 mg/8,19 mg met een AIP van €34,29 per tablet.<sup>8</sup> De aanbevolen dosering voor personen met een lichaamsoppervlak van 1,98 m<sup>2</sup> is 2 tabletten van 15 mg/6,14 mg en 2 tabletten van 20 mg/8,19 mg, tweemaal daags.<sup>9</sup> Gebaseerd op de gemiddelde *time to treatment discontinuation* (TTD) uit de farmaco-economische analyse komt de behandelduur gemiddeld neer op 3,77 maanden. Dat staat gelijk aan 4,1 cycli van 28 dagen. De totale kosten per patiënt komen daarmee gemiddeld uit op €9.835 (4,1 cycli \* 10 toedieningsdagen \* €240,15).

### 2.3.3 Irinotecan

De aanbevolen dosering van irinotecan monotherapie is 359 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, eens per drie weken intraveneus.<sup>10</sup> Met een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,98 m<sup>2</sup>, heeft een patiënt gemiddeld 695 mg nodig. Irinotecan is beschikbaar in verschillende hoeveelheden ml per flacon, waarbij er 20 mg/ml in zit. In deze BIA wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld één flacon van 25 ml en twee flacons van 5 ml nodig hebben. Dit komt uit op 700 mg. Irinotecan is reeds uit patent en er zijn meerdere generieken van beschikbaar. De laagste prijs van een flacon van 25 ml is €453,50, de laagste prijs van een flacon van 5 ml is €90,50.<sup>8</sup> Gebaseerd op de gemiddelde *time to treatment discontinuation* (TTD) uit de farmaco-economische analyse komt de behandelduur gemiddeld neer op 3,77 maanden. Dat staat gelijk aan 5,46 cycli van 21 dagen. De totale kosten per patiënt komen daarmee uit op €3.465 (5,46 toedieningen \* €634,50).

In **tabel 4** staat een overzicht van de kosten per patiënt weergegeven.

**Tabel 4: kosten per patiënt van de verschillende behandelingen**

Behandeling	Gemiddelde kosten per patiënt
Trastuzumab-deruxtecan	€72.159

Trifluridine/tipiracil (TAS-102)	€9.835
Irinotecan	€3.465

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten dat per jaar in aanmerking komt voor een derdelijnsbehandeling blijft gelijk over de tijd.
- In de derde lijn krijgen patiënten TAS-102 of irinotecan monotherapie. De verdeling hiervan is 74% TAS-102 en 26% irinotecan.
- Van de patiënten die TAS-102 of irinotecan krijgen, heeft 20% een HER2-positieve adenocarcinoom van de maag of GEJ.
- Er zitten dubbeltellingen in de declaratiedata voor 20% van de aantallen.
- Er zullen in de toekomst evenveel patiënten met deze indicatie een derdelijnsbehandeling starten als in de huidige praktijk. Het is echter onduidelijk of dit ook daadwerkelijk zo zal zijn: mogelijk neemt het aantal patiënten toe door beschikbaarheid van trastuzumab-deruxtecan.
- De marktpenetratie is zeer hoog, namelijk 95%.
- Voor het berekenen van het gewogen gemiddelde gewicht en lichaamsoppervlak wordt uitgegaan van gegevens van het CBS (van personen van 65-75 jaar oud)<sup>7</sup> en de man-vrouwverdeling op basis van een studie van Dijksterhuis et al.<sup>11</sup>
- De behandelduur van trastuzumab-deruxtecan komt uit op 6,68 maanden. De behandelduur van TAS-102 en irinotecan komt uit op 3,77 maanden.

## 3 Budgetimpact

In **tabel 5** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer trastuzumab-deruxtecan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ die zijn voorbehandeld met minimaal 2 behandellijnen. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen.

Het macrokostenbeslag van trastuzumab-deruxtecan bedraagt €865.902 per jaar. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €766.992 per jaar.

**Tabel 5: Budgetimpact**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	95%	95%	95%
Aantal patiënten	12	12	12
Kosten trastuzumab-deruxtecan	€865.902	€865.902	€865.902
Kosten TAS-102 (substitutie)	€88.516	€88.516	€88.516
Kosten irinotecan (substitutie)	€10.394	€10.394	€10.394
<b>Budgetimpact</b>	<b>€766.992</b>	<b>€766.992</b>	<b>€766.992</b>

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 12 patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ die zijn voorbehandeld met minimaal 2 behandellijnen gebruik gaan maken van trastuzumab-deruxtecan. De kosten per patiënt bedragen €72.159 (6,68 maanden). Er vindt substitutie plaats van TAS-102 en irinotecan, waarvan de kosten per patiënt respectievelijk €9.835 en €3.465 bedragen (behandelduur beide behandelingen 3,77 maanden).

Het macrokostenbeslag van trastuzumab-deruxtecan bedraagt €865.902 per jaar. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €766.992 per jaar.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten in de derde behandellijn. Daarnaast is het mogelijk dat de registratiehouder op korte termijn ook een vergoedingsaanvraag indient voor inzet van trastuzumab-deruxtecan in de tweede lijn. Indien trastuzumab-deruxtecan positief beoordeeld wordt voor de tweede lijn, dan zal inzet in de derde lijn mogelijk kunnen dalen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 april 2026.*

## 5 Referenties

1. EMA. SmPC Enhertu. 2025.
2. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn maagcarcinoom. Accessed 1 december 2025, <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/maagcarcinoom/startpagina - maagcarcinoom.html>
3. NVMO-commissie BOM. Trastuzumab-deruxtecan bij het gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. Medische Oncologie 2024.
4. Nederlandse Kankerregistratie (NKR) I. Verkregen via nkr-cijfers.iknl.nl, op 18 november 2025.
5. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Pape M, et al. Hospital volume and beyond first-line palliative systemic treatment in metastatic oesophagogastric adenocarcinoma: A population-based study. *Eur J Cancer*. Nov 2020;139:107-118. doi:10.1016/j.ejca.2020.08.010
6. Daiichi Sankyo. DESTINY-Gastric05 Phase 3 Trial of ENHERTU® Initiated in Patients with Previously Untreated HER2 Positive Advanced Gastric Cancer. Accessed 10 december 2025, <https://daiichisankyo.us/press-releases/-/article/destiny-gastric05-phase-3-trial-of-enhertu-initiated-in-patients-with-previously-untreated-her2-positive-advanced-gastric-cancer>
7. CBS. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. Accessed 27 november 2025, <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table>
8. Z-index. G-standaard april 2026.
9. EMA. SmPC Lonsurf. 2023.
10. EMA. SmPC Irinotecan HCl-trihydraat. 2024.
11. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer*. Jul 2020;23(4):579-590. doi:10.1007/s10120-020-01039-7

## 6 Bijlage

**Tabel B1: berekening van het gewogen gemiddelde gewicht en lichaamsoppervlak**

	Mannen	Vrouwen
Verdeling geslacht <sup>11</sup>	63%	37%
Gemiddeld gewicht (65-75 jaar) <sup>7</sup>	86,1	72,8
Gemiddelde lengte (65-75 jaar) <sup>7</sup>	179,5	166,5
Gewogen gemiddelde gewicht		81,2
Gewogen gemiddelde lengte		174,7
Gewogen gemiddelde lichaamsoppervlak	$\sqrt{81,2 * 174,7 / 3600} = 1,98$	



# Farmaco-economisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang na minimaal 2 lijnen systemische therapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 13 april 2026

# Colofon

Zaaknummer	2025002495 Mevr. Dr. J.M. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Daiichi Sankyo

# Inhoudsopgave

<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>Farmaco-economisch rapport</b>	<b>4</b>
<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	4
Referentiewaarde	4
Vergelijkende behandeling	5
Kosteneffectiviteitsanalyse	5
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder	5
Discussie	5
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse met aanpassingen van het Zorginstituut	6
Weging en oordeel van het Zorginstituut	6
Eindconclusie	6
<b>Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder</b>	<b>7</b>
<b>Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder</b>	<b>13</b>
<b>Referenties</b>	<b>16</b>

# Farmaco-economisch rapport

## Inleiding

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

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel hiervan 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. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. 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 wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit 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.

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bijv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (*major*) of minder belangrijk (*minor*) discussiepunt betreft.

## *Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie*

Trastuzumab-deruxtecan is reeds geregistreerd binnen de volgende indicatiegebieden: HER2-positieve borstkanker, HER2-low borstkanker, HER2-ultralow borstkanker, niet-kleincellig longcarcinoom, adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang (hierna: GEJ).<sup>[1]</sup>

De geregistreerde indicatie voor adenocarcinoom van de maag of GEJ overgang luidt als volgt: trastuzumab-deruxtecan als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ die voorafgaand een behandelingschema op basis van trastuzumab hebben gekregen.<sup>[1]</sup>

De registratiehouder vraagt in het voorliggende dossier vergoeding aan voor patiënten met gevorderd (d.w.z. lokaal gevorderd of gemetastaseerd) HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ die zijn voorbehandeld met minimaal 2 behandellijnen bestaande uit ten minste een fluoropyrimidine, een platinumderivaat en trastuzumab. Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan een therapeutische meerwaarde biedt bij deze indicatie (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

## *Referentiewaarde*

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde is het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij de voorliggende indicatie is een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY van toepassing.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ die zijn voorbehandeld met minimaal 2 behandelingslijnen bedraagt de *proportional shortfall* 0,95 en de *absolute shortfall* 13,67 QALY's.

### Vergelijkende behandeling

In de farmaco-economische analyse is trastuzumab-deruxtecan vergeleken met de chemotherapieën irinotecan en TAS-102. Beide behandelingen worden beschouwd als gebruikelijke behandeling van patiënten met HER2-positief adenocarcinoom van de maag of GEJ na minimaal twee lijnen systemische therapie in de Nederlandse praktijk.

### Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model* (PSM). De belangrijkste studie voor de input van het model is de DESTINY-Gastric01 (DG01) studie. De DG01-studie is een open-label gerandomiseerde fase 2 studie waarin de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan werd vergeleken met chemotherapie (89% irinotecan en 11% paclitaxel) bij patiënten die voorafgaand ten minste twee eerdere behandelingen hadden gehad waaronder trastuzumab.<sup>[2]</sup> De mediane follow-up van de studie bedroeg 12,3 maanden. De progressievrije overleving en de algehele overleving uit de klinische studie zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 5 jaar (levenslange tijdshorizon).

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

### Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Trastuzumab- deruxtecan	Chemotherapie	Incrementeel
Levensjaren	1,37	0,92	0,45
QALYs	1,07	0,71	0,36
Totale kosten	€124.822 (€103.614 - €153.841)	€50.179 (€34.629 - €75.526)	€74.643 (€59.577 - €90.507)
ICER (€ per QALY)	€206.212		
NMB	-€39.009	€6.676	-€45.685

QALY: quality-adjusted life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio, NMB: net monetary benefit

De winst in QALYs wordt met name gedreven door een winst in progressievrije levensjaren. De incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van trastuzumab-deruxtecan.

### Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiepunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven.

- De registratiehouder heeft relatief mature data gebruikt voor de analyse. Het Zorginstituut is hier positief over omdat de periode van de tijdshorizon waarover geëxtrapoleerd is, relatief beperkt is. Het grootste deel van de levenslange tijdshorizon bestaat dus uit empirische data.
- De utiliteiten zijn bepaald aan de hand van EQ-5D vragenlijsten die tijdens de klinische registratiestudie. Hierdoor zijn de utiliteiten bij deze specifieke patiëntengroep in de derde lijn gemeten en waren er beperkt aannames nodig m.b.t. deze parameters.

- De registratiehouder heeft een plausibele schatting van de progressievrije overleving gemaakt.
- De registratiehouder heeft ervoor gekozen om een gewogen gemiddelde van irinotecan en TAS-102 als vergelijkende arm te modelleren. Het Zorginstituut is echter van mening dat er losse vergelijkingen gemaakt moeten worden omdat beide behandelingen bij deze populatie ingezet kunnen worden en een vergelijkbare effectiviteit hebben. De registratiehouder heeft in de base case echter alsnog vastgehouden aan het gewogen gemiddelde maar heeft de losse vergelijkingen als scenarioanalyses toegevoegd. De scenarioanalyses laten zien dat de impact van de keuze van de registratiehouder relatief weinig impact heeft op de ICER. Om deze reden gaat het Zorginstituut in dit geval toch akkoord met het hanteren van het gewogen gemiddelde.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de registratiehouder de langetermijnoverleving heeft ingeschat. De registratiehouder kiest voor een extrapolatie waarbij patiënten nog relatief lang in leven blijven, terwijl klinische experts juist aangeven dat patiënten snel komen te overlijden en de extrapolaties met de kortste overleving dus het meest plausibel zijn. Het Zorginstituut heeft er daarom voor gekozen om dit aan te passen in het model, in lijn met een scenarioanalyse van de registratiehouder.

*Aanpassing Zorginstituut:* voor het extrapoleren van de algehele overleving heeft het Zorginstituut de onafhankelijk gefitte gamma distributie toegepast bij beide armen. De registratiehouder had hier de lognormal distributie toegepast.

#### *Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse met aanpassingen van het Zorginstituut*

	<b>Trastuzumab- deruxtecan</b>	<b>Chemotherapie</b>	<b>Incrementeel</b>
Levensjaren	1,25	0,87	0,38
QALYs	0,98	0,68	0,31
Totale kosten	€122.629	€49.307	€73.322
ICER (€ per QALY)	€239.946		
NMB	-€43.998	€4.878	-€48.876

QALY: quality-adjusted life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio, NMB: net monetary benefit

#### *Weging en oordeel van het Zorginstituut*

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse na aanpassing van het Zorginstituut van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De registratiehouder heeft relatief mature data verzameld waardoor er alleen voor een beperkt deel van de patiënten schattingen over de lange termijn overleving gedaan moeten worden. Het Zorginstituut is van mening deze schatting van de registratiehouder echter te optimistisch is, en dat er, in lijn met input van Nederlandse klinische experts, conservatieve keuzes gemaakt moeten worden. Aanpassing van deze langetermijnschatting resulteert in een kosteneffectiviteits-schatting waar het Zorginstituut voldoende vertrouwen in heeft. Scenarioanalyses laten verder zien dat de impact van andere onzekere en keuzes weinig impact op de ICER hebben.

#### *Eindconclusie*

De ICER die het Zorginstituut heeft berekend bedraagt €239.946 per gewonnen QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is trastuzumab-deruxtecan niet kosteneffectief ten opzichte van chemotherapie (irinotecan en TAS-102). Uitgaande van deze ICER, zou de prijs van trastuzumab-deruxtecan met tenminste 62% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 april 2026.*

# Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

## Methodiek

### 1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven. Hoewel trastuzumab-deruxtecan voor zowel de tweede als derde lijn geregistreerd is voor de behandeling van HER2-positief adenocarcinoom van de maag- of GEJ, vraagt de registratiehouder alleen vergoeding aan voor inzet in de derde lijn.

Tabel 1: PICOTS van de farmaco-economische analyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag- of gastro-oesofageale overgang (GEJ) die minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie hebben gekregen, waaronder een behandelingschema op basis van trastuzumab.
Interventie	Trastuzumab-deruxtecan
Vergelijkende behandeling	Chemotherapie*: <ul style="list-style-type: none"><li>- Irinotecan: 26%</li><li>- Trifluridine/tipiracil (TAS-102): 74%</li></ul>
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>- Progressievrije overleving (PFS)</li><li>- Algehele overleving (OS)</li><li>- Kwaliteit van leven</li><li>- Behandelduur</li><li>- Ongunstige effecten</li></ul>
Tijd	Levenslange tijdshorizon (5 jaar)
Setting	De behandelingen (trastuzumab-deruxtecan en chemotherapie) worden in de derde behandellijn ingezet als palliatieve behandeloptie. Trastuzumab-deruxtecan en irinotecan worden intraveneus toegediend in het ziekenhuis. TAS-102 kan de patiënt thuis, in de vorm van orale tabletten, innemen.

\*verdeling gebaseerd op declaratiedata (zie de budgetimpactanalyse voor meer informatie)

### 2. Modelstructuur

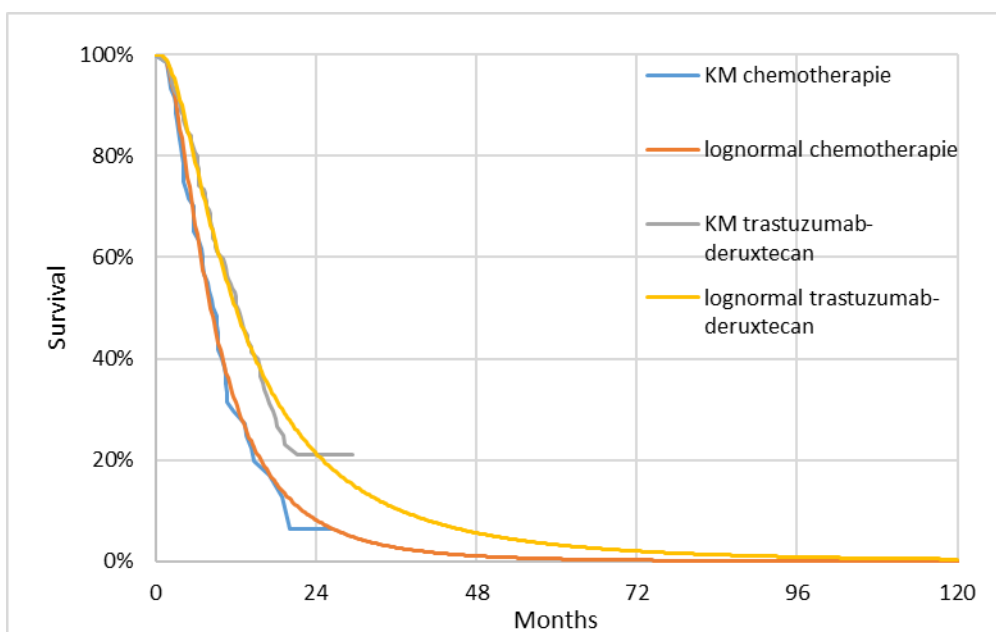
Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model* (PSM), bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: progressievrije ziekte, progressieve ziekte en dood. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur

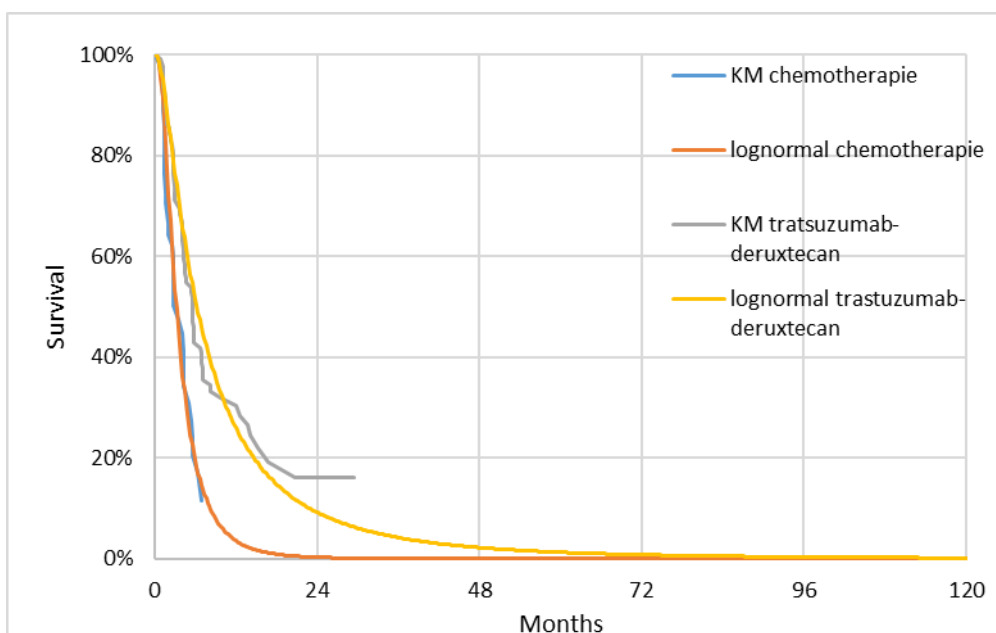
### 3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

De Kaplan-Meier data komen uit de DESTINY-Gastric01 (DG01) studie. De DG01-studie is een open-label gerandomiseerde fase 2 studie waarin de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan werd vergeleken met chemotherapie (89% irinotecan en 11% paclitaxel) bij patiënten die voorafgaand ten minste twee eerdere behandelingen hadden gehad waaronder trastuzumab.<sup>[2]</sup> Aangezien de follow-up van de DG01-studie niet voldoende was voor een levenslange tijdshorizon, zijn de Kaplan-Meier gegevens geëxtrapoleerd. De geëxtrapoleerde OS-curves zijn weergegeven in figuur 2; de geëxtrapoleerde PFS-gegevens zijn weergegeven in figuur 3.



Figuur 2: OS-curves van beide armen

KM= Kaplan-Meier curve



Figuur 3: PFS-curves van beide armen

KM= Kaplan-Meier curve

### 4. Utiliteiten

In de DG01-studie werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de EQ-5D-5L vragenlijst. Deze vragenlijst is afgenomen op dag 1, dag 15, vervolgens elke 6 weken en ten slotte ook is aan het einde van de behandeling. De scores zijn omgezet naar utiliteiten op basis

van de Nederlandse tarieven uit de studie van Versteegh et al.<sup>[3]</sup> De utiliteiten voor de verschillende meetmomenten werden berekend met behulp van *linear mixed models* (LMM's).

Tabel 2: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Gezondheidstoestand	Utiliteit (95% betrouwbaarheidsinterval)
Progressievrije ziekte	0,810 (0,793-0,827)
Progressieve ziekte	0,762 (0,726-0,798)

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. In de analyse heeft de registratiehouder alleen bijwerkingen met graad 3 of hoger meegenomen. De kansen op bijwerkingen bij trastuzumab-deruxtecan en irinotacan zijn gebaseerd op de DG01-studie.<sup>[2]</sup> De kansen op bijwerkingen bij TAS-102 zijn gebaseerd op de TAGS studie naar de effectiviteit daarvan.<sup>[4]</sup> De duur van de bijwerkingen en de hoogte van de disutiliteiten zijn met name gebaseerd op een eerdere vergoedingsaanvraag voor trastuzumab-deruxtecan voor HER2-positieve borstkanker.<sup>[5]</sup>

### 5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. De kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief, wat betekent dat naast geneesmiddelkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen.

### 6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied. De inputgegevens aangaande de langetermijnoverleving (PFS en OS), vervolgbehandelingen, mantelzorguren en productiviteitsverliezen zijn uitgevraagd bij drie klinische experts. Op basis van hun antwoorden is het gemiddelde berekend. De modelstructuur en inputgegevens aangaande de geëxtrapoleerde overleving (PFS en OS), de utiliteiten en de hoeveelheid zorggebruik zijn bij hen gevalideerd. Ook zijn de modelstructuur en de extrapolaties aan twee gezondheidseconomische experts voorgelegd. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn. De modeluitkomsten zijn niet besproken met klinisch experts. Wel heeft de registratiehouder gepoogd de modeluitkomsten te vergelijken met twee gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyses.<sup>[6] [7]</sup>

### 7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenarioanalyses en 'value of information analyses (VOI)' uitgevoerd volgens de richtlijn voor economische evaluaties. Daarnaast zijn verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses van de registratiehouder relevant:

- Scenario's waarin alternatieve distributies voor de extrapolatie van de PFS- en OS-gegevens worden gebruikt;
- Scenario's waarin de aannames omtrent vervolgbehandelingen zijn aangepast

## Resultaten

### 1. Base case analyse

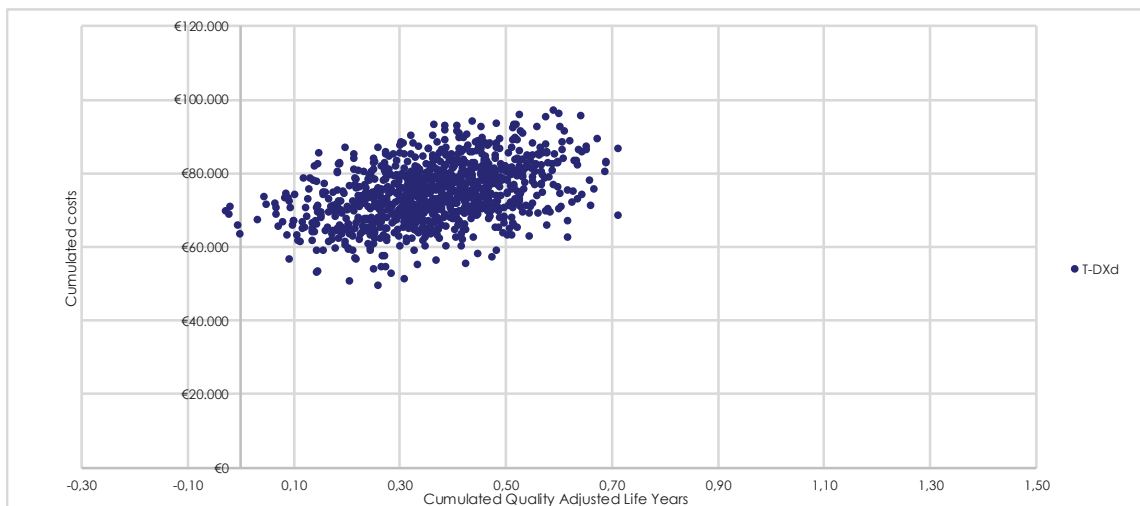
De totale effecten, kosten, ICER en NMBs zijn weergegeven in tabel 3. De probabilistische ICER van trastuzumab-deruxtecan in vergelijking met chemotherapie bedraagt €206.212 per gewonnen QALY. De kans dat trastuzumab-deruxtecan kosteneffectief is in vergelijking met chemotherapie bij een referentiewaarde van €80.000 is 0%.

Tabel 3: Incrementele effecten en kosten van behandeling met trastuzumab-deruxtecan versus chemotherapie (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten)

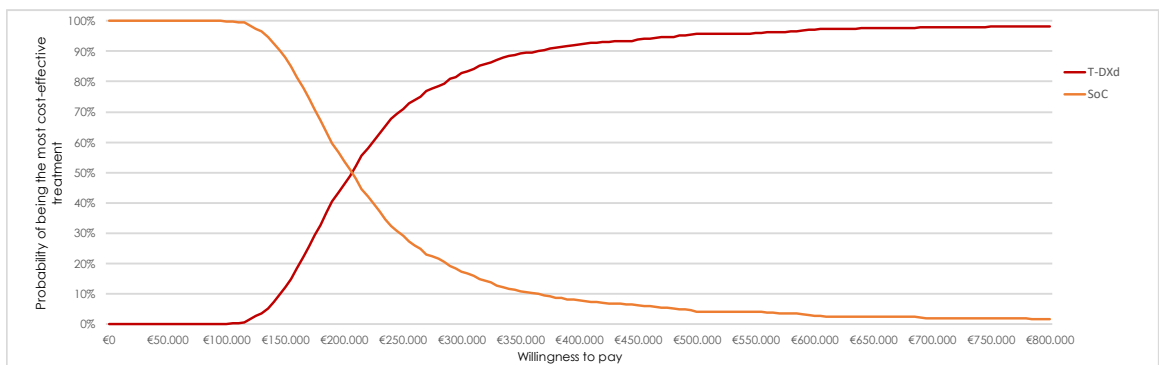
	Trastuzumab- deruxtecan	Chemotherapie	Incrementeel
<b>Effecten</b>			
QALYs	1,07 (0,90-1,25)	0,71 (0,55-0,91)	0,36 (0,11-0,61)
Levensjaren	1,37 (1,13-1,61)	0,92 (0,70-1,17)	0,45 (0,11-0,79)
<b>Kosten</b>			
Geneesmiddelenkosten 3L	€73.170 (€60.253 - €86.177)	€7.822 (€6.519 - €8.812)	€65.348
Toedieningskosten 3L	€2.137 (€1.396 - €3.161)	€269 (€175 - €395)	€1.868
Geneesmiddelenkosten vervolg	€4.115 (€2.170 - €6.186)	€7.049 (€3.529 - €10.289)	-€2.934
Toedieningskosten vervolg	€337 (€173 - €548)	€482 (€272 - €740)	-€144
Ziektemanagement	€2.534 (€1.741 - €3.486)	€846 (€389 - €1.495)	€1.688
Ondersteunende behandeling*	€5.085 (€3.054 - €7.801)	€2.296 (€1.246 - €3.922)	€2.789
Behandeling van bijwerkingen	€3.260 (€2.502 - €4.218)	€1.431 (€1.098 - €1.892)	€1.829
Terminale zorg	€4.878 (€3.187 - €6.954)	€5.070 (€3.290 - €7.311)	-€192
Productiviteitsverliezen	€8.239 (€0 - €30.155)	€8.491 (€0 - €30.877)	-€252
Mantelzorgkosten	€15.323 (€8.067 - €24.826)	€12.029 (€6.104 - €19.668)	€3.293
Reiskosten	€498 (€279 - €806)	€316 (€177 - €518)	€182
Indirect medische kosten	€5.246 (€4.713 - €5.799)	€4.077 (€3.499 - €4.732)	€1.169
Totale kosten	€124.822 (€103.614 - €153.841)	€50.179 (€34.629 - €75.526)	€74.643 (€59.577 - €90.507)
<b>Incrementele kosten per gewonnen QALY</b>	<b>€206.212</b>		
<b>Net monetary benefit</b>	<b>-€39.009</b>	<b>€6.676</b>	<b>-€45.685</b>

\*Bestaat uit pijnbestrijding, bloedtransfusies en bestraling

In figuur 3 en 4 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.



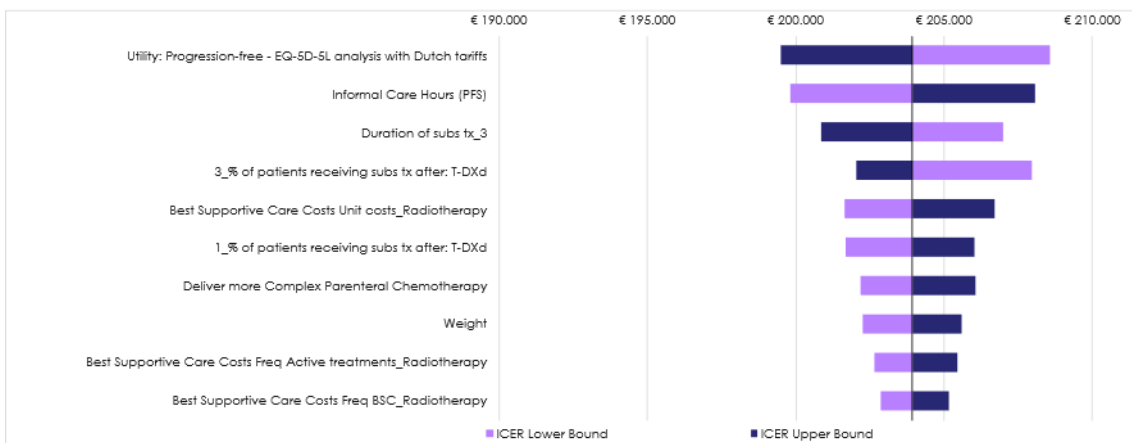
Figuur 3: CE-plane van de probabilistische analyse



Figuur 4: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

## 2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 5 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De utiliteit bij progressievrije ziekte en de mantelzorguren hebben de grootste invloed op de ICER.



Figuur 5: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

## 3. Scenarioanalyses

Het Zorginstituut acht de volgende aangeleverde scenarioanalyses relevant:

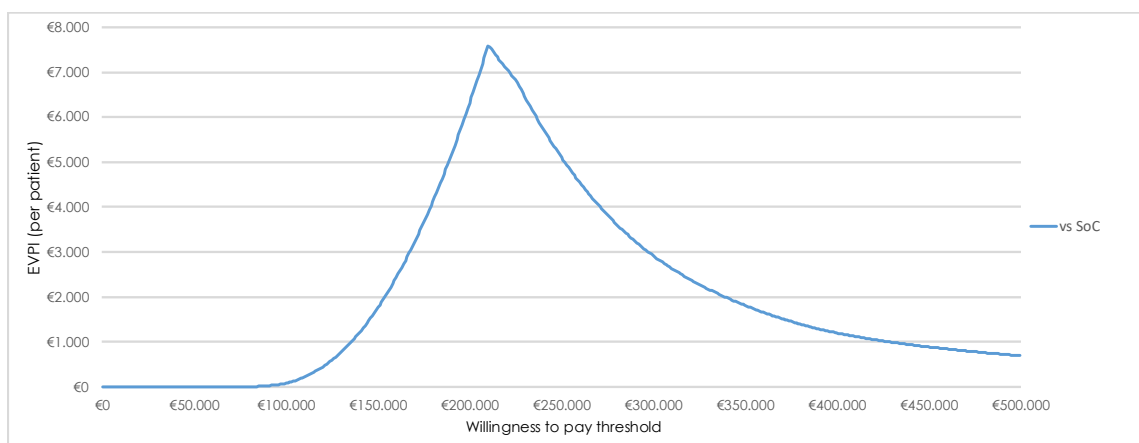
- Wanneer er losse vergelijkingen worden gemaakt trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van enkel irinotecan en enkel TAS-102, bedraagt de ICER respectievelijk €215.833 (+4,7% t.o.v. base case) en €204.523 (-0,8% t.o.v. base case). De keuze om als

vergelijking een gewogen gemiddelde van de vergelijkende behandelingen of losse vergelijkingen te hanteren, heeft dus relatief weinig impact op de ICER.

- Toepassing van de onafhankelijk gefitte gamma distributie voor de extrapolatie van de OS in beide armen. Het Zorginstituut is van mening dat deze distributie het meest plausibel is. Hierbij is de ICER €236.704 (+14,8% t.o.v. base case analyse).
- In de base case wordt aangenomen dat 58% van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm een vervolgbehandeling krijgt en 81% van de patiënten in de chemotherapie arm. Wanneer wordt aangenomen dat 36,7% van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm een vervolgbehandeling krijgt en 20% in de vergelijkende arm, bedraagt de ICER €215.490 (+4,5% t.o.v. base case analyse). Het Zorginstituut heeft tevens een scenario toegevoegd om de impact van verwijderen van de kosten van vervolgbehandelingen in het model te onderzoeken. De ICER van dat scenario bedraagt €214.717 (+4,1% t.o.v. base case analyse).
- Het scenario waarbij de mantelzorgkosten zijn verwijderd laat een ICER van €193.063 zien (-6,11% t.o.v. base case analyse). De aannames omtrent de mantelzorgkosten zijn onzeker maar dit scenario laat zien dat de impact op de ICER relatief beperkt is.

#### 4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt en de populatie-EVPI bedragen allebei €0 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat er geen beslonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) is bij de huidige ICER. In figuur 6 is de EVPI per patiënt weergegeven als functie van prijskortingen van de referentiewaarde (€0 t/m €500.000).



Figuur 6: EVPI (per patiënt) als functie van de referentiewaarde

## Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

### 1. PICOTS

#### Minor

- In de DG01-studie zijn patiënten in de controle-arm voornamelijk met irinotecan behandeld en niet met TAS-102. In de Nederlandse praktijk wordt echter ook TAS-102 ingezet. De registratiehouder neemt aan dat de effectiviteit van irinotecan en TAS-102 vergelijkbaar is. Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar waarmee deze aanname onderbouwd kon worden. De aanname is daarom gebaseerd op naïeve vergelijkingen en input van klinische experts. Het Zorginstituut gaat mee in deze aanname. Zie ook paragraaf 3.3.2 van het farmacotherapeutisch rapport. Omdat het lastig is deze onzekerheid te kwantificeren en op te nemen in de onzekerheidsanalyses, gaat het Zorginstituut ermee akkoord dat het effect daarvan op de kosteneffectiviteit niet in kaart gebracht is.
- De registratiehouder heeft ervoor gekozen om een gewogen gemiddelde van de vergelijkende behandelingen te modelleren in plaats van losse vergelijkingen. De registratiehouder ziet het gewogen gemiddelde van de twee middelen namelijk als de standaard/gebruikelijke interventie in Nederland. Het Zorginstituut is van mening dat beide behandelingen bij deze populatie ingezet kunnen worden en een vergelijkbare effectiviteit hebben en dat er daarom losse vergelijkingen gemaakt moeten worden. In dit kader heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om de vergelijking van trastuzumab-deruxtecan met irinotecan te hanteren voor de base case analyse. Dit is namelijk de behandeling met de laagste prijs en tevens de vergelijkende behandeling in de DG01-studie. De registratiehouder heeft aangegeven het hier niet mee eens te zijn en heeft daarom vastgehouden aan het gewogen gemiddelde in de base case. Wel heeft de registratiehouder de losse vergelijkingen als scenarioanalyses toegevoegd aan het dossier. Aangezien de scenario's laten zien dat de impact op de ICER relatief beperkt is, gaat het Zorginstituut alsnog akkoord met de toepassing van het gewogen gemiddelde van de twee vergelijkende behandelingen in de base case.

### 2. Modelstructuur

N.v.t.

### 3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

#### Major

- Bij het extrapoleren van de OS had de registratiehouder initieel gebruik gemaakt van een afhankelijk gefitte gamma distributie. Het Zorginstituut merkte op dat daarmee gedurende de eerste 15,5 maanden een overschatting van de OS van trastuzumab-deruxtecan werd gemaakt. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de *proportional hazards* assumptie los te laten en wederom de gamma distributie toe te passen omdat deze distributie goed fit en aansluit op de input van klinische experts. Klinische experts hebben namelijk aangegeven een relatief korte staart voor de OS passend te vinden. De registratiehouder heeft er echter voor gekozen om de onafhankelijk gefitte lognormal distributie toe te passen. Deze distributie laat een iets langere staart zien, heeft een vergelijkbare AIC en een lagere BIC dan de gamma distributie. Toepassing van de lognormal distributie resulteert tevens in een gunstiger ICER. Het Zorginstituut gaat niet akkoord met deze aanpassing. Het is onzeker welke distributie de OS in de toekomst het beste schat en daarom is het Zorginstituut van mening dat hier een conservatieve keuze gemaakt moet worden, in lijn met de inschatting van de klinische experts. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om in de base case analyse de onafhankelijke gefitte gamma distributie toe te passen. De ICER bedraagt dan **€239.946** per gewonnen QALY.

#### 4. Utiliteiten

De registratiehouder heeft disutiliteiten voor bijwerkingen in het model opgenomen. Het is echter mogelijk dat dit leidt tot dubbeltelling aangezien de disutiliteiten ook al in de EQ-5D score verwerkt kunnen zitten. Aangezien er voor trastuzumab-deruxtecan de totale disutiliteit hoger is dan voor chemotherapie, betreft dit een conservatieve aanpak.

#### 5. Kosten

##### Minor

- Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om het aantal patiënten met een vervolgbehandeling te baseren op het percentage patiënten met een vervolgbehandeling van de patiënten die progressie vertoond hebben (per arm). Het lijkt er echter op dat de registratiehouder het percentage patiënten met een vervolgbehandeling van het totaal aantal patiënten per arm heeft toegepast in het model. Dit komt uit op 58% van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan arm en 81% van de patiënten in de controle arm. Het verschil tussen de twee armen kan echter verklaard worden doordat tijdens de follow-up periode meer patiënten in de controle arm progressie hebben vertoond dan in de trastuzumab-deruxtecan arm. Het is de vraag of dit verschil in het percentage vervolgbehandelingen ook geldt wanneer in beide armen alle patiënten progressie hebben vertoond na langere follow-up duur. Het Zorginstituut heeft daarom zelf in een scenarioanalyse onderzocht wat de impact is van het verwijderen van de vervolgbehandelingen uit het model. Hieruit bleek dat de impact beperkt is. Aangezien het Zorginstituut de juiste percentages niet weet, kan dit niet opgenomen worden in de aangepaste base case van het Zorginstituut. Het Zorginstituut ziet dit niet als een probleem, gezien de impact ervan beperkt zou zijn.
- De registratiehouder heeft op basis van input van medisch specialisten aannames gedaan omtrent het aantal benodigde uren mantelzorg. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om deze aannames te baseren op schattingen van patiënten en niet op die van medisch specialisten. Daarnaast werd de registratiehouder verzocht om een scenario toe te voegen zonder mantelzorgkosten. In reactie hierop heeft de registratiehouder aan dat het niet haalbaar was om deze input bij patiënten te verkrijgen. Deze aannames is dus nog steeds onzeker. De registratiehouder geeft ter onderbouwing aan dat het aantal toegepaste uren 'redelijk in lijn is' met de literatuur. Gezien de relatief beperkte impact hiervan op de ICER, gaat het Zorginstituut akkoord met de aannames omtrent de mantelzorguren.

#### 6. Validatie

N.v.t.

#### 7. Onzekerheidsanalyses

N.v.t.

#### 8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

N.v.t.

### Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

In deze paragraaf worden belangrijke kritiekpunten beschreven die de registratiehouder heeft afgehandeld.

- Het Zorginstituut was van mening dat de gekozen afhankelijk gefitte gamma distributie te ver van de KM-data af lag. Om tot een betere fit te komen, heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om onafhankelijke modellen te fitten. De proportional hazards assumptie lijkt weliswaar plausibel maar het afhankelijk fitten zorgt ervoor dat de gefitte curves relatief veel afwijken van KM-data van trastuzumab-deruxtecan. Gezien de relatief mature data, acht het Zorginstituut het acceptabel om van de *proportional hazards* assumptie af te stappen en de PFS-curves onafhankelijk te fitten. Bij onafhankelijke fits hebben de log-logistic en lognormal distributie de beste statistische fit. Op verzoek van het

Zorginstituut heeft de registratiehouder de onafhankelijke gefitte log-logistic distributie toegepast voor het extrapoleren van de PFS.

- Er ontbrak een uitgebreide rapportage van de *linear mixed models* voor het verkrijgen van de utiliteiten. Er was hierdoor geen inzicht gegeven in o.a. de hoeveelheid missende data, hoe is omgegaan met de missende data, de utiliteiten per behandelarm (per gezondheidsstadium, zowel op baseline als over de tijd), de aantallen ingevulde vragenlijsten (per behandelarm) en de onzekerheid rondom de berekende utiliteiten (SE, betrouwbaarheidsintervallen). De registratiehouder heeft een bijlage toegevoegd waarin deze punten inzichtelijk zijn gemaakt. Het Zorginstituut gaat op basis van de aangeleverde informatie akkoord met hoe de utiliteiten zijn berekend.

## Referenties

1. EMA. SmPC Enhertu 2025.
2. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2419-30. via 10.1056/NEJMoa2004413.
3. Versteegh M, Knies S and Brouwer W. From Good to Better: New Dutch Guidelines for Economic Evaluations in Healthcare. *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 1071-4. via 10.1007/s40273-016-0431-y.
4. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437-48. via 10.1016/S1470-2045(18)30739-3.
5. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) bij vroege HER2-positieve borstkanker. 2020. Geraadpleegd op 19 augustus 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/pakketadvies-trastuzumab-emtansine-kadcyla>.
6. Kashiwa M and Matsushita R. Difference in Cost-Effectiveness between First-Line and Third-Line or Later Nivolumab Therapy in Patients with HER2-Negative, Unresectable, Advanced or Recurrent Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer in Japan. *Biol Pharm Bull* 2022; 45: 895-903. via 10.1248/bpb.b22-00150.
7. CADTH. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Trifluridine-Tipiracil (Lonsurf) for Gastric Cancer. 2020. Via [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10197TrifluridineTipiracilGC\\_inEGR\\_NOREDACT-ABBREV\\_EC24Mar2020\\_final.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10197TrifluridineTipiracilGC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_EC24Mar2020_final.pdf).
8. Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 2007; 56: 1503-11. via 10.1136/gut.2006.116665.
9. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23: 579-90. via 10.1007/s10120-020-01039-7.