



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026018911

Datum 22 september 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®)
voor HER2-gemuteerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A. van der Waal
vrAGEN@zinl.nl

Onze referentie
2026018911

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van trastuzumab-deruxtecan in de pakkeetsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om trastuzumab-deruxtecan voor de behandeling van NSCLC niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijszonderhandelingen voor trastuzumab-deruxtecan resulteren in een prijsdaling van meer dan 53%.

Achtergrond aandoening

De meest voorkomende vorm van longkanker is niet-kleincellige longkanker. Deze vorm groeit meestal langzaam. Jaarlijks worden ruim 10.000 mensen in Nederland gediagnosticeerd met NSCLC. Dit zijn vooral mensen van 60 jaar en ouder. De 5-jaars overleving van patiënten met uitgezaaide (gemetastaseerde) NSCLC is minder dan 10%. Bij ongeveer 4% van de NSCLC-patiënten is sprake van een HER2-mutatie. Een HER-2 mutatie komt vaker voor bij vrouwen, niet-rokers en jongere patiënten. De overleving van patiënten met een HER2-mutatie lijkt niet te verschillen van patiënten zonder een mutatie. In Nederland worden deze patiënten meestal behandeld met platinumbevattende chemotherapie in de eerste lijn en met docetaxel in de tweede lijn. In Nederland wordt immuuntherapie, zoals de PD-1-remmers pembrolizumab of nivolumab, bij deze patiënten met HER2-mutaties doorgaans niet aanbevolen. Trastuzumab-deruxtecan is een doelgerichte therapie.

Geregistreerde indicatie

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immuuntherapie.

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

gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. Voor patiënten met HER2-low borstkanker is geen akkoord bereikt bij de prijsonderhandelingen. De prijsonderhandelingen voor inzet bij HER2-positieve maagkanker lopen nog. Verder wordt trastuzumab-deruxtecan onderzocht als eerstelijnsbehandeling bij gevorderde NSCLC met HER2-mutaties.

Claim registratiehouder

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

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om trastuzumab-deruxtecan voor de behandeling van gevorderde NSCLC met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met meer dan 53% 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 standaardbehandeling met docetaxel. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig.

Bij de prijsonderhandelingen dient meer dan 53% 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 pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de DESTINY-Lung02 fase-2-studie is trastuzumab-deruxtecan onderzocht bij

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ 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).

⁵ 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).

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum

22 september 2026

Onze referentie

2026018911

patiënten met gemetastaseerde NSCLC met HER2-mutatie die eerder waren behandeld met platinagebaseerde chemotherapie. In deze studie werden twee verschillende doseringen trastuzumab-deruxtecan onderzocht. Gezien deze studie geen controle-arm met de standaardbehandeling met docetaxel bevat, is een indirecte vergelijking noodzakelijk. Er is een indirecte vergelijking gepubliceerd met verschillende controle-armen uit andere klinische studies waarin patiënten met docetaxel werden behandeld. Op basis van deze gepubliceerde indirecte vergelijking concludeert het Zorginstituut dat, ondanks alle onzekerheden die gepaard gaan met de indirecte vergelijking, trastuzumab-deruxtecan een klinisch relevant effect op de overleving van de patiënten lijkt te hebben (overlevingswinst +9,6 maanden; *hazard ratio*: 0,43 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,24-0,78)).

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
22 september 2026

Onze referentie
2026018911

De kwaliteit van leven is niet meegenomen in de indirecte vergelijking vanwege het gebruik van verschillende meetinstrumenten voor de kwaliteit van leven. Uit de DL02-studie blijkt in ieder geval dat de kwaliteit van leven behouden blijft gedurende behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Het behoud van de kwaliteit van leven is bij deze patiënten een relevante uitkomst.

De ongunstige effecten van trastuzumab-deruxtecan kunnen ernstig zijn en kunnen ervoor zorgen dat patiënten de behandeling staken. Dat is echter ook het geval voor de standaardbehandeling met docetaxel. Of er klinisch relevante verschillen in de incidentie ongunstige effecten tussen beide behandelingen zijn, is op basis van de naïeve indirecte vergelijking niet te concluderen. Omdat beide behandelopties ongunstige effecten kunnen veroorzaken, 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.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat trastuzumab-deruxtecan bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met docetaxel.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is, na aanpassing door het Zorginstituut, van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming. De ICER bedraagt €156.803 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 53% zakken om kosteneffectief te zijn.

Vanwege de onzekerheden die gepaard gaan met de indirecte vergelijking, heeft het Zorginstituut conservatieve aannames gedaan over het behandel-effect op de lange termijn.

Uitvoerbaarheid

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat dat 113 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 €86.621 op basis van de lijstprijs bij een gemiddelde behandelduur van 12,02 maanden. Dit resulteert in een

macrokostenbeslag van €9,8 miljoen in het derde jaar. Wanneer rekening wordt gehouden met substitutie van docetaxel komt de budgetimpact in jaar 3 uit op €9,6 miljoen. De daadwerkelijke budgetimpact zal lager uitvallen wanneer over de prijs van trastuzumab-deruxtecan wordt onderhandeld.

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
22 september 2026

Onze referentie
2026018911



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | September 2026

Colofon

Zaaknummer	2025018251
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	7
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	14
2.1	Vraagstelling	14
2.1.1	PICO	14
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	14
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	15
2.2	Zoekstrategie	16
2.3	Selectiecriteria	17
3	Resultaten	18
3.1	Resultaten literatuursearch	18
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	18
3.2.1	DESTINY-Lung02 (DL02)	18
3.2.2	Indirecte vergelijking	19
3.3	Gunstige effecten interventie	24
3.3.1	Overleving (algehele overleving)	24
3.3.2	Kwaliteit van leven	27
3.3.3	Overige overwegingen	28
3.4	Ongunstige effecten	32
3.4.1	Ernstige ongunstige effecten	32
3.4.2	Stakers als gevolg van ongunstige effecten	32
3.4.3	Overige overwegingen	33
3.5	Ervaring	33
3.6	Toepasbaarheid	33
3.7	Gebruiksgemak	34
4	Eindbeoordeling	35
4.1	Bespreking relevante aspecten	35
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	35
4.1.2	Werkingsmechanisme	35
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	35
4.1.4	Veiligheidsargumenten	36
4.1.5	Argumenten voor passend onderzoek	37
4.1.6	Medische argumenten	37
4.1.7	Overige argumenten	37
4.1.8	Afweging relevante aspecten	37
4.2	Eindconclusie	38

5	Farmacotherapeutisch Kompas	39
5.1	Oud advies	39
5.2	Nieuw advies	39
	Bijlage 1: Zoekstrategie	40
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	41
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	42
	Bijlage 4: Baselinetabel	43
	Bijlage 5: Beoordeling risico op bias	45
	Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel	47
	Literatuur	49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CM057	CheckMate 057
cORR	Bevestigde objectieve responsratio (<i>confirmed objective response rate</i>)
CR	Complete repons
DCR	Ziektecontrole ratio (<i>disease control rate</i>)
DOR	Responsduur (<i>duration of response</i>)
DL02	DESTINY-Lung02
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL 5-dimension questionnaire</i>
EQ-VAS	<i>EuroQoL visual analog scale</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESS	Effectieve steekproefgrootte (<i>effective sample size</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GHS	<i>Global health status</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IV	Intraveneus
IVD	In-vitrodiagnostiek
LCMC	<i>Lung Cancer Mutation Consortium</i>
LCSS	<i>Lung Cancer Symptom Scale</i>
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MID	Minimaal relevant verschil (<i>minimal important difference</i>)

NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NMA	Netwerkmeta-analyse
NS	Niet schatbaar
NSCLC	Niet-kleincellige longkanker (<i>non-small-cell lung cancer</i>)
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressievrije overleving (<i>progression-free survival</i>)
PR	Partiële respons
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (<i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatief risico (<i>risk ratio</i>)
SCLC	Kleincellige longkanker (<i>small-cell lung cancer</i>)
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (<i>standardised mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken (<i>summary of product characteristics</i>)
TEM	<i>Treatment effect modifiers</i>
TNM	Tumor-lymfe-metastase

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van -trastuzumab-deruxtecan Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (*non-small-cell lung cancer*, NSCLC) van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie. Trastuzumab-deruxtecan is daarbij vergeleken met docetaxel op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Trastuzumab-deruxtecan is de werkzame stof. De merknaam is Enhertu®. Het medicijn wordt toegediend via een infuus. Trastuzumab-deruxtecan kan worden gebruikt bij bepaalde mensen met gevorderde longkanker (NSCLC) met een HER2-mutatie die al eerder zijn behandeld. HER2 is een eiwit aan het oppervlak van de kankercellen. Het eiwit regelt de groei en celdeling van de kankercellen. Patiënten met het HER2-eiwit komen in aanmerking voor medicijnen die zich richten tegen HER2, zoals trastuzumab-deruxtecan. Trastuzumab-deruxtecan is een palliatieve behandeling. Dit betekent dat het alleen de groei van de kanker kan remmen. Patiënten met deze vorm van kanker kunnen namelijk niet meer genezen. De kanker is al te ver gegroeid of uitgezaaid naar andere delen van het lichaam.

Trastuzumab-deruxtecan is onderzocht in een fase-2-studie (DESTINY-Lung02) bij patiënten met uitgezaaide NSCLC met HER2-mutatie die eerder waren behandeld met platinagebaseerde chemotherapie. In deze studie werden twee verschillende doseringen trastuzumab-deruxtecan onderzocht. Er was geen directe vergelijking met een groep patiënten die de standaardbehandeling docetaxel kreeg. Daarom is er ook een gepubliceerde indirecte vergelijking beoordeeld. In deze indirecte vergelijking zijn de resultaten van de patiënten die trastuzumab-deruxtecan kregen vergeleken met verschillende controle-armen uit andere klinische studies waarin patiënten met docetaxel werden behandeld. Het Zorginstituut concludeert dat beter bewijs niet haalbaar lijkt.

Bij de beoordeling is vooral gekeken naar de uitkomsten overleving, kwaliteit van leven, en ongunstige effecten. De resultaten laten zien dat trastuzumab-deruxtecan, ondanks de onzekerheden die gepaard gaan met de indirecte vergelijking, een groot positief effect lijkt te hebben op de overleving. De kwaliteit van leven is niet meegenomen in de indirecte vergelijking vanwege het gebruik van verschillende meetinstrumenten. Uit de DL02-studie blijkt in ieder geval dat de kwaliteit van leven behouden blijft gedurende behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Ook het behoud van de kwaliteit van leven is bij deze patiënten een relevante uitkomst.

De ongunstige effecten van trastuzumab-deruxtecan kunnen ernstig zijn en kunnen ervoor zorgen dat patiënten de behandeling staken. Dat is echter ook het geval voor de standaardbehandeling met docetaxel. Of er klinisch relevante verschillen in de ongunstige effecten tussen beide behandelingen zijn, is op basis van de naïeve indirecte vergelijking niet te concluderen.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat trastuzumab-deruxtecan bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met docetaxel.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 7 september 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (*non-small-cell lung cancer*, NSCLC) van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®)

*Toedieningsvorm*¹

100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

*Geregistreerde indicatie*¹

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde* NSCLC van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie

Claim van de registratiehouder

Trastuzumab-deruxtecan heeft bij volwassen patiënten met gevorderde NSCLC waarvan de tumoren een activerende HER2 (ERBB2) mutatie hebben en die systemische therapie nodig hebben na platinagebaseerde chemotherapie met of zonder immunotherapie, een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met docetaxel.

*Doseringsadvies*¹

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

*Samenstelling*¹

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.

*Werkingsmechanisme*¹

Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat bestaat uit twee actieve componenten die met elkaar verbonden zijn:

- Trastuzumab is een monoklonaal antilichaam dat is ontworpen om zich te hechten aan HER2 op de kankercel. Door zich aan HER2 te hechten, activeert trastuzumab cellen van het immuunsysteem, die vervolgens de kankercellen doden. Trastuzumab voorkomt ook dat HER2 de groei van kankercellen stimuleert.
- Deruxtecan wordt actief zodra trastuzumab zich aan HER2 heeft gehecht en de kankercel binnendringt. Deruxtecan doodt de kankercel door het enzym topo-isomerase I te blokkeren, dat betrokken is bij de aanmaak van nieuwe kankercellen.

Bijzonderheden:

Op 8 februari 2021 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) trastuzumab-deruxtecan in de 'sluis' voor dure geneesmiddelen geplaatst². In oktober 2023 is trastuzumab-deruxtecan geregistreerd voor de indicatie waarvoor de registratiehouder nu vergoeding aanvraagt³. Trastuzumab-

deruxtecan heeft voor deze indicatie een conditionele markttoelating. Om de werkzaamheid en veiligheid van trastuzumab-deruxtecan te bevestigen, dient de registratiehouder de resultaten van de studie DESTINY-Lung04 in te dienen, een open-label, gerandomiseerde, multicenter fase III-studie ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van trastuzumab deruxtecan ten opzichte van *investigator's choice* (cisplatine of carboplatine + pembrolizumab + pemetrexed) als eerstelijnsbehandeling van niet-resectabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met HER2-exons 19 of 20-mutatie.³

Sinds 11 april 2024 wordt trastuzumab-deruxtecan vergoed voor patiënten met HER2-positieve borstkanker⁴. Het Zorginstituut heeft de minister van VWS geadviseerd om trastuzumab-deruxtecan voor patiënten met HER2-low borstkanker ook te vergoeden⁵. Ondanks intensieve prijsonderhandelingen is er echter geen akkoord bereikt over een prijs die in lijn is met het advies⁶. In mei 2026 heeft het Zorginstituut geadviseerd om trastuzumab-deruxtecan alleen te vergoeden voor patiënten met HER2-positieve gevorderde of uitgezaaide maagkanker als prijsonderhandelingen leiden tot een prijsdaling van minstens 62%⁷.

*Deze term bevat patiënten met gemetastaseerde ziekte (stadium IV) en lokaal gevorderde, niet-resecteerbare ziekte (stadium IIIA/B/C die om diverse redenen niet in aanmerking komen voor chemoradiotherapie of patiënten die deze behandeling al hebben ondergaan en nadien lokaal of regionaal, niet-metastatisch, progressieve ziekte vertonen. In beide situaties wordt stadium III dan beschouwd als niet meer curatief behandelbaar, en komen patiënten in aanmerking voor systemische (palliatieve) therapie, zoals bij de behandeling van uitzaaiingen.³

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Bij longkanker groeit er een tumor in één of beide longen. Longkanker wordt onderverdeeld in kleincellige longkanker (SCLC) en niet-kleincellige longkanker (NSCLC).⁸ In de meeste gevallen (ongeveer 80%) betreft het NSCLC. NSCLC is weer onder te verdelen in verschillende histologische subtypes: adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, en grootcelig carcinoom.⁹ De grootste risicofactor voor het ontstaan van longkanker is luchtverontreiniging: 80-85% van alle gevallen van longkanker wordt veroorzaakt door roken en 8% is gerelateerd aan fijnstof. Ongeveer 10% van alle rokers ontwikkelt longkanker.¹⁰ Andere risicofactoren zijn longziekten zoals COPD en het werken met schadelijke stoffen. Longkanker zelf is niet erfelijk, maar er zijn wel bepaalde erfelijke factoren die ervoor kunnen zorgen dat sommige mensen een grotere kans hebben op het krijgen van longkanker dan anderen. NSCLC komt vooral voor bij mensen ouder dan 60 jaar.^{8, 11}

Ziektestadia NSCLC

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot en met IV. In stadia I tot III groeien de tumoren lokaal en in stadium IV is de tumor uitgezaaid door het lichaam. Het bepalen van het stadium gaat aan de hand van de tumor-lymfe-metastase (TNM)-classificatie, gebaseerd op de grootte en uitbreiding van de tumor (T), verspreiding naar lymfeklieren (N), en de aanwezigheid van metastasen (M). Bij NSCLC wordt een onderverdeling gemaakt in:^{12, 13}

- Stadium 0: De tumor is klein en kankercellen zijn niet doorgedrongen in diepere longweefsels of buiten de longen.
- Stadium I: Er is sprake van een kleine tumor in de long en zijn er geen uitzaaiingen in de lymfeklieren.
- Stadium II: De tumor is iets groter en er zijn eventueel ook kankercellen aanwezig in de lymfeklieren rond de longen.
- Stadium III: Kankercellen zijn ook aanwezig in de lymfeklieren tussen de longen, of op een andere plek in dezelfde long. Stadium III kan onderverdeeld worden in drie verdere stadia, afhankelijk van de plek van de uitzaaiingen:

- Stadium IIIA: Er zijn uitzaaiingen aan de kant van de tumor.
- Stadium IIIB: Er zijn uitzaaiingen aan de andere kant van de borstkas, of in de lymfeklieren boven het sleutelbeen.
- Stadium IIIC: De tumor is groter en er zijn uitzaaiingen aan de andere kant van de borstkas of in de lymfeklieren boven het sleutelbeen.
- Stadium IV: De tumor is verder uitgezaaid in de longen of naar andere organen. Stadium IV kan onderverdeeld worden in:
 - Stadium IVA: Er zijn meerdere tumoren in de long, daarnaast is er sprake van ofwel een tumor in de andere long ofwel een uitzaaiing naar een ander orgaan.
 - Stadium IVB: Er zijn uitzaaiingen naar één of meer organen anders dan de longen.

Longkanker tot en met stadium IIIA is mogelijk nog resectabel, wat betekent dat chirurgie mogelijk is. In de stadia IIIB en IIIC wordt de kanker in de regel als niet meer resectabel beschouwd. Bij stadium IV spreekt men van uitgezaaide longkanker en is de ziekte meestal niet meer te genezen. Behandeling is dan vaak gericht op het remmen van de kanker of het verminderen van klachten.

De onderhavige beoordeling betreft *gevorderde* NSCLC. Deze term bevat patiënten met gemetastaseerde ziekte (stadium IV) en lokaal gevorderde, niet-resecteerbare ziekte (stadium IIIA/B/C) die om diverse redenen niet in aanmerking komen voor chemoradiotherapie of patiënten die deze behandeling al hebben ondergaan en nadien lokaal of regionaal, niet-metastatisch, progressieve ziekte vertonen. In beide situaties wordt stadium III dan beschouwd als niet meer curatief behandelbaar, en komen patiënten in aanmerking voor systemische (palliatieve) therapie, zoals bij de behandeling van uitzaaiingen.³

Activerende HER2-mutatie

Er zijn diverse veelvoorkomende mutaties aanwezig bij NSCLC-patiënten, met name bij adenocarcinoomhistologie. Bij ongeveer 4% van de NSCLC-patiënten is er sprake van een HER2-mutatie, ook wel bekend als ERBB2. De geregistreerde NSCLC-indicatie van trastuzumab-deruxtecan richt zich op HER2-mutaties en niet op HER2-overexpressie (ook wel gedefinieerd als HER2-positief). HER2-mutaties en andere oncogene mutaties sluiten elkaar meestal uit. Patiënten met tumoren die een HER2-mutatie hebben zijn meestal vrouwen, niet-rokers, en jonger (gemiddelde leeftijd ~60 jaar). HER2-gemuteerde tumoren komen vrijwel uitsluitend voor bij het adenocarcinoomsubtype, een niet-plaveiselcarcinoom.^{3, 14}

1.2.2 Symptomen en ernst

Longkanker kan veel verschillende klachten veroorzaken, afhankelijk van de plaats en grootte van de tumor en van eventuele uitzaaiingen. De klachten kunnen te maken hebben met de luchtwegen, zoals veranderingen in het hoestpatroon, het ophoesten van bloed, kortademigheid, vaak terugkerende longontsteking, aanhoudende heesheid, en zeurende pijn in de borststreek, rug, of bij de schouders. Klachten kunnen echter ook algemener zijn, zoals verminderde eetlust, algehele malaise, en gewichtsverlies.¹⁵ Uitgezaaide longkanker geeft bijkomende symptomen die afhankelijk zijn van de plaats van de metastase. Patiënten met uitzaaiingen in het bot ervaren vaak pijn en verminderde mobiliteit. Wanneer de wervelkolom is aangedaan, is er kans op uitvalsverschijnselen. Patiënten met uitzaaiingen in de lever ervaren vaak buikpijn (vaak rechtsboven in de buik), misselijkheid en braken, onverklaarbare bloedingen (door een stollingsprobleem), gele verkleuring van het oogwit en de huid, jeuk, grijs-witte ontlasting, en/of donkere urine (geelzucht).¹⁶

De ernst van de ziekte is afhankelijk van het ziektestadium. Wanneer longkanker in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en de tumor nog chirurgisch te verwijderen is, zijn de overlevingskansen aanzienlijk hoger dan wanneer de tumor in een gevorderd stadium wordt ontdekt. In de praktijk zit ongeveer de helft van de longkankerpatiënten bij het stellen van de diagnose in stadium IV, en heeft dus al uitzaaiingen in de andere long en/of andere organen.¹⁷ Bij NSCLC stadium IV (jaar van diagnose: 2021) is er vooral sprake van uitzaaiingen naar het

bot (41%), gevolgd door de andere long (29%), pleura (28%), bijnier (23%), de lever (21%), en de hersenen (21%).¹⁶

De vijfjaarsoverleving van longkanker is de afgelopen decennia bijna verdubbeld van 14% in 1995-2004 naar 27% in 2015-2022.¹⁸ De vijfjaarsoverleving van NSCLC-patiënten (jaar van diagnose: 2015-2022) is gemiddeld 68% in stadium I, 52% in stadium II, en 28% in stadium III, en slechts 9% in stadium IV.¹⁷

Overleving bij NSCLC met een HER2-mutatie

Er zijn geen aanwijzingen dat de overleving van patiënten met een HER2-mutatie beter is dan die van patiënten zonder drivermutaties. Beide patiëntpopulaties worden momenteel alleen met chemotherapie al dan niet in combinatie met immuuntherapie behandeld omdat er geen doelgerichte therapie beschikbaar is.¹⁹

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat de overlevingsduur van patiënten met gemetastaseerd HER2-mutant longadenocarcinoom korter is dan die van patiënten met tumoren die andere drivermutaties bevatten³. In het *Lung Cancer Mutation Consortium* (LCMC) werden monsters van patiënten met longadenocarcinoom uit 14 academische centra in de Verenigde Staten prospectief getest op oncogene drivers, waaronder HER2. Onder 1007 patiënten uit het LCMC met gevorderd longadenocarcinoom tussen 2009 en 2012 was de mediane algehele overleving (*overall survival*, OS) lager bij patiënten met HER2-mutaties ongeacht de ontvangen behandeling. Bij de patiënten met een HER2-mutatie die in de eerste lijn HER2-gerichte therapie kregen (bijvoorbeeld dacomitinib of trastuzumab, beide niet geregistreerd voor NSCLC in Nederland) was de OS 2,09 jaar (~25,1 maanden) en bij degenen met een HER2-mutatie die systemische chemotherapie kregen 1,37 jaar (~16,4 maanden)²⁰. In de totale LCMC-studiepopulatie met andere drivermutaties bereikten patiënten die gerichte therapie voor een drivermutatie hadden gekregen een mediane OS van 3,5 jaar (~42,0 maanden) en degenen die niet met gerichte therapie waren behandeld een mediane OS van 2,4 jaar (~28,8 maanden)²⁰. Ook in de gehele LCMC-studiepopulatie (ongeacht drivermutatie) was de OS hoger (2,6 jaar) dan bij HER2-gemuteerde patiënten (1,37 of 2,09 jaar). De overlevingsresultaten bij patiënten met HER2-gemuteerd NSCLC in de LCMC-studie waren vergelijkbaar met die gerapporteerd bij patiënten met HER2-gemuteerd adenocarcinoom in het retrospectieve EUHER2-cohort (N=101; mediane OS 24 maanden)²¹.

De beroepsgroep bevestigt dat de overleving van patiënten met een HER2-mutatie vergelijkbaar is met die van patiënten zonder drivermutaties en aanzienlijk slechter is dan die van patiënten met een drivermutatie die hiervoor gerichte behandeling krijgen. Deze verbeterde overleving komt volgens de beroepsgroep door het huidige doelgerichte behandellandschap. De mediane OS in de groep patiënten met gevorderde NSCLC met HER2-mutatie die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie is volgens de beroepsgroep ongeveer 1 jaar.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) waren er in 2023 ongeveer 40.000 patiënten in Nederland in leven die longkanker hebben of hebben gehad (20-jaarsprevalentie).¹⁸ Daarnaast krijgen jaarlijks ruim 14.500 mensen de diagnose longkanker, waarvan ongeveer 10.000 mensen worden gediagnosticeerd met NSCLC. In 2025 werd de helft (50%) van de NSCLC-patiënten gediagnosticeerd in stadium IV, 22% in stadium III, 8% in stadium II en 20 % in stadium I.¹⁸

Volgens cijfers van het NKR werden in 2025 7.127 patiënten gediagnosticeerd met stadium III of IV NSCLC, waarvan 4.968 in stadium IV en 2.186 in stadium III²². Van deze patiënten was 54% man en 46% vrouw, en meer dan 80% was ouder dan 60 jaar. In Nederland ligt de incidentie van NSCLC met een HER2-mutatie rond de 215 patiënten.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

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

NVALT-richtlijn

De behandeling van NSCLC staat beschreven in de richtlijn *Niet kleincellig longcarcinoom* van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).¹⁰ Het hoofdstuk *Behandeling incurabel NSCLC met (zeldzame) mutaties* is herzien in 2024. In de module staat dat de werkgroep voor de behandeling van NSCLC met een HER2-mutatie de overwegingen van de *European Society for Medical Oncology* (ESMO)-richtlijn voor *Oncogene-Addicted Metastatic NSCLC* uit 2023 volgt, voor zover deze van toepassing zijn in Nederland¹⁹. De NVALT-richtlijn bevat ook een lijst met Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT), waarin wordt beschreven wat de optimale therapie is voor specifieke targets, waaronder HER2 (ERBB2). De KNT-lijst is geüpdatet in 2026.

Diagnostiek

Volgens de NVALT-richtlijn wordt in Nederland bij alle patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie, of met plaveiselcel-NSCLC die niet of weinig gerookt hebben, standaard moleculaire diagnostiek uitgevoerd met *Next Generation Sequencing* (NGS). Hieronder valt ook de bepaling van HER2 (ERBB2)-mutatiestatus.¹⁰

Behandeling

Voor patiënten met incurabel (niet-curatief behandelbaar stadium III-IV) NSCLC met een HER2-mutatie wordt in de NVALT-richtlijn geadviseerd om in de eerste lijn te behandelen met platinum-doublatchemotherapie tenzij er een klinische trial voorhanden is. Er is momenteel geen geneesmiddel specifiek gericht tegen de HER2-mutatie beschikbaar en vergoed in Nederland. In de ESMO-richtlijn wordt als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een HER2-mutatie platinum-doublatchemotherapie met of zonder immunotherapie met checkpointremmers aanbevolen. Volgens de KNT-lijst in de NVALT-richtlijn reageren patiënten met een HER2-mutatie echter in het algemeen niet op immunotherapie. De Nederlandse beroepsgroep (NVALT) bevestigt dat deze groep in de praktijk in principe alleen met chemotherapie wordt behandeld. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van roken zou behandeling met immunotherapie overwogen kunnen worden, omdat deze patiënten hierop een hogere responskans hebben, en een minder duurzame respons op doelgerichte therapie.

De registratiehouder heeft drie klinisch experts geraadpleegd, waarvan twee longartsen en een professor pulmonaire oncologie. Deze experts schatten dat ongeveer 75% van de patiënten met HER2-mutatie in Nederland wél immunotherapie in combinatie met platinabevattende chemotherapie ontvangt. De experts bevestigen dat de brede toepassing van chemo-immunotherapie mede wordt ingegeven door het gebrek aan een bewezen effectieve doelgerichte eerstelijns optie voor HER2-gemuteerd NSCLC en doordat, anders dan bij tumoren met EGFR-, ALK- of ROS1-alteraties, de beperkte effectiviteit van immunotherapie bij HER2-mutaties niet overtuigend is aangetoond of weerlegd.

Er worden in de NVALT-module voor HER2-mutaties geen aanbevelingen gedaan voor vervolgbehandelingen. Voor patiënten met een incurabel NSCLC zonder drivermutatie wordt aanbevolen docetaxel te overwegen als vervolgbehandeling na eerdere behandeling met

immunotherapie en platinum-doubletchemotherapie. De ESMO-richtlijn ziet een plek voor trastuzumab-deruxtecan na eerstelijnsbehandeling. De beroepsgroep heeft aan het Zorginstituut bevestigd dat docetaxel de standaard tweedelijnsbehandeling is voor patiënten met incurabel NSCLC met HER2-mutatie.

Vergelijkende behandeling

Op basis van de NVALT-richtlijn en de informatie van de beroepsgroep is docetaxel de voorkeursbehandeling voor patiënten met gevorderde NSCLC met HER2-mutatie na behandeling met platinabevattende chemotherapie met of zonder immuuntherapie. Docetaxel is daarom de vergelijkende behandeling in deze beoordeling.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij volwassen patiënten met gevorderde NSCLC van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Patiënten met gevorderde* NSCLC van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie
Interventie	Trastuzumab-deruxtecan
Controle-interventie	Docetaxel
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Overleving - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	De mediane OS van patiënten met gevorderde NSCLC in de tweede lijn die met docetaxel worden behandeld is ongeveer 8-9 maanden ²³⁻²⁵ . Om een effect op overleving aan te tonen is een follow-up van minimaal 9 maanden nodig. Om een effect op de kwaliteit van leven en de ongunstige effecten aan te tonen, voldoet waarschijnlijk een kortere follow-upduur.

*Deze term bevat patiënten met gemetastaseerde ziekte (stadium IV) en lokaal gevorderde, niet-resecteerbare ziekte (stadium IIIA/B/C die om diverse redenen niet in aanmerking komen voor chemoradiotherapie of patiënten die deze behandeling al hebben ondergaan en nadien lokaal of regionaal, niet-metastatisch, progressieve ziekte vertonen.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend-onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (*randomised controlled trial*, RCT) wenselijk is. Gezien de zeldzaamheid van de HER2-mutatie (~4%) is een RCT echter mogelijk niet haalbaar. De fase III-studie GeoMETry, waarin capmatinib in de tweede lijn werd vergeleken met docetaxel bij gemetastaseerde NSCLC-patiënten met een METex14-mutatie, werd in 2023 voortijdig beëindigd, nadat in 3 jaar slechts 22 van de 90 beoogde patiënten geïncludeerd waren. De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) van de NVMO concludeerde op basis van deze studie dat in deze patiëntencategorie een gerandomiseerde fase III-studie niet haalbaar is²⁶. De incidentie van de METex14-mutatie bij NSCLC is ongeveer 3-4% en daarmee vergelijkbaar met die van HER2²⁷. De beroepsgroep geeft aan dat het uitvoeren van

een RCT bij eerder behandelde patiënten met gevorderde NSCLC en een HER2-mutatie theoretisch wenselijk is, maar in de praktijk zeer lastig is, zelfs bij een wereldwijde aanpak. De aantallen patiënten zijn volgens de beroepsgroep zeer laag, en er worden meerdere klinische trials tegelijk in dezelfde populatie uitgevoerd.

Het Zorginstituut merkt echter op dat er uit de budgetimpactanalyse blijkt dat er alleen al in Nederland ruim 100 patiënten in aanmerking zullen komen voor trastuzumab-deruxtecan in deze lijn. Ook is er tussen 2010 en 2012 een fase III RCT uitgevoerd naar crizotinib versus chemotherapie bij 347 patiënten met gevorderde voorheen behandelde ALK-positieve NSCLC²⁸. De incidentie van een ALK-mutatie bij NSCLC is met ~5% iets hoger dan de incidentie van een HER2-mutatie, maar wel vergelijkbaar²⁸. Ook bij patiënten met ALK-positieve NSCLC in de derde lijn die eerder behandeld zijn met chemotherapie en crizotinib is er een fase III RCT uitgevoerd tussen 2015 en 2018 waarbij 107 patiënten 2:1 gerandomiseerd werden naar alectinib of chemotherapie²⁹. Bij deze studies hoort de kanttekening dat het studielandschap tussen in de jaren 10 waarschijnlijk minder competitief was dan het huidige landschap.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

2.1.3.1 Overleving

Een cruciale patiëntrelevante uitkomst voor de effectiviteit van oncologische geneesmiddelen is de overleving, gemeten met OS. Dit is gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden. Omdat het haalbaar is om binnen afzienbare tijd een effect op de cruciale uitkomstmaat OS te meten in een klinische studie, acht het Zorginstituut het niet relevant om een surrogaatuitkomst als progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) te betrekken in de beoordeling.

Klinische relevantiegrens

Als klinische relevantiegrens gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimaal relevante verschillen (*minimal important differences*, MID's) als uitgangspunt³⁰. In Nederland zijn de PASKWIL-criteria uit 2023 beschikbaar als MID voor oncologische middelen. Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen. De PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling zijn weergegeven in **Tabel 2**³¹.

Afhankelijk van de mediane OS geldt als klinische relevantiegrens voor de winst op OS een absoluut effect van meer dan 12 of 16 weken en een relatief effect in de vorm van een *hazard ratio* (HR) lager dan 0,70, óf een toename van 2 of 3 jaar OS-winst van ≥10% (mits >20% van de patiënten in de interventiegroep na respectievelijk 2 of 3 jaar nog in leven is, waarbij wordt gekeken naar het laatste gerapporteerde punt in de Kaplan-Meiercurve waarop 20% van de patiënten in de interventiegroep nog *at risk* is). Dit laatste criterium kijkt specifiek naar de 'staart' van de Kaplan-Meier OS-curve en is met name bedoeld voor interventies die bij een kleiner deel van de patiënten een langdurig effect geven (plateau), zoals vaak wordt gezien bij immuuntherapie. Het staartcriterium passen we enkel toe wanneer:

1. OS niet voldoet aan de criteria HR<0,70 en mediane OS-winst >12 weken (bij een mediane OS in de controlegroep ≤12 maanden) of >16 weken (bij een mediane OS in de controlegroep OS>12 maanden);
2. ten minste voor 2 jaar (bij een mediane OS in de controlegroep ≤12 maanden) of 3 jaar (bij een mediane OS in de controlegroep OS >12 maanden) OS-data beschikbaar is.

Tabel 2. PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling³¹

Palliatief, effectiviteit		
mOS in controlegroep ≤12 maanden	Winst OS	>12 weken en HR<0,70 óf toename van ≥2 jaar OS-winst ≥10% (op het laatste moment dat >20% van de patiënten in de interventiegroep na ≥2 jaar nog in leven is)*

mOS in controlegroep ≥12 maanden	Winst OS	>16 weken en HR <0,70 óf toename van ≥3 jaar OS-winst ≥10% (op het laatste moment dat >20% van de patiënten in de interventiegroep na ≥3 jaar nog in leven is)*
	Winst PFS	>16 weken en HR<0,70

HR, *hazard ratio*; mOS, mediane algehele overleving; OS, algehele overleving; PFS, progressievrije overleving

*Dit criterium is in 2024 toegevoegd.

2.1.3.2 *Kwaliteit van leven*

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de meting van de algehele kwaliteit van leven zijn verschillende instrumenten beschikbaar, zoals de *EuroQoL 5-dimension questionnaire* (EQ-5D, met een range van <0 [slechter dan dood] tot 1) en de bijbehorende *EuroQoL visual analog scale* (EQ-VAS, range 0-100). De EQ-5D beoordeelt de kwaliteit van leven in vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC-QLQ-C30, range 0-100)³².

Klinische relevantiegrens

Elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De MID voor de EQ-5D is 0,08 voor longkanker op basis van UK-index scores³³ en 7 punten voor de EQ-VAS³⁴. De MID voor de EORTC QLQ-C30 bedraagt een verschil van ≥10 punten³⁵. De beroepsgroep geeft aan dat het voor patiënten met gevorderde NSCLC en een HER2-mutatie in de tweede lijn belangrijk is dat de kwaliteit van leven ten minste wordt behouden. In de praktijk gaat deze volgens de beroepsgroep door de standaardbehandeling docetaxel in de tweede lijn namelijk snel achteruit, waardoor de behandelduur met docetaxel vaak beperkt is. Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan ook als klinisch relevant worden beschouwd.

2.1.3.3 *Ernstige ongunstige effecten*

De incidentie van ernstige ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens

Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten.

2.1.3.4 *Stakers als gevolg van ongunstige effecten*

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

Klinische relevantiegrens

Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen MID's 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 gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardised 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 mei 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over trastuzumab-deruxtecan en docetaxel bij gevorderde NSCLC met HER2-mutatie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **Bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken *Summary of Product Characteristics*, SmPC) van het registratiedossier en het *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 (fase II of III) met trastuzumab-deruxtecan en docetaxel bij gevorderde NSCLC met HER2-mutatie

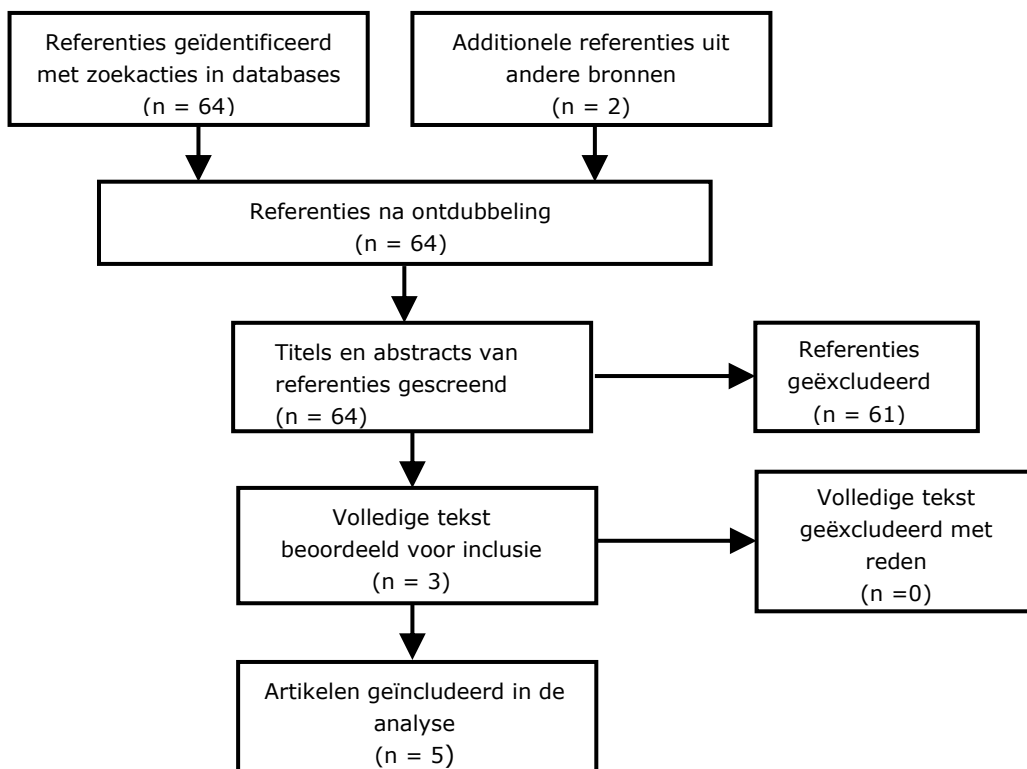
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 64 referenties, waarvan drie artikelen voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Twee geïncludeerde artikelen beschrijven de resultaten van verschillende data-cutoffs van de DESTINY-Lung02 (DL02)-registratiestudie van trastuzumab-deruxtecan, gepubliceerd door Goto et al. (2023) en Jänne et al. (2025)^{36, 37}. Het derde artikel beschrijft een systematische review en indirecte vergelijking tussen trastuzumab-deruxtecan en verschillende laterelijnsbehandelingen voor HER2-gemuteerde NSCLC uitgevoerd door Cappuzzo et al.³⁸. Ten slotte zijn als additionele referenties twee publicaties van de CheckMate 057-studie die is gebruikt in Cappuzzo et al. meegenomen.^{25, 39}

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **Bijlage 2**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **Bijlage 3**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1 DESTINY-Lung02 (DL02)

DL02 is een wereldwijde, multicenter, open-label, gerandomiseerde fase-II-studie waarin de veiligheid en werkzaamheid van 2 doses trastuzumab-deruxtecan werd onderzocht bij patiënten met gemetastaseerde (stadium IV) NSCLC met HER2-mutatie die eerder waren behandeld met platinagebaseerde chemotherapie en *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG-PS) 0-1. 152 patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar elke 3 weken intraveneus toegediend trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (n=102) of 6,4 mg/kg (n=50). Eén patiënt in de 5,4 mg/kg-arm kreeg geen behandeling. Aangezien de aanbevolen dosis trastuzumab-deruxtecan volgens de SmPC 5,4 mg/kg is, is dit de dosering die in dit rapport wordt beoordeeld¹. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie volgens beoordeling van de onderzoeker (RECIST 1.1), klinische progressie, intrekking van de toestemming van de patiënt, onaanvaardbare bijwerkingen, zwangerschap, of overlijden.

Het primaire eindpunt was bevestigde objectieve responsratio (*confirmed objective response rate*, cORR), gedefinieerd als de som van complete respons (CR) en partiële respons (PR) ratio's, onafhankelijk en geblindeerd beoordeeld aan de hand van RECIST 1.1. Secundaire eindpunten waren:

- cORR beoordeeld door de onderzoeker
- Duur van respons (DOR)
- Ziektecontroleeratio (*disease control rate*, DCR), gedefinieerd als het percentage patiënten dat tijdens de behandeling een CR, PR, of stabiele ziekte bereikte, onafhankelijk en geblindeerd vastgesteld, en daarna beoordeeld door de onderzoeker
- PFS
- OS
- Kwaliteit van leven, gemeten met de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-C30* (EORTC-QLQ- C30)
- Veiligheid

De EQ-5D-VAS was een exploratief eindpunt.

De primaire analyse van DL02 met data-cutoff van 23 december 2022 is gepubliceerd door Goto et al. en wordt gerapporteerd in de EPAR^{36, 3}. De finale analyse met data-cutoff 25 augustus 2023 is gepubliceerd in 2025 door Jänne et al.³⁷.

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncloseerde studies.

Patiënten met tumoren die een HER2-mutatie hebben zijn meestal vrouwen, niet-rokers, en jonger (gemiddelde leeftijd ~60 jaar) en hebben vrijwel uitsluitend een adenocarcinoom. In de 5,4 mg/kg-arm van DL02 was de mediane leeftijd 59 jaar, was 64% van de geïncloseerde populatie vrouw, en was er bij 98% sprake van adenocarcinoom. Dit komt overeen met het profiel van HER2-mutant NSCLC. Wel had 46,1% van de patiënten in de 5,4 mg/kg-arm een rookgeschiedenis. Het grootste gedeelte (62%) van de patiënten was afkomstig uit Azië, de rest voornamelijk uit Europa. Twee derde van de patiënten had één eerdere systemische behandeling voor gevorderde ziekte ondergaan, de rest ≥2 behandelingen. Alle patiënten hadden een eerdere behandeling met platinabevattende chemotherapie gehad, 75% van de patiënten had eerder immunotherapie gehad, en 31% had eerder docetaxel gekregen. 37,5% van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen op het moment van inclusie.

3.2.2 Indirecte vergelijking

De effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan is door Cappuzzo et al. indirect vergeleken met verschillende tweedelijnsbehandelingen, waaronder docetaxel, bij patiënten met gevorderde NSCLC³⁸. Als indirecte vergelijkingen zijn een netwerkmeta-analyse (NMA) en een *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) uitgevoerd.

Studieselectie

Om relevante klinische studies te identificeren voor de indirecte vergelijkingen is in september 2020 (met een update in 2023) een literatuursearch uitgevoerd. In de literatuursearch werden studies geïncloseerd met volwassen patiënten met eerder behandeld inoperabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC, ongeacht HER2-mutatie.

Beschrijvende statistiek werd toegepast om de vergelijkbaarheid van de baselinekarakteristieken tussen de studies te beoordelen. Hierbij lag de nadruk op relevante prognostische factoren en *treatment effect modifiers* (TEM's), die zijn geïdentificeerd in een literatuurstudie en gevalideerd door klinisch experts. De volgende factoren werden in overweging genomen:

- Leeftijd
- Geslacht
- Rookstatus
- Ziektestadium (IIIb en IV)
- EGFR-mutatiestatus

- Andere mutatiestatus (bijv. ALK, KRAS)
- Histologie
- ECOG-PS
- Aantal metastatische locaties
- Eerdere behandeling(en)
- Totaal tumorvolume
- Tumordiameter
- Lymfekliervolume
- PD-L1-expressie (bij gebruik van pembrolizumab)

Waar mogelijk werden baselinekenmerken van niet-plaveiselcelpatiënten gebruikt voor de beoordeling van heterogeniteit. Als deze niet beschikbaar waren, werden in plaats daarvan patiëntkenmerken van de populatie met gemengde histologie gebruikt. Omdat de meerderheid van de patiënten niet-plaveiselcelcarcinoom had (bijvoorbeeld 99% in DL02), werden de baselinekenmerken van de volledige populatie met gemengde histologie nog steeds als representatief beschouwd.

Omdat HER2-mutatiestatus niet werd gerapporteerd of getest in de vergelijkende studies, was het niet mogelijk om te corrigeren voor HER2-mutatie. Om dit te ondervangen werden twee stappen ondernomen:

1. Om een vergelijkbare populatie te waarborgen, werden er alleen studies met patiënten met een wildtype voor andere behandelbare drivermutaties meegenomen, aangezien in DL02 patiënten met een bekende drivermutatie anders dan HER2 werden uitgesloten.
2. Andere kenmerken waarvan bekend is dat ze gecorreleerd zijn aan HER2-mutatiestatus (zoals ziektestadium, wel/niet roken, geslacht, leeftijd, en gelijktijdige mutaties) werden beoordeeld om ervoor te zorgen dat ze goed in balans waren tussen alle geïnccludeerde studies.

De selectie van studies voor de NMA en de MAIC was gebaseerd op steekproefgrootte, overlap met de DL02-populatie, en de beschikbaarheid van prognostische factoren en TEM's. Voor de MAIC gold dat als er meerdere studies in aanmerking kwamen, de studies die ook in de NMA waren opgenomen de voorkeur kregen.

Indirecte vergelijkingen

De NMA en MAIC werden uitgevoerd volgens richtlijnen van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)^{40, 41}. De primaire data-cutoff van DL02 (23 december 2022) is gebruikt voor de NMA en MAIC. Voor de MAIC is een scenario-analyse toegevoegd met data uit de data-cutoff van 25 augustus 2023.

NMA

Omdat de DL02-studie geen vergelijkende arm had, kan trastuzumab-deruxtecan niet in een *anchored* NMA worden opgenomen. Cappuzzo et al. hebben daarom een externe controle-arm gegenereerd op basis van beschikbare individuele patiëntgegevens uit twee historische klinische studies (de INTEREST-studie uit 2008 en de VITAL-studie uit 2012)^{24, 42}. De docetaxel-arm van de INTEREST-studie werd geselecteerd voor de basisanalyse vanwege de betere overeenkomst van de populatie met DL02 wat betreft het aantal eerdere behandelingen. De docetaxel-arm van de VITAL-studie werd gebruikt als sensitiviteitsanalyse, aangezien de meeste patiënten in deze studie één eerdere behandelingslijn hadden (98,3%) vergeleken met slechts 29,5% voor trastuzumab-deruxtecan uit DL02.

Propensity score-weging werd toegepast om de baselinekenmerken van de externe arm en DL02 in evenwicht te brengen. Vervolgens werd een NMA uitgevoerd met als uitkomstmaten PFS, OS en ORR. In **Figuur 1** is het netwerk van bewijs voor alle drie de uitkomstmaten te zien. Alle resultaten waren afkomstig uit de niet-plaveiselcelcarcinoompopulaties van de studies. Over het algemeen waren de patiëntkenmerken na weging in evenwicht tussen de studies, met uitzondering van de prevalentie van hersenmetastasen, die hoger bleef in de trastuzumab-

Tabel 3. Uitgevoerde indirecte vergelijkingen van trastuzumab-deruxtecan met docetaxel uit Cappuzzo et al.³⁸

NMA/MAIC	Data-cutoff DL02	docetaxel
NMA	23 december 2022	Externe controle-arm uit INTEREST
NMA	23 december 2022	Externe controle-arm uit VITAL
MAIC	25 augustus 2023	CheckMate 057
MAIC	23 december 2022	CheckMate 057
MAIC	25 augustus 2023	IFCT-1103 ULTIMATE
MAIC	23 december 2022	IFCT-1103 ULTIMATE

In de gerandomiseerde open-label fase III-studie CheckMate 057 (CM057) uit 2015 werden de effectiviteit en veiligheid van nivolumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met gevorderde niet-plaveisel-NSCLC die ziekteprogressie hadden doorgemaakt na eerdere behandeling met platinabevattende chemotherapie²⁵. In de eveneens gerandomiseerde open-label fase III-studie IFCT-1103 ULTIMATE uit 2020 werd paclitaxel in combinatie met bevacizumab vergeleken met docetaxel bij gevorderde non-plaveicelcarcinoom-NSCLC na eerdere behandeling⁴³. In CM057 werden 268 patiënten behandeld met docetaxel, in IFCT-1103 ULTIMATE waren dit er 55.

Keuze meest relevante indirecte vergelijking trastuzumab-deruxtecan met docetaxel

De externe controle-arm die is gebruikt bij de NMA introduceert *residual confounding*. Ook komen de voor de externe controle-arm gebruikte studies uit 2008 en 2012, waardoor die de huidige klinische praktijk minder goed reflecteren. Verder wordt door de resterende onevenwichtigheden in prognostische factoren (hersenmetastasen en aantal eerdere behandellijnen) de validiteit van de NMA verder beperkt. Ten slotte is de NMA gebaseerd op minder mature DL02-data uit 23 december 2022. Om deze redenen zijn de vergelijkingen uit de NMA te onzeker om mee te nemen in deze beoordeling.

CM057 heeft de voorkeur boven IFCT-1103 ULTIMATE gezien de grotere steekproefgrootte, de minder restrictieve inclusiecriteria, en de mogelijkheid om voor meer prognostische factoren te corrigeren. Wel is CM057 gepubliceerd in 2015 en daarmee ouder dan IFCT-1103 ULTIMATE uit 2020. In deze beoordeling wordt de MAIC met CM057 meegenomen als meest relevante indirecte vergelijking, met de finale datacut-off van DL02 van 25 augustus 2023. De MAIC met IFCT-1103 ULTIMATE wordt besproken in de Overige overwegingen (§3.3.3.3) als sensitiviteitsanalyse.

MAIC DL02 en CM057

De baselinekarakteristieken van DL02 en CM057 zijn te zien in **Bijlage 4**. DL02 includeerde alleen patiënten met HER2-mutaties en excludeerde patiënten met andere drivermutaties. CM057 had geen inclusie criterium op basis van drivermutatie, waardoor 13% van de docetaxel-arm een EGFR-mutatie had, 3% een ALK-translocatie, en 12% een KRAS-mutatie. Er is niet gerapporteerd welk percentage een HER2-mutatie had. Dit komt niet overeen met de door Cappuzzo et al. beschreven methode om alleen studies met patiënten met een wildtype voor andere drivermutaties dan HER2 mee te nemen.

Verder includeerde DL02 patiënten met ten minste één eerdere behandellijn, en CM057 maximaal twee eerdere lijnen. Ook includeerde DL02 alleen gemetastaseerde patiënten (stadium IV) en CM057 zowel patiënten met stadium IIIb als stadium IV. Om deze reden werd DL02 beperkt tot patiënten die in de tweede of derde lijn werden behandeld. Dit ging om 69 van de 102 (68%) patiënten in de 5,4 mg/kg-arm. CM057 excludeerde patiënten die eerder behandeld werden met immunotherapie of docetaxel, terwijl in DL02 31% van de patiënten eerder met

docetaxel en 75% met immunotherapie was behandeld. Hier werd niet voor gecorrigeerd in de indirecte vergelijking.

Vervolgens is gecorrigeerd op leeftijd, geslacht, rookgeschiedenis, ECOG-PS, aantal metastasen, en percentage patiënten met één voorgaande behandeling. Omdat DL02 alleen patiënten bevatte met stadium IV, werden alleen deze patiënten meegenomen in de MAIC. Ook kon er niet gecorrigeerd worden op tumorvolume, tumordiameter, en nodaal volume omdat deze data niet beschikbaar waren. Er is niet gecorrigeerd op EGFR-, ALK-, of KRAS-mutatie, omdat de meerderheid van de patiënten in de studies deze drivermutaties niet hadden volgens de auteurs. Dit komt echter niet overeen met de bekende baselinekarakteristieken van CM057. Ten slotte is er niet gecorrigeerd op histologie wegens de focus op populaties met een niet-plaveiselcarcinoom. Er is niet gerapporteerd welke vervolgbehandelingen de patiënten in de MAIC kregen.

De uiteindelijke effectieve steekproefgrootte (*effective sample size*, ESS) was 29,7, overeenkomend met 29,1% van de oorspronkelijke steekproefgrootte van de 5,4 mg/kg-arm van DL02. In **Tabel 4** is een vergelijking te zien tussen de baselinekarakteristieken van de docetaxel-arm in CM057 en de DL02 trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm (voor en na weging). Hoewel de armen na weging overeenkwamen, verschilde de trastuzumab-deruxtecan-arm na weging aanzienlijk van de oorspronkelijke trastuzumab-deruxtecan-arm wat betreft het percentage mannen, rokers, patiënten met hersenmetastasen en patiënten met één eerdere systemische therapie.

Tabel 4. Vergelijking van baselinekarakteristieken tussen de DL02 trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm (voor en na weging) en CM057 docetaxel³⁸

Karakteristiek	Docetaxel in CM057	DL02 trastuzumab-deruxtecan 5.4 mg/kg	DL02 trastuzumab-deruxtecan 5.4 mg/kg (beperkt tot 2e en 3e lijn)	DL02 trastuzumab-deruxtecan 5.4 mg/kg (na weging)
N of ESS	290	102	69	29,7
Leeftijd*, gemiddeld of mediaan**	62,3	59,8	59,2	59,9
Leeftijd, % patiënten <65 jaar	53,4%	60,8%	62,3%	53,4%
% ECOG-PS 0	32,8%	28,4%	27,5%	32,8%
Geslacht, % mannen	57,9%	36,3%	36,2%	57,9%
Rookgeschiedenis, % nooit gerookt	20,7%	53,9%	53,6%	20,7%
% HER2-mutatie	Niet gerapporteerd	100%	100%	100%
% EGFR-mutatie	13%	0%	0%	0%
% ALK-translocatie	3%	0%	0%	0%
% KRAS-mutatie	12%	0%	0%	0%
% levermetastases	20,7%	23,5%	20,3%	20,7%
% hersenmetastases	11,7%	34,3%	33,3%	11,7%

% voorgaande platinagebaseerde therapie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Voorgaande lijnen systemische therapie, % 1 voorgaande lijn	89,3%	35,3%	52,2%	89,3%

*Leeftijd was een categorische variabele in de aanpassing

**Gemiddelde leeftijd was gerapporteerd in DL02, mediaan in CM057

CM057, CheckMate 057; DL02, DESTINY-Lung02; ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; ESS, *effective sample size* (effectieve steekproefgrootte)

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 door het Zorginstituut aangepaste versie van de *Newcastle Ottawa scale* gebruikt gebruikt om de indirecte vergelijking te beoordelen.

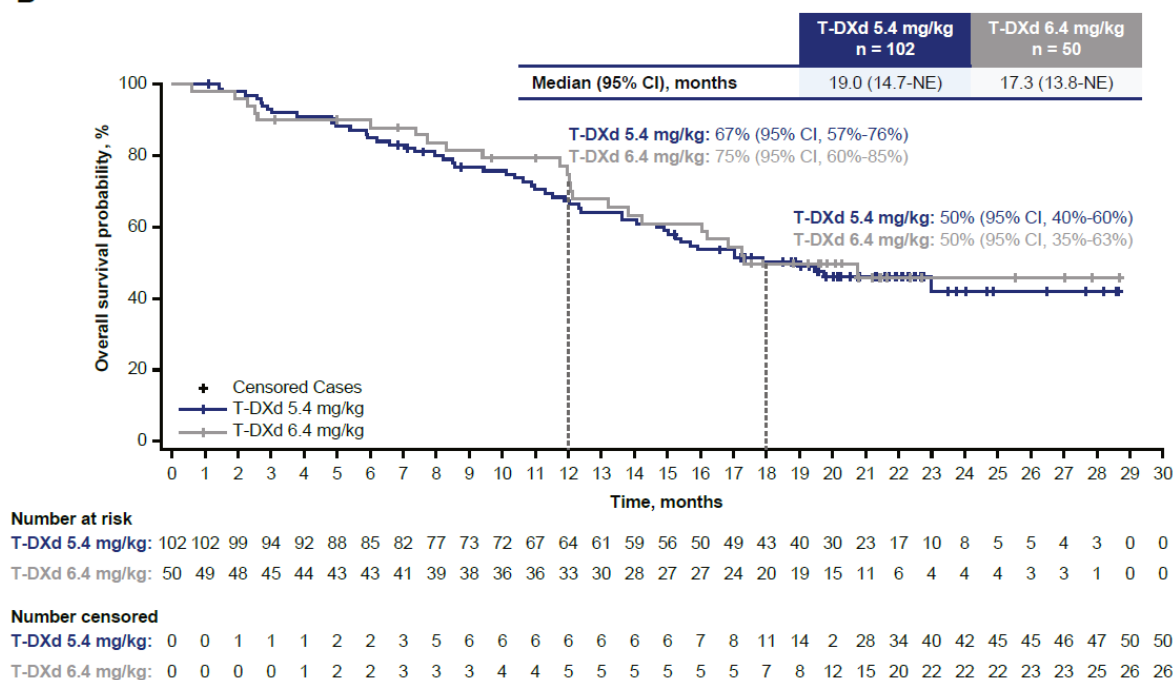
De beoordeling van het risico op bias staat in **Bijlage 5**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het GRADE-bewijsprofiel (**Bijlage 6**). De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risico op 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, matig, laag, of zeer laag zijn.

3.3.1 Overleving (algehele overleving)

Trastuzumab-deruxtecan (DL02)

Bij de finale data-cutoff van 25 augustus 2023 met een mediane follow-upduur van 15,8 maanden was de mediane OS 19,0 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 14,7-niet-schatbaar [NS]) in de trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm³⁷. Bij de finale data-cutoff waren 52 van de 102 patiënten (51%) in deze arm overleden, en werden nog maar 13/101 patiënten (12,9%) die trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg kregen behandeld. In **Figuur 2** wordt de Kaplan-Meiercurve voor de OS weergegeven.

B



Figuur 2. Kaplan-Meiercurve voor OS in DL02³⁷

CI, confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); NE, not estimable (niet schatbaar); T-DXd, trastuzumab deruxtecan

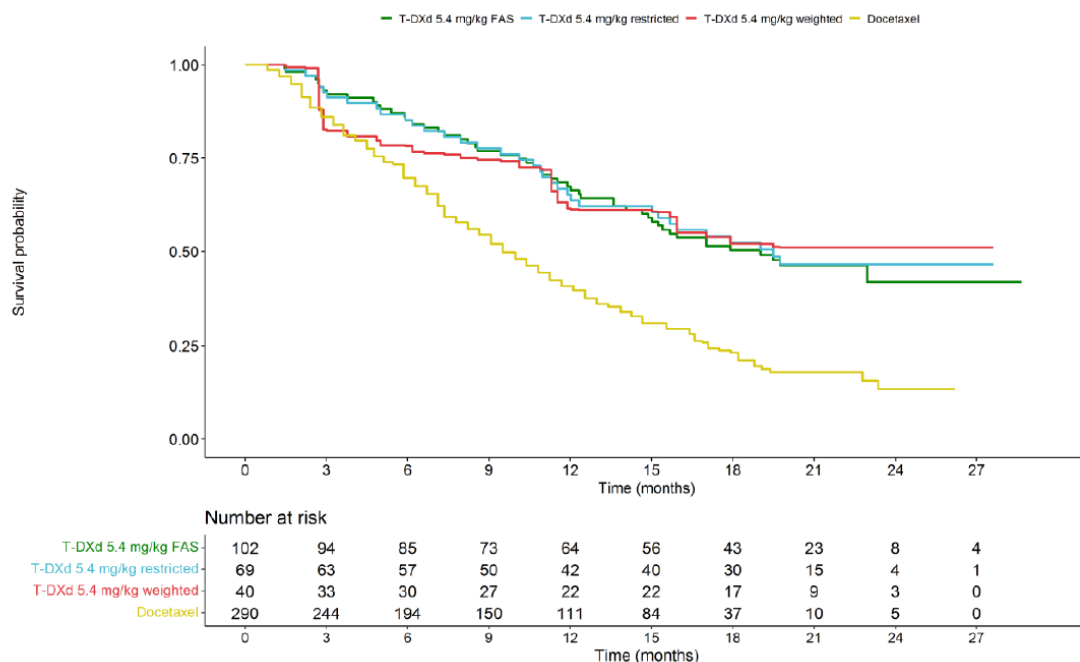
Indirecte vergelijking *Cappuzzo et al.*

Na een minimumfollow-upduur van 17,2 maanden was de mediane OS in de ongewogen docetaxel-arm van CM057 9,4 maanden (95% BI; 8,1-10,7) in de gepubliceerde resultaten en 9,5 (95% BI; 8,2-11,2) in de gedigitaliseerde curve (**Tabel 5**). De mediane OS in de tot de tweede of derde lijn beperkte en opnieuw gewogen trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm was niet bereikt, aangezien de overlevingscurve een plateau boven de 50% overlevingskans blijft vertonen (zie rode lijn **Figuur 3**).

Tabel 5. Mediane OS voor trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (DL02) en docetaxel (CM057) met data-cutoff augustus 2023³⁸

Behandelarm	Analysestadium	N/ESS	Mediane OS in maanden (95% BI)
trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (DL02)	Origineel	N=102	19,0 (14,7-NS)
	Beperkt tot 2 ^e of 3 ^e lijn	N=69	19,5 (12,3-NS)
	Beperkte en opnieuw gewogen na MAIC	ESS=29,7	NS (11,3-NS)
Docetaxel (CM057)	Gepubliceerde resultaten	N=290	9,4 (8,1-10,7)
	Gedigitaliseerde curve	N=290	9,5 (8,2-11,2)

BI, betrouwbaarheidsinterval; ESS, effective sample size (effectieve steekproefgrootte); NS, niet schatbaar, OS, overall survival (algehele overleving)



Figuur 3. Kaplan-Meiercurves voor OS van trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (na beperking en herweging) (DL02) en docetaxel (CM057) met data-cutoff augustus 2023³⁸
T-DXd, trastuzumab deruxtecan

De indirecte vergelijking tussen de tot de tweede of derde lijn beperkte en opnieuw gewogen trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm van DL02 en docetaxel (CM057) geeft een HR van de OS van 0,43 (95% BI; 0,24-0,78) (**Tabel 6**). Wanneer de originele (niet-beperkte en -gewogen) trastuzumab-deruxtecan-arm wordt vergeleken met docetaxel geeft dit een HR van 0,44 (95% BI; 0,33-0,60).

Tabel 6. MAIC OS HR voor trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (DL02) versus docetaxel (CM057) met data-cutoff augustus 2023³⁸

Analyse	Vergelijking	N/ESS trastuzumab- deruxtecan	OS HR (95% BI) trastuzumab- deruxtecan vs docetaxel
Onaangepast	Originele trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm vs docetaxel uit gedigitaliseerde curve	N=102	0,44 (0,33-0,60)
Base case MAIC	Beperkte en opnieuw gewogen trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm vs docetaxel uit gedigitaliseerde curve	ESS=29,7	0,43 (0,24-0,78)

BI, betrouwbaarheidsinterval; ESS, *effective sample size* (effectieve steekproefgrootte); MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*; NS, niet schatbaar, OS, *overall survival* (algehele overleving)

GRADE-conclusie

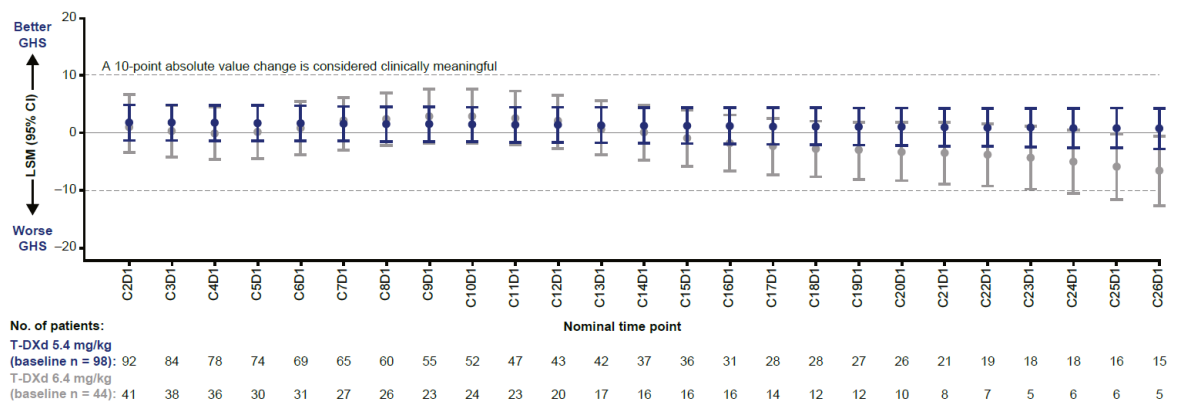
Het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de overleving is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens de indirecte vergelijking, het risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

3.3.2 Kwaliteit van leven

In de analyses van Cappuzzo et al. is de kwaliteit van leven niet meegenomen. Om deze reden wordt de kwaliteit van leven bij behandeling van trastuzumab-deruxtecan indirect en naïef vergeleken met de kwaliteit van leven bij docetaxel.

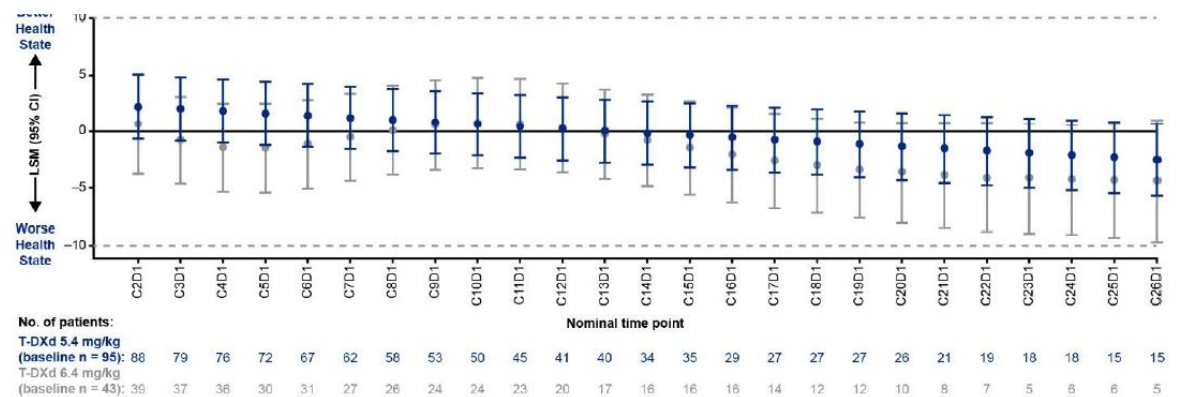
Trastuzumab-deruxtecan (DL02)

Bij baseline was de EORTC QLQ-C30 *global health status* (GHS) gemiddeld 61,7 (standaarddeviatie [SD] 25,2) in de trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm. Dit reflecteert een hogere ziektelast dan doorgaans wordt gezien in de Nederlandse algemene gezonde bevolking, maar is niet ongebruikelijk voor patiënten met gevorderde NSCLC^{44, 45}. De EORTC QLQ-C30 GHS bleef bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan behouden tot cyclus 26 (~75 weken) (**Figuur 5**). De gemiddelde veranderingen bleven stabiel dicht bij nul en binnen de klinische relevantiegrens van 10 punten. Na cyclus 26 was het aantal patiënten dat nog in behandeling was gedaald tot <10% en werden de resultaten niet langer als informatief beschouwd. De EORTC QLQ-C30-scores voor pijn en kortademigheid, evenals de scores voor fysiek functioneren, bleven gedurende de behandeling met trastuzumab-deruxtecan stabiel. Bij baseline was de EQ-5D-5L VAS-score gemiddeld 65,9 (SD 24,0). Ook deze score was lager dan die van de algemene Nederlandse bevolking, maar niet ongebruikelijk bij deze indicatie^{46, 47}. De EQ-5D-5L VAS-scores bleven stabiel tijdens de behandeling met trastuzumab-deruxtecan en binnen de klinische relevantiegrens van 7 punten (**Figuur 6**).³⁷



Figuur 5. Verandering van baseline in EORTC QLQ-C30 *global health status* in DL02³⁷

CI, confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; GHS, *global health status*; LSM, least squares mean; T-DXd, trastuzumab deruxtecan

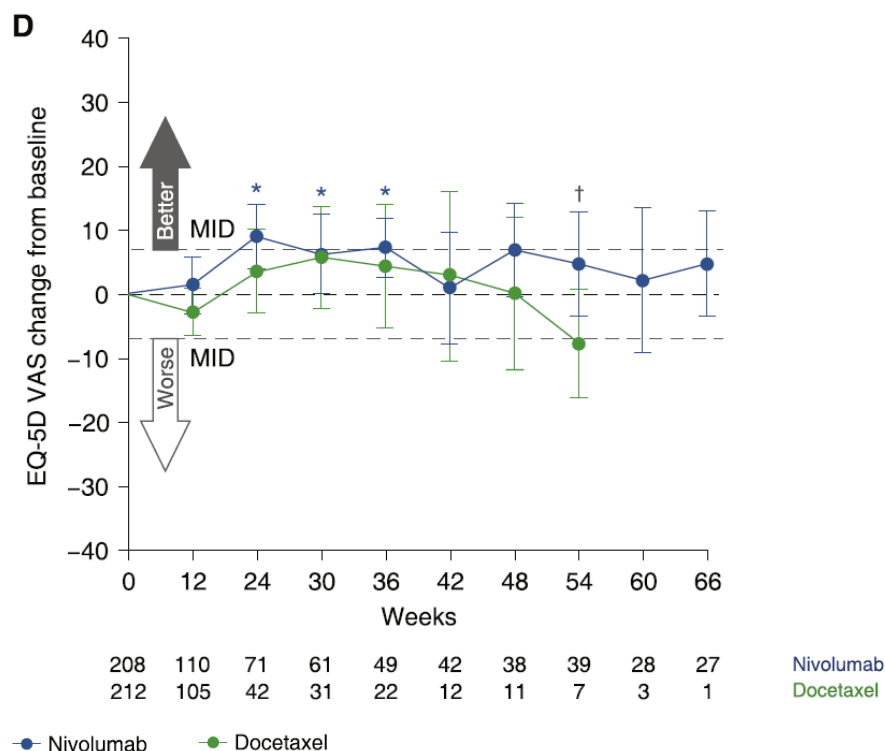


Figuur 6. Verandering van baseline in EQ-5D-5L VAS in DL02³⁷

CI, confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); EQ-5D-5L, EuroQol 5-Dimension, 5-Level cancer-specific core quality of life questionnaire; LSM, least squares mean; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; VAS, visual analog scale

Docetaxel (CM057)³⁹

In CM057 zijn als meetinstrumenten voor de kwaliteit van leven de *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS) en de EQ-5D meegenomen. Omdat de EQ-VAS ook gemeten is in DL02, worden deze resultaten hier weergegeven. Bij baseline was de EQ-5D-3L VAS-score in de docetaxel-arm gemiddeld 66,6 (SD 21,4). Net als bij trastuzumab-deruxtecan was deze score lager dan die van de algemene Nederlandse bevolking, maar niet ongebruikelijk bij deze indicatie^{46, 47}. De veranderingen ten opzichte van baseline in EQ-5D-VAS-scores in de docetaxel-arm waren niet significant en overschreden de MID over het algemeen niet, behalve in week 54. Omdat er nog maar erg weinig patiënten *at risk* waren in de docetaxel-arm in week 54 zijn deze resultaten erg onzeker (**Figuur 7**).



Figuur 7. Verandering van baseline in EQ-5D-5L VAS in CM057³⁹

*significant verschil binnen patiënt t.o.v. baseline ($P < 0,05$)

†significant verschil in veranderingen tussen de studie-armen ($P < 0,05$)

MID, minimally important difference

GRADE-conclusie

Het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de kwaliteit van leven is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens de naïeve indirecte vergelijking, het risico op bias, en indirect bewijs.

3.3.3 Overige overwegingen

3.3.3.1 Studie-opzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend-onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een RCT wenselijk is, maar mogelijk niet haalbaar. In DL02 is gerandomiseerd over twee behandelarmen, maar het ging hier om een dosisoptimalisatiestudie om de dosering van 6,4 mg/kg trastuzumab-deruxtecan te vergelijken met 5,4 mg/kg, nadat in de voorgaande studie

(DL01) de dosering van 6,4 mg/kg klinisch relevante toxiciteit liet zien. In DL01 was de ORR bij patiënten met HER2-mutant NSCLC die met 6,4 mg/kg trastuzumab-deruxtecan werden behandeld hoog (8/11 patiënten, 72,7%)³. Ook had een groot gedeelte van de patiënten >2 lijnen eerdere behandeling gehad. Dit verklaart waarom de dosering van 6,4 mg/kg, ondanks de toxiciteit, verder is onderzocht in DL02.

Op basis van bovenstaande begrijpt het Zorginstituut waarom er in plaats van de dosisoptimalisatiestudie DESTINY-Lung02 geen RCT met docetaxel is uitgevoerd.

De beroepsgroep geeft aan dat het niet ethisch was om na deze dosisoptimalisatiestudie een RCT met docetaxel uit te voeren. Volgens de beroepsgroep waren de resultaten van trastuzumab-deruxtecan in DL02 dermate overtuigend dat er geen sprake was van klinische equipoise met docetaxel, een behandeling met beperkte effectiviteit en een beperkte behandelduur door de verslechtering van de kwaliteit van leven in de praktijk. Hierdoor was volgens de beroepsgroep randomisatie naar docetaxel niet te verdedigen. Ook geeft de beroepsgroep aan dat zelfs als een RCT wenselijk was geweest, dit in de praktijk erg lastig zou zijn. Hoewel er in DL02 wél voldoende patiënten zijn geïnccludeerd (152 patiënten) om te randomiseren over 2 behandelarmen, blijven de aantallen patiënten erg laag en er worden er momenteel meerdere klinische trials tegelijk in dezelfde populatie uitgevoerd. Dit wordt ondersteund door de recente fase III-studie GeoMETry, waarin capmatinib in de tweede lijn werd vergeleken met docetaxel bij gemetastaseerde NSCLC-patiënten met een METex14-mutatie. De incidentie van de METex14-mutatie bij NSCLC is ongeveer 3-4% en daarmee vergelijkbaar met die van HER2²⁷. GeoMETry werd in 2023 voortijdig beëindigd, nadat in 3 jaar slechts 22 van de 90 beoogde patiënten geïnccludeerd waren. De CieBOM concludeerde op basis van deze studie dat in deze patiëntencategorie een gerandomiseerde fase III-studie niet haalbaar is²⁶.

Het Zorginstituut begrijpt op basis van bovenstaande ook, in lijn met de visie van de beroepsgroep en de CieBOM, dat gezien de ethische overwegingen en het huidige competitieve studielandschap het niet mogelijk is om nu alsnog een RCT met docetaxel uit te voeren.

3.3.3.2 DL02

Vergelijkbaarheid met Nederlandse klinische praktijk

DL02 komt overeen met de Nederlandse praktijk op leeftijd, percentage vrouwen en histologie. Wel had 46,1% van de patiënten een rookgeschiedenis, terwijl de HER2-mutatie vaker voorkomt bij niet-rokers. Ook geeft de beroepsgroep aan dat patiënten met een HER2-mutatie over het algemeen niet in de eerste lijn met immunotherapie worden behandeld, terwijl 75% van de patiënten in DL02 eerder was behandeld met immunotherapie. Het hoge percentage rokers zou dit gedeeltelijk kunnen verklaren. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van roken wordt volgens de beroepsgroep behandeling met immunotherapie namelijk overwogen. Subgroepanalyses van DL02 laten zien dat de respons consistent was ongeacht eerdere behandeling met immunotherapie. Hoewel de mate van voorbehandeling in DL02 dus niet geheel representatief is voor de Nederlandse praktijk, verwacht het Zorginstituut niet dat dit invloed heeft op de vertaling van de resultaten van DL02 naar patiënten die niet voorbehandeld zijn met immunotherapie.

In DL02 werden alleen patiënten geïnccludeerd met stadium IV NSCLC. In de Nederlandse praktijk is gevorderde NSCLC zowel gemetastaseerde ziekte (stadium IV) als lokaal gevorderde, niet-resecteerbare ziekte (stadium IIIA/B/C die om diverse redenen niet in aanmerking komen voor chemoradiotherapie of patiënten die deze behandeling al hebben ondergaan en nadien lokaal of regionaal, niet-metastatisch, progressieve ziekte vertonen. De beroepsgroep geeft aan dat het verschil in ziektestadium geen vertekening van de resultaten in de praktijk geeft.

Datamaturiteit

De mediane OS in de finale analyse (19,0 maanden) is vergelijkbaar met die van de primaire analyse (23 december 2022, follow-upduur 11,5 maanden) van 19,5 maanden (95% BI; 13,6-NS). Ook gezien het plateau in de Kaplan-Meiercurve worden de OS-data als voldoende matuur

beschouwd door het Zorginstituut om te kunnen beoordelen, ook al is de bovengrens van het 95% BI nog niet bereikt. Dit wordt ook onderschreven door de EMA³.

Subgroepanalyses

Er zijn in DL02 geen subgroepanalyses uitgevoerd voor de OS. Subgroepanalyses voor PFS en de ORR laten geen specifieke trends zien, met vergelijkbare responspercentages in diverse categorieën als leeftijd, geslacht, rookstatus, etniciteit, aanwezigheid van CZS-metastasen, regio, voorgaande behandelingen, en HER2-mutaties.³

3.3.3.3 Indirecte vergelijking met CM057

Vergelijkbaarheid met Nederlandse klinische praktijk en bias

Omdat HER2-mutatiestatus niet is gerapporteerd in CM057 is dit niet meegenomen als variabele in de indirecte vergelijking. Cappuzzo et al. zeggen hiervoor te corrigeren door alleen studies met patiënten met een wildtype voor andere behandelbare drivermutaties mee te nemen, en andere kenmerken waarvan bekend is dat de gecorreleerd zijn aan HER2-mutatiestatus in balans te brengen. In CM057 zijn echter wél patiënten geïnccludeerd met EGFR-, ALK-, en KRAS-mutatie. Deze patiënten zijn dus minder representatief voor de Nederlandse klinische praktijk. Omdat de overleving van patiënten met EGFR-, ALK-, en KRAS-mutaties over het algemeen hoger is dan die van patiënten met HER2-mutaties, zou dit kunnen leiden tot bias in het voordeel van docetaxel en dus voor een mogelijke onderschatting van het relatieve effect van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. docetaxel.

Gezien de inclusiecriteria van DL02 werden ook in de indirecte vergelijking alleen patiënten met stadium IV meegenomen. CM057 includeerde patiënten met maximaal twee eerdere behandellijnen, terwijl DL02 geen maximum stelde aan het aantal voorgaande behandelingen. Na weging had 89% van de patiënten 1 voorgaande therapielijng gehad. Dit is in lijn met de verwachte plaatsbepaling in Nederland. Het percentage mannen (58%) was hoger dan in Nederland. De gemiddelde leeftijd en rookgeschiedenis kwamen wel overeen met de Nederlandse praktijk. Er is in de indirecte vergelijking niet gecorrigeerd voor eerdere behandeling met docetaxel of immunotherapie. Omdat 31% van de patiënten in DL02 en geen van de patiënten in CM057 eerder docetaxel had gekregen kan dit ook leiden tot een niet-gecorrigeerd verschil tussen de groepen. Het is onduidelijk wat de impact hiervan is op de resultaten.

De beroepsgroep geeft aan dat de mediane OS in de groep patiënten met gevorderde NSCLC met HER2-mutatie die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie ongeveer 1 jaar is. De beroepsgroep noemt de mediane OS van 9,4 maanden voor docetaxel daarmee mogelijk een kleine onderschatting.

In de docetaxel-arm van CM057 bleef de kwaliteit van leven, gemeten met de EQ-5D-VAS, over het algemeen stabiel. De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat in de regel de kwaliteit van leven tijdens en na behandeling met docetaxel in de tweede lijn achteruitgaat en dat dit in de praktijk de belangrijkste reden is waarom de behandelduur met docetaxel beperkt is.

Sensitiviteitsanalyses

Zoals te zien in **Tabel 6** liet de MAIC met de originele (niet beperkte of gewogen) trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm uit DL02 een vergelijkbare OS zien als de *base case* MAIC. Ook de OS uit de sensitiviteitsanalyse met alleen de gewogen (en dus niet beperkte) trastuzumab-deruxtecan-arm (ESS 31,4) was vergelijkbaar (0,42 [95% BI; 0,23-0,75]).

3.3.3.4 Indirecte vergelijking met IFCT-1103 ULTIMATE

De MAIC met DL02 en IFCT-1103 ULTIMATE is uitgevoerd als sensitiviteitsanalyse. Na beperking en opnieuw wegen van de trastuzumab-deruxtecan-arm kwam de ESS uit op 30,8. De resultaten van de OS zijn te zien in **Tabel 7 en 8** en komen goed overeen met de MAIC met CM057.

Tabel 7. Mediane OS voor trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (DL02) en docetaxel (IFCT-1103 ULTIMATE) met data-cutoff augustus 2023³⁸

Behandelarm	Analysestadium	N/ESS	Mediane OS in maanden (95% BI)
trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (DL02)	Origineel	N=102	19,0 (14,7-NS)
	Beperkt tot 2 ^e of 3 ^e lijn	N=69	19,5 (12,3-NS)
	Beperkte en opnieuw gewogen na MAIC	ESS=30,8	NS (15,7-NS)
Docetaxel (IFCT-1103 ULTIMATE)	Gepubliceerde resultaten	N=55	11,4 (7,7-13,1)
	Gedigitaliseerde curve	N=55	11,3 (7,7-13,1)

BI, betrouwbaarheidsinterval; ESS, *effective sample size* (effectieve steekproefgrootte); NS, niet schatbaar, OS, *overall survival* (algehele overleving)

Tabel 8. MAIC OS HR voor trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg (DL02) versus docetaxel (IFCT-1103 ULTIMATE) met data-cutoff augustus 2023³⁸

Analyse	Vergelijking	N/ESS trastuzumab- deruxtecan	OS HR (95% BI) trastuzumab- deruxtecan vs docetaxel
Onaangepast	Originele trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm vs docetaxel uit gedigitaliseerde curve	N=102	0,53 (0,35-0,80)
Base case MAIC	Beperkte en opnieuw gewogen trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg-arm vs docetaxel uit gedigitaliseerde curve	ESS=30,8	0,43 (0,23-0,79)

BI, betrouwbaarheidsinterval; ESS, *effective sample size* (effectieve steekproefgrootte); MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*; NS, niet schatbaar, OS, *overall survival* (algehele overleving)

3.3.3.5 Effectiviteit immunotherapie

Hoewel behandeling met immunotherapie in de richtlijn wordt afgeraden bij patiënten met NSCLC en een HER2-mutatie vanwege een gebrek aan effectiviteit, is dit een vergoede behandeling voor alle patiënten met NSCLC (ongeacht mutatiestatus) die in de praktijk soms toch wordt ingezet bij patiënten met HER2-mutatie. In CM057 werd de effectiviteit van docetaxel vergeleken met die van nivolumab. De mediane OS van de 292 patiënten die in CM057 met nivolumab werden behandeld was 12,2 maanden (95% BI; 9,7-15,0)²⁵. Hoewel deze gegevens niet specifiek betrekking hebben op NSCLC-patiënten met HER2-mutatie, valt op dat deze OS hoger is dan die van docetaxel, maar nog steeds aanzienlijk lager dan de mediane OS van 19,0 maanden bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan in DL02. In IFCT-1103 ULTIMATE was de mediane overleving bij paclitaxel in combinatie met bevacizumab met 9,9 maanden nog lager ⁴³. Ook de OS van tislelizumab (16,9 maanden) en atezolizumab (13,8 maanden) bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC zijn lager dan die van trastuzumab-deruxtecan⁴⁸. Deze data ondersteunen dat het behalen van een mediane OS van 19,0 maanden in een tweedelijnssetting bij patiënten met NSCLC een klinisch relevant effect is.

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van trastuzumab-deruxtecan en docetaxel zijn grotendeels vergelijkbaar met elkaar en met chemotherapie. Bij beide middelen zijn misselijkheid, vermoeidheid, braken, alopecia, anemie, neutropenie, diarree bijwerkingen die het meest voorkomen. Bij trastuzumab-deruxtecan zijn dit daarnaast ook constipatie, verminderde eetlust, verhoogde transaminasen, skeletspierstelselpijn, trombocytopenie, en leukopenie. Bij docetaxel komt stomatitis veel voor.

Daarnaast komen er ook HER2-blokkadespecifieke bijwerkingen voor bij trastuzumab-deruxtecan, zoals interstitiële longziekte en linkerventrikeldysfunctie.

In de indirecte vergelijkingen van Cappuzzo et al. werden geen ongunstige effecten meegenomen. Om deze reden wordt er hier een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de ongunstige effecten van trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg in DL02 en docetaxel in CM057.

3.4.1 *Ernstige ongunstige effecten*

*Trastuzumab-deruxtecan (DL02)*³⁷

De *safety analysis set* van DL02 bestaat uit alle patiënten die ten minste één dosis trastuzumab-deruxtecan hebben gehad. Eén patiënt uit de 5,4 mg/kg-arm kreeg geen enkele toediening en is daarom niet in de veiligheidsanalyse (n=101) opgenomen. Bij de data-cutoff van 25 augustus 2023 bedroeg de mediane blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan 7,7 maanden.

Van de 101 patiënten die werden behandeld met trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg ervoeren 40 patiënten (39,6%) een ernstig (*serious*) ongunstig effect. Hiervan waren er 14 (13,9%) beoordeeld als interventiegerelateerd. Bij 7 patiënten (6,9%) heeft een ongunstig effect geleid tot overlijden, hiervan was er één interventiegerelateerd. Het ging hier om pneumonitis bij een vrouw van 73 jaar.

*Docetaxel (CM057)*²⁵

In zowel CM057 als IFCT-1103 ULTIMATE zijn de ernstige (*serious*) ongunstige effecten ongeacht oorzaak niet gerapporteerd. Om deze reden worden in de GRADE-beoordeling de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten met elkaar vergeleken.

Van de 268 patiënten die behandeld werden met docetaxel in CM057 ervoeren 180 patiënten (67,2%) een graad 3-4 ongunstig effect. 53 patiënten (20,0%) hadden een interventiegerelateerd ernstig (*serious*) ongunstig effect. Er zijn geen interventiegerelateerde ongunstige effecten vastgesteld die tot overlijden hebben geleid.

Naïeve indirecte vergelijking

Wanneer de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten tussen de studies worden vergeleken, is het door het Zorginstituut berekend RR 0,70 (95% BI; 0,41-1,21).

GRADE-conclusie

Het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens de indirecte vergelijking, het risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

3.4.2 *Stakers als gevolg van ongunstige effecten*

*Trastuzumab-deruxtecan (DL02)*³⁷

Van de 101 patiënten die werden behandeld met trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg staakten 17 patiënten (16,8%) de behandeling vanwege een ongunstig effect. Hiervan waren er 15 (14,9%) beoordeeld als interventiegerelateerd.

*Docetaxel (CM057)*²⁵

In zowel CM057 als IFCT-1103 ULTIMATE zijn het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ongeacht oorzaak niet gerapporteerd. Om deze reden worden in de GRADE-beoordeling

de stakers als gevolg van een interventiegerelateerd ongunstig effect met elkaar vergeleken. In de docetaxel-arm van CM057 staakten 40 van de 268 patiënten (14,9%) de behandeling wegens een interventiegerelateerd ongunstig effect.

Naïeve indirecte vergelijking

De door het Zorginstituut berekende RR voor het aantal stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten is 1,00 (95% BI; 0,56-1,72).

GRADE-conclusie

Het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de stakers als gevolg van een interventiegerelateerd ongunstig effect is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens de indirecte vergelijking, het risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

3.4.3 Overige overwegingen

In DL02 had 32,4% van de patiënten die met docetaxel werden behandeld meer dan twee lijnen voorbehandeling gekregen, ten opzichte van geen van de patiënten in CM057. Omdat de ongunstige effecten naïef met elkaar worden vergeleken, is hier niet voor gecorrigeerd. Patiënten in een latere lijn stoppen door hun slechtere conditie mogelijk eerder met de behandeling wegens een ongunstig effect.

Het veiligheidsprofiel van trastuzumab-deruxtecan bij de behandeling van patiënten met HER2-gemuteerd NSCLC wordt verder onderzocht in de lopende DESTINY-Lung04-studie.

3.5 Ervaring

De ervaring met trastuzumab-deruxtecan en docetaxel is weergegeven in **Tabel 9**. De ervaring met trastuzumab-deruxtecan is voldoende, en de ervaring met docetaxel is ruim.

Tabel 9. Ervaring met trastuzumab-deruxtecan vergeleken met docetaxel

	<i>trastuzumab-deruxtecan¹</i>	<i>docetaxel</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	Trastuzumab-deruxtecan heeft sinds 2021 een marktautorisatie en is sinds 2023 geregistreerd voor NSCLC. ¹	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		Sinds 1995 ⁴⁹

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van trastuzumab-deruxtecan en docetaxel^{1, 49}.

Docetaxel heeft een contra-indicatie voor overgevoeligheid en (ernstige) neutropenie, terwijl trastuzumab-deruxtecan buiten overgevoeligheid geen vastgestelde contra-indicaties heeft in de SmPC.

Trastuzumab-deruxtecan kent wel specifieke waarschuwingen, met name het risico op interstitiële longziekte/pneumonitis, wat potentieel fataal kan zijn, en linkerventrikeldysfunctie. Ook wordt neutropenie genoemd. De belangrijkste waarschuwingen bij docetaxel zijn

myelosuppressie, gastro-intestinale reacties, huidreacties, vochtretentie, ademhalingsstoornissen, en leverfunctiestoornissen.

Verder zijn er verschillen in interactieprofiel: docetaxel wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 en heeft daardoor relevante farmacokinetische interacties, terwijl trastuzumab-deruxtecan nauwelijks CYP-gemedieerde interacties heeft.

Ten slotte zijn er verschillen in het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties: docetaxel vereist strikte aandacht voor leverfunctie en hematologische parameters, terwijl bij trastuzumab-deruxtecan met name voorzichtigheid geboden is bij patiënten met (risico op) longziekten en tijdens zwangerschap vanwege sterke embryo-foetale toxiciteit.

Concluderend heeft trastuzumab-deruxtecan minder contra-indicaties en geneesmiddelinteracties van docetaxel, maar vereist het meer voorzichtigheid bij bepaalde patiëntengroepen en zijn er bepaalde risico's die nauwlettende monitoring vereisen. Deze verschillen weerspiegelen het onderscheid tussen klassieke cytotoxische chemotherapie (docetaxel) en een doelgerichte antilichaam-geneesmiddelconjugaat (trastuzumab-deruxtecan).

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van trastuzumab-deruxtecan en docetaxel is weergegeven in **Tabel 10**. Zowel trastuzumab-deruxtecan als docetaxel zijn intraveneuze injecties voor infusie die eenmaal om de 3 weken moeten worden toegediend tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De doorlooptijd van het eerste infuus trastuzumab-deruxtecan is 90 minuten. Indien dit goed wordt verdragen, mogen de volgende infusen in 30 minuten worden toegediend. Docetaxel wordt toegediend als een infuus van 60 minuten. Het gebruiksgemak van de middelen komt daarom redelijk overeen. Waarschijnlijk heeft trastuzumab-deruxtecan meestal een kortere infusietijd dan docetaxel. ^{1, 49}

Tabel 10. Gebruiksgemak van trastuzumab-deruxtecan vergeleken met decetaxel^{1, 49}

	Trastuzumab-deruxtecan ¹	Docetaxel ⁴⁹
Toedieningswijze	Intraveneuze injectie	Intraveneuze injectie
Toedieningsfrequentie	Eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen)	Eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen)

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Trastuzumab-deruxtecan is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC met een HER2-mutatie die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie. Onder gevorderde NSCLC vallen zowel patiënten met stadium IV als patiënten met stadium III die niet in aanmerking komen voor of progressie vertonen op chemoradiotherapie. De plaatsbepaling is gelijk aan de indicatie. De registratiehouder claimt een meerwaarde ten opzichte van docetaxel.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat specifiek bindt aan HER2 op de kankercel en op deze manier kankercellen doodt, groei verhindert, en voorkomt dat nieuwe kankercellen worden aangemaakt. Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en is dus werkzaam bij HER2-positieve maagkanker en HER2-positieve en HER2-low borstkanker.

4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

De effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met gemetastaseerde (stadium IV) NSCLC met HER2-mutatie die eerder waren behandeld met platinagebaseerde chemotherapie is onderzocht in een DL02, een open-label fase II-studie. De studiepopulatie van DL02 komt niet geheel overeen met de Nederlandse praktijk. Zo had bijna de helft van de patiënten in DL02 een rookgeschiedenis, was 75% eerder behandeld met immunotherapie, en werden er alleen patiënten geïnccludeerd met stadium IV. Patiënten met tumoren die een HER2-mutatie hebben zijn meestal juist niet-rokers en worden over het algemeen niet behandeld met immunotherapie. Trastuzumab-deruxtecan is daarnaast ook geregistreerd voor stadium III NSCLC, terwijl deze patiënten niet zijn meegenomen in de studie. Het Zorginstituut verwacht dat de resultaten van DL02 te extrapoleren zijn naar de Nederlandse praktijk, omdat subgroepanalyses laten zien dat de resultaten van trastuzumab-deruxtecan consistent lijken in deze subgroepen. Dit wordt bevestigd door de beroepsgroep.

Om een vergelijking te kunnen maken tussen trastuzumab-deruxtecan en de standaardbehandeling vanaf de tweede lijn, docetaxel, is in deze beoordeling de MAIC tussen trastuzumab-deruxtecan en docetaxel van Cappuzzo et al. gebruikt. In de MAIC wordt de trastuzumab-deruxtecan-5,4 mg/kg-arm van de registratiestudie DL02 vergeleken met de docetaxel-arm van CM057. CM057 is een gerandomiseerde fase III-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van nivolumab vergeleken met docetaxel bij patiënten met gevorderde niet-plaveisel-NSCLC die ziekteprogressie hadden doorgemaakt na eerdere behandeling met platinabevattende chemotherapie. Het is onduidelijk of de in 2015 gepubliceerde CM057 de huidige klinische praktijk nog adequaat reflecteert.

In CM057 werd niet getest op HER2-mutatie, dus er was niet bekend hoeveel patiënten een HER2-mutatie hadden. Er zijn ook geen studies beschikbaar voor docetaxel bij NSCLC waarbij wel iets bekend was over de HER2-status van patiënten. Gezien de steekproefgrootte en de uitgebreid gerapporteerde baselinekarakteristieken was CM057-studie de meest geschikte studie met een docetaxel-arm voor de indirecte vergelijking. Er zijn geen aanwijzingen dat de overleving van NSCLC-patiënten met HER2-mutaties beter is dan NSCLC-patiënten zonder HER2-mutaties. Uit verschillende retrospectieve onderzoeken blijkt dat deze vergelijkbaar of mogelijk zelfs iets slechter lijkt. Dit zou dus mogelijk kunnen resulteren in enige onderschatting van het relatieve effect van trastuzumab-deruxtecan op basis van de MAIC. Dit wordt bevestigd door de beroepsgroep. Hierbij moet worden opgemerkt dat de beschikbare studies over de overleving van NSCLC-patiënten met HER-2 mutaties zeer beperkt zijn. In de MAIC kon dus niet gecorrigeerd worden op aanwezigheid van drivermutatiestatus. Verder is ook niet gecorrigeerd

op voorgaande behandeling met docetaxel of immunotherapie (niet gerapporteerd in CM057), ziektestadium (DL02 includeerde alleen stadium IV), en vervolgbehandelingen. Vanwege deze redenen is er sprake van bias/indirect bewijs. De beroepsgroep geeft aan voorgaande behandelingen en ziektestadium waarschijnlijk geen vertekening van de resultaten in de praktijk geeft. Er is wel gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, rookgeschiedenis, ECOG-PS, aantal metastasen, en percentage patiënten met één voorgaande behandeling. De *effective sample size* (ESS) was uiteindelijk beperkt (29,7; 29% van de originele steekproefgrootte).

De overlevingswinst van 9,6 maanden met een HR van 0,43 (95% BI; 0,24-0,78) lijkt aanzienlijk en voldoet aan de klinische relevantiegrenzen (OS-winst van >12 weken en een HR<0,70). Daarnaast laat de ongewogen vergelijking eenzelfde overlevingswinst zien: de mediane OS was 19,0 maanden voor trastuzumab-deruxtecan in DL02 ten opzichte van 9,4 maanden voor docetaxel in CM057. De beroepsgroep geeft aan dat de mediane OS voor docetaxel van 9,4 maanden mogelijk een kleine onderschatting is en dat deze in de praktijk eerder ongeveer 12 maanden is. Ook wanneer er van deze hogere mediane OS voor docetaxel wordt uitgegaan, is het verschil met trastuzumab-deruxtecan aanzienlijk en klinisch relevant. Tevens laten verschillende sensitiviteitsanalyses, waaronder een analyse waarbij een gematchte vergelijking wordt gemaakt tussen trastuzumab-deruxtecan en een docetaxel-arm uit een andere studie, vergelijkbare resultaten zien.

Ondanks de zeer lage kwaliteit van bewijs heeft het Zorginstituut toch voldoende vertrouwen dat trastuzumab-deruxtecan leidt tot een klinisch relevante overlevingswinst t.o.v. docetaxel bij patiënten met NSCLC en HER2-mutaties.

Het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de kwaliteit van leven is niet meegenomen in de MAIC en is zeer onzeker wegens bewijs van zeer lage kwaliteit. In DL02 is te zien dat de algehele kwaliteit van leven tijdens de behandeling met trastuzumab-deruxtecan behouden bleef, gemeten met twee verschillende schalen. De kwaliteit van leven bij docetaxel bleef hetzelfde of werd iets slechter. De beroepsgroep geeft aan dat in de praktijk de kwaliteit van leven tijdens en na behandeling met docetaxel in de tweede lijn achteruitgaat. Dit is de belangrijkste reden waarom de behandelduur met docetaxel beperkt is. Hoewel nog onbekend is wat de kwaliteit van leven van patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan zal zijn in de praktijk en wat de bijbehorende behandelduur van trastuzumab-deruxtecan zal zijn in de praktijk, is volgens de beroepsgroep het behoud van kwaliteit van leven bij trastuzumab-deruxtecan in DL02 klinisch relevant.

4.1.4 Veiligheidsargumenten

De bijwerkingenprofielen van trastuzumab-deruxtecan en docetaxel komen met elkaar overeen en zijn vergelijkbaar met dat van chemotherapie. Wel komen bij trastuzumab-deruxtecan HER2-blokkadespecifieke bijwerkingen voor, met name interstitiële longziekte en linkerventrikeldysfunctie.

In CM057 zijn alleen de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd, waardoor deze zijn beoordeeld aan de hand van GRADE. Informatie over de ernstige ongunstige effecten ongeacht oorzaak was dus niet beschikbaar. Het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker. Bij een naïeve indirecte vergelijking tussen de ongunstige effecten van de middelen zijn er percentueel minder interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten bij trastuzumab-deruxtecan en evenveel stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten. De patiëntenvereniging geeft aan dat de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan goed onderbouwd moet zijn omdat er een potentieel risico is op overlijden door de behandeling (7 patiënten in DL02 [6,9%], waarvan 1 interventiegerelateerd).

4.1.5 *Argumenten voor passend onderzoek*

Een RCT is wenselijk in deze populatie, maar mogelijk niet haalbaar. In DL02 zijn de patiënten gerandomiseerd over twee behandelarmen. Het gaat hier echter om een dosisoptimalisatiestudie. In de voorgaande studie was de ORR bij een dosering van 6,4 mg/kg trastuzumab-deruxtecan hoog (72,7%; 8 van de 11 patiënten), ondanks dat een groot gedeelte van deze patiënten al >2 eerdere behandelingen hadden gekregen. Ter vergelijking: de ORR bij docetaxel in CM057 was 12%. De hoge ORR bij 6,5 mg/kg trastuzumab-deruxtecan ging echter gepaard met klinisch relevante toxiciteit. Het Zorginstituut begrijpt dat de dosering van 6,4 mg/kg hierna is onderzocht ten opzichte van een lagere dosering van 5,4 mg/kg, om te onderzoeken of bij deze dosering de effectiviteit behouden blijft en de toxiciteit vermindert.

Wanneer in plaats van voor een dosisoptimalisatiestudie toch voor een direct vergelijkende studie met docetaxel was gekozen, zou een substantieel grotere studiegrootte en langere follow-upduur vereist zijn gezien je bij een powerberekening conservatievere aannames doet omtrent de verwachte effectgrootte voor OS (HR 0,6-0,7). De beroepsgroep geeft aan dat het aantal patiënten met HER2-gemuteerd gevorderd NSCLC in de tweede lijn te laag is om een dergelijke studie uit te voeren, en dat er momenteel al meerdere klinische trials tegelijk in deze populatie worden uitgevoerd. Dit punt wordt geïllustreerd door de tegenvallende inclusie in een recente fase III-studie bij patiënten met een mutatie met vergelijkbare incidentie als HER2. Ook de CieBOM concludeerde op basis van deze studie dat in deze patiëntencategorie een gerandomiseerde fase III-studie niet haalbaar is.

Ten slotte geeft de beroepsgroep aan dat het nu niet ethisch meer is om na de DL02-dosisoptimalisatiestudie een RCT met docetaxel uit te voeren, omdat zij op basis van deze data voldoende overtuigd zijn van trastuzumab-deruxtecan. Volgens de beroepsgroep zijn de resultaten van trastuzumab-deruxtecan in DL02 dermate overtuigend dat er geen sprake meer is van klinische equipoise met docetaxel, een behandeling met beperkte effectiviteit en een beperkte behandelduur door de verslechtering van de kwaliteit van leven in de praktijk. Hierdoor is volgens de beroepsgroep randomisatie naar docetaxel niet te verdedigen.

Het Zorginstituut begrijpt waarom er in plaats van de dosisoptimalisatiestudie DL02 geen RCT met docetaxel is uitgevoerd en meent, in lijn met de visie van de beroepsgroep en de CieBOM, dat gezien de ethische overwegingen en het huidige competitieve studielandschap het niet mogelijk is om nu alsnog een RCT met docetaxel uit te voeren.

4.1.6 *Medische argumenten*

De overlevingsduur van patiënten met gemetastaseerd HER2-mutant NSCLC is laag en vergelijkbaar met die van patiënten zonder drivermutaties, aangezien deze beide populaties op dit moment worden behandeld met chemotherapie in de tweede lijn. Tot de introductie van trastuzumab-deruxtecan was er namelijk nog geen doelgerichte therapie beschikbaar op de Europese markt.

4.1.7 *Overige argumenten*

Er zijn geen zwaarwegende argumenten ten aanzien van de ervaring, de toepasbaarheid, en het gebruiksgemak van beide middelen.

De DL04-studie zal op termijn meer bewijs opleveren, zij het in een eerdere lijn, over de effectiviteit en veiligheid van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met HER2 NSCLC. De primaire analyse van DL04 wordt in 2026 verwacht en zal waarschijnlijk worden gepresenteerd op een van de aankomende oncologiecongressen. Bij een positieve uitkomst van deze studie wordt de EMA-registratie verwacht in de tweede helft van 2027.

4.1.8 *Afweging relevante aspecten*

Voor patiënten met gevorderde NSCLC en een HER2-mutatie is momenteel geen geregistreerde doelgerichte therapie beschikbaar, waardoor deze patiënten dezelfde behandeling krijgen en een vergelijkbaar lage levensverwachting hebben als patiënten zonder specifieke drivermutatie. De

MAIC tussen trastuzumab-deruxtecan en docetaxel heeft een beperkte steekproefgrootte. Er is sprake van bias en indirectheid. De OS-winst door trastuzumab-deruxtecan lijkt aanzienlijk in vergelijking met de OS-winst door docetaxel en voldoet ruimschoots aan de PASKWIL-criteria. Gezien het werkingsmechanisme is de werkzaamheid ook farmacologisch te verklaren. De kwaliteit van leven blijft behouden bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan, wat klinisch relevant is in deze populatie. Hoewel het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de overleving en kwaliteit van leven zeer onzeker is, verwacht het Zorginstituut dat het bewijs uit DL02 te extrapoleren is naar de Nederlandse praktijk. Ook laten sensitiviteitsanalyses van de indirecte vergelijkbare resultaten zien.

Het bijwerkingenprofiel van trastuzumab-deruxtecan is vergelijkbaar met docetaxel, maar ook het effect van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel op de ongunstige effecten is zeer onzeker. Het studie-ontwerp van DL02 was acceptabel gezien de zeldzaamheid van de HER2-mutatie en het gebrek aan klinische equipoise. Beter bewijs lijkt in deze lijn niet haalbaar. Samengevat heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat trastuzumab-deruxtecan daadwerkelijk tot klinisch relevante effecten leidt ten opzichte van docetaxel in de Nederlandse praktijk.

4.2 Eindconclusie

Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met gevorderde NSCLC van wie de tumoren een HER2-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van docetaxel.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud 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 behandelingschema op basis van trastuzumab. Trastuzumab deruxtecan heeft een meerwaarde ten opzichte van TAS-102 (trifluridine/tipiracil) en irinotecan.

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 behandelingschema op basis van trastuzumab. Trastuzumab deruxtecan heeft een meerwaarde ten opzichte van TAS-102 (trifluridine/tipiracil) en irinotecan.

Trastuzumab-deruxtecan als monotherapie kan worden toegepast bij volwassenen met gevorderd NSCLC met tumoren met een HER2-mutatie, na eerdere behandeling met platinabevattende chemotherapie met of zonder immunotherapie. Trastuzumab-deruxtecan heeft in deze gevallen een meerwaarde ten opzichte van docetaxel.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in mei 2026 met de volgende zoektermen:

("trastuzumab deruxtecan"[tiab] OR "T-DXd"[tiab] OR "Enhertu"[tiab] OR "docetaxel"[tiab]) AND ("NSCLC"[tiab] OR "non-small cell lung cancer"[tiab]) AND ("HER2"[tiab] OR "ERBB2"[tiab]) AND ("mutated"[tiab] OR "mutant"[tiab]) AND ("metastatic"[tiab] OR "advanced"[tiab])

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-upduur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risico op bias
DESTINY-Lung02 (DL02) Goto 2023 ³⁶ Jänne 2025 ³⁷	Wereldwijde, multicenter, open-label, gerandomiseerde fase II-studie Mediane follow-upduur 15,8 maanden	N=152	Patiënten met gemetastaseerde NSCLC met HER2-mutatie, eerder behandeld met platinagebaseerde chemotherapie, ECOG PS 0-1	Trastuzumab-deruxtecan IV elke 3 weken: 5,4 mg/kg (n=102) vs. 6,4 mg/kg (n=50)	Primair: cORR (primair, onafhankelijk beoordeeld), Secundair: ORR (onderzoeker), DOR, DCR, PFS, OS, kwaliteit van leven, veiligheid	
CheckMate 057 (CM057) Borghaei 2015 ²⁵ Reck 2018 ³⁹	Wereldwijde, multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III-studie Mediane follow-upduur 17,2 maanden	N=152	Patiënten met gevorderde niet-plaveisel-NSCLC die ziekteprogressie hadden doorgemaakt na eerdere behandeling met platinabevattende chemotherapie (maximaal 2 eerdere behandellijnen)	Nivolumab (n=292) vs docetaxel (n=290)	Primair: OS Secundair: ORR, PFS, tumor PD-L1-expressie, LCCS, EQ-5D	
Indirecte vergelijking Cappuzzo et al.	MAIC tussen de trastuzumab-deruxtecan-5,4 mg/kg-arm van DL02 en de docetaxel-arm van CM057	trastuzumab-deruxtecan; n=102 docetaxel; n=290	Na beperking en weging: Patiënten met gemetastaseerde NSCLC, maximaal 2 eerdere behandellijnen, ECOG PS 0-1	Trastuzumab-deruxtecan 5,4 mg/kg vs docetaxel	OS	

cORR, *confirmed objective response rate* (bevestigde objectieve responsratio); DCR, *disease control rate* (ziektecontroleeratio); DOR, *duration of response* (responsduur) ; ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; EQ-5D, *EuroQoL 5-dimension questionnaire*; IV, intravenous; LCCS, *Lung Cancer Symptom Scale*; NSCLC, *non-small-cell lung cancer* (niet-kleincellige longkanker); ORR, *objective response rate* (objectieve responsratio); PFS, *progression-free survival* (progressievrije overleving)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹	2025	SmPC Enhertu®
EMA ³	2025	EPAR trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®)
NVALT ¹⁰	2025	Richtlijn <i>Niet kleincellig longcarcinoom</i>
ESMO ¹⁹	2023	<i>Clinical Practice Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer</i>

EMA, *European Medicines Agency*; EPAR, *European Public Assessment Report*; ESMO, *European Society for Medical Oncology*; NVALT, *Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose*; SmPC, *samenvatting van de productkenmerken (summary of product characteristics)*

Bijlage 4: Baselinetabel

Table 1. Baseline Characteristics and Previous Therapy

Patient Characteristic	T-DXd 5.4 mg/kg n = 102	T-DXd 6.4 mg/kg n = 50
Age, median (Q1-Q3), y	59.4 (51.1-69.2)	61.3 (51.8-67.2)
Female, n (%)	65 (63.7)	34 (68.0)
Region, n (%)		
Asia	63 (61.8)	30 (60.0)
Europe	33 (32.4)	17 (34.0)
North America	4 (3.9)	2 (4.0)
Australia	2 (2.0)	1 (2.0)
ECOG performance status, n (%)		
0	29 (28.4)	19 (38.0)
1	73 (71.6)	31 (62.0)
Histology, n (%)		
Adenocarcinoma	100 (98.0)	50 (100)
Squamous	1 (1.0)	0
Other	1 (1.0)	0
HER2 mutation, n (%)		
Kinase domain	99 (97.1)	50 (100)
Extracellular domain	3 (2.9)	0
Central nervous system metastases at baseline, n (%)	35 (34.3)	22 (44.0)
Tobacco users, n (%)		
Never	55 (53.9)	29 (58.0)
Former	47 (46.1)	21 (42.0)
Renal function at baseline, ^a n (%)		
Normal	38 (37.3)	16 (32.0)
Mild impairment	41 (40.2)	29 (58.0)
Moderate impairment	23 (22.5)	5 (10.0)
History of prior lung resection, n (%)	22 (21.6)	12 (24.0)
History of any prior systemic cancer therapy, n (%)	102 (100)	50 (100)
Lines of prior systemic therapy for advanced/metastatic disease, n (%)		
≤2 lines	69 (67.6)	31 (62.0)
>2 lines	33 (32.4)	19 (38.0)
Median (Q1-Q3)	2.0 (1.0-3.0)	1.7 (2.0-3.0)
Prior treatment, n (%)		
Platinum-based	102 (100)	50 (100)
Anti-PD-(L)1	75 (73.5)	39 (78.0)
Platinum and anti-PD-(L)1 (in combination)	51 (50.0)	29 (58.0)
Platinum and anti-PD-(L)1 (not in combination)	24 (23.5)	10 (20.0)
Docetaxel	30 (29.4)	17 (34.0)
HER2-targeted therapy	15 (14.7)	11 (22.0)
Prior radiation therapy, n (%)		
Yes	58 (56.9)	25 (50.0)
No	44 (43.1)	25 (50.0)
Time since radiotherapy (Q1-Q3), mo	6.5 (2.1-11.2)	5.3 (1.3-16.7)
Prior cancer surgery, n (%)		
Yes	25 (24.5)	13 (26.0)
No	77 (75.5)	37 (74.0)
Anti-PD-(L)1 therapy as prior immediate treatment, n (%)		
Yes	29 (28.4)	15 (30.0)
No	46 (45.1)	24 (48.0)
Missing	27 (26.5)	11 (22.0)
Time from IO therapies (Q1-Q3), mo	4.2 (1.9-13.0)	7.1 (2.0-10.7)

^aRenal function status was determined by the baseline creatinine clearance as calculated using the Cockcroft-Gault equation; normal renal function: serum creatinine clearance [CrCl] ≥90 mL/min; mild renal impairment: CrCl ≥60 but <90 mL/min; moderate renal impairment: CrCl ≥30 but <60 mL/min. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IO, immuno-oncology; PD-(L)1, programmed death-(ligand) 1; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

Table 1. Baseline Characteristics, Stratification Factors, and Prior Therapy.*			
Characteristic	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)	Total (N = 582)
Age — yr			
Median	61	64	62
Range	37–84	21–85	21–85
Age ≥75 yr — no. (%)	20 (7)	23 (8)	43 (7)
Male sex — no. (%)	151 (52)	168 (58)	319 (55)
Race — no. (%)†			
White	267 (91)	266 (92)	533 (92)
Asian	9 (3)	8 (3)	17 (3)
Black	7 (2)	9 (3)	16 (3)
Other	9 (3)	7 (2)	16 (3)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	84 (29)	95 (33)	179 (31)
1	208 (71)	194 (67)	402 (69)
Not reported	0	1 (<1)	1 (<1)
Disease stage — no. (%)			
IIIB	20 (7)	24 (8)	44 (8)
IV	272 (93)	266 (92)	538 (92)
Smoking status — no. (%)			
Current or former smoker	231 (79)	227 (78)	458 (79)
Never smoked	58 (20)	60 (21)	118 (20)
Unknown	3 (1)	3 (1)	6 (1)
Positive <i>EGFR</i> mutation status — no. (%)§	44 (15)	38 (13)	82 (14)
Positive <i>ALK</i> translocation status — no. (%)§	13 (4)	8 (3)	21 (4)
Positive <i>KRAS</i> mutation status — no. (%)§	28 (10)	34 (12)	62 (11)
Prior maintenance therapy — no. (%)	122 (42)	111 (38)	233 (40)
No. of prior systemic regimens — no. (%)¶			
1	256 (88)	259 (89)	515 (88)
2	35 (12)	31 (11)	66 (11)
Other	1 (<1)	0	1 (<1)
Type of prior systemic therapy — no. (%)			
Platinum-based therapy	292 (100)	290 (100)	582 (100)
ALK inhibitor	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
EGFR tyrosine kinase inhibitor	29 (10)	24 (8)	53 (9)
Best response to most recent prior systemic regimen according to the investigator — no. (%)			
Complete or partial response	73 (25)	68 (23)	141 (24)
Stable disease	103 (35)	96 (33)	199 (34)
Progressive disease	111 (38)	116 (40)	227 (39)
Unknown or not reported	5 (2)	10 (3)	15 (3)

*No formal comparison was performed for the baseline characteristics listed here. *ALK* denotes anaplastic lymphoma kinase, *EGFR* epidermal growth factor receptor, and *KRAS* Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue.

†Race was self-reported. Other race included one patient in the nivolumab group who was American Indian or Alaska Native, eight in the nivolumab group who were of undefined race, one in the docetaxel group who was Native Hawaiian or other Pacific Islander, and six in the docetaxel group who were of undefined race.

‡Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher numbers indicating greater disability; a score of 0 indicates no symptoms, and 1 mild symptoms. One patient in the docetaxel group had an ECOG performance-status score of 1 at screening, which met the eligibility criteria, but his score worsened after randomization owing to grade 3 pericardial effusion. On day 1 of treatment, his ECOG performance-status score was 3. This patient was included in our analyses since he had undergone randomization and was part of the intention-to-treat population.

§Mutation status (*EGFR* or *KRAS*) or *ALK* translocation status was not determined by means of centralized testing. Determination of mutation status was not mandatory per the protocol but was reported by the investigator and collected from case-report forms.

¶The number of prior lines of therapy was defined as the number of lines of prior therapy received for advanced, metastatic, or recurrent disease. One patient in the nivolumab group had received one prior regimen as neoadjuvant therapy.

||Patients may have been treated with more than one type of therapy.

Kenmerk	DESTINY-Lung02 (NSQ)	CheckMate 057 (NSQ)	IFCT-1103-ULTIMATE (NSQ)
% NSQ	99%	100%	100%
Mutatiestatus	NR	EGFRm 13–15%, ALK+ 3–4%, KRASm 10–12%	EGFRm 0%
Leeftijd (mediaan)	58	64	60
Mannen (%)	36%	58%	76%
Aantal lijnen therapie	≤2: 68% / >2: 32%	1: 89% / 2: 11%	1: 71% / 2: 26% / 3: 4%
Rookstatus	Ever: 46% / Never: 54%	Ever: 78% / Never: 21%	Never: 16.4%
Ziektestadium	Stadium IV: 100%	IIIb: 8% / IV: 92%	NR
ECOG-PS	PS 1: 71% / PS 0: 29%	PS 1: 67% / PS 0: 33%	PS 2: 93% / PS 0–1: 7%
Adenocarcinoom (%)	98%	NR	93%
Subsequente therapie	32.5%	52.0%	38.2%
Analyse (NMA)	PFS, OS, ORR	PFS, OS, ORR	PFS, OS, ORR
Analyse (MAIC)	PFS, OS	PFS, OS	PFS, OS

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Selection

Representativeness of the exposed cohort	DL02 komt overeen met de Nederlandse praktijk op leeftijd, percentage vrouwen en histologie. De behandelgeschiedenis met immunotherapie is minder representatief. In DL02 werden alleen patiënten geïnccludeerd met stadium IV NSCLC.
Selection of the non-exposed cohort (selection)	Het is niet bekend welk percentage van de patiënten in CM057 een HER2-mutatie had. Wel includeerde CM057 zowel patiënten met stadium IIIB als stadium IV en excludeerde de studie patiënten die eerder werden behandeld met immunotherapie.
Ascertainment of exposure (misclassification)	Patiënten kregen de interventie of controlebehandeling vóór de daadwerkelijke uitkomst. Er is daarom geen aanvullend risico op misclassificatie.
Demonstration that outcome of interest was not present at start of the study	De cruciale uitkomsten zijn overleving en verandering in kwaliteit van leven. Patiënten konden niet geïnccludeerd worden in de studie als ze reeds waren overleden en de kwaliteit van leven werd vergeleken met baseline.

Comparability

Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Er is een vergelijking gemaakt tussen interventie en controle aan de hand van een MAIC waarin gecorrigeerd werd op relevante en door klinisch experts gevalideerde prognostische factoren. HER2-mutatiestatus is niet meegenomen in de <i>matching-adjusted indirect comparison</i> (MAIC). In CM057 zijn echter wél patiënten geïnccludeerd met EGFR-, ALK-, en KRAS-mutatie. Deze patiënten zijn dus minder representatief voor de Nederlandse klinische praktijk. Omdat de overleving van patiënten met EGFR-, ALK-, en KRAS-mutaties over het algemeen hoger is dan die van patiënten met HER2-mutaties, zou dit kunnen leiden tot bias in het voordeel van docetaxel en dus voor een mogelijke onderschatting van het relatieve effect van trastuzumab-deruxtecan t.o.v. docetaxel. Verder is ook niet gecorrigeerd op voorgaande behandeling met docetaxel of immunotherapie (niet gerapporteerd in CM057), ziektestadium (DL02 includeerde alleen stadium IV), en vervolgbehandelingen. De beroepsgroep geeft aan voorgaande behandelingen en ziektestadium waarschijnlijk geen vertekening van de resultaten in de praktijk geeft.
---	--

Outcome

Assessment of outcome	Algehele overleving is een objectieve uitkomst. De kwaliteit van leven is gemeten aan de hand van gevalideerde uitkomstmaten.
Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Om een effect op overleving aan te tonen is een follow-up van minimaal 9 maanden nodig. Om een effect op de kwaliteit van leven en de ongunstige effecten aan te tonen, voldoet een kortere follow-upduur. De mediane follow-upduur in beide studies was lang genoeg.

Adequacy of follow-up of cohorts	Geen opmerkingen
----------------------------------	------------------

Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel

Indirecte vergelijking trastuzumab-deruxtecan versus docetaxel bij HER2-gemuteerd gevorderd NSCLC: GRADE-bewijsprofiel

Zekerheidsbeoordeling							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Trastuzumab-deruxtecan	Docetaxel	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Overleving (vastgesteld met mediane algehele overleving (OS); mediane follow-up: 15,8 maanden [trastuzumab-deruxtecan] vs. 17,2 maanden [docetaxel]; klinische relevantiegrens: winst> 12 weken en HR <0,70 of ≥2 jaar OS-winst ≥10%) DL02 vs. CM057 op basis van de MAIC gepubliceerd door Cappuzzo et al.												
1	Indirecte vergelijking (MAIC)	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	ESS 29,7		HR 0,43 (0,24-0,78)	Niet gerapporteerd	⊕○○○ Zeer laag ^{a,b,c}	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (vastgesteld met EQ-5D-VAS, klinische relevantiegrens 7 punten)												
1	Naiëve indirecte vergelijking	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig	niet gevonden	88	212	Niet te berekenen	Niet gerapporteerd	⊕○○○ Zeer laag ^{d,e}	CRUCIAAL
Interventiegerelateerde ^f ernstige ongunstige effecten (mediane blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan 7,7 maanden; klinische relevantiegrens: RR < 0,75 of RR > 1,25)												
1	Naiëve indirecte vergelijking	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^c	niet gevonden	14/101 (13,9%)	53/268 (20,0%)	RR 0,70 (0,41-1,21) ^g	-	⊕○○○ Zeer laag ^{d,e}	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ^h ongunstige effecten (mediane blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan 7,7 maanden; klinische relevantiegrens: RR < 0,75 of RR > 1,25)												
1	Naiëve indirecte vergelijking	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^e	zeer ernstig ⁱ	niet gevonden	15/101 (14,9%)	40/268 (14,9)	RR 1,00 (0,56-1,72) ^g	-	⊕○○○ Zeer laag ^{d,e}	CRUCIAAL

BI: betrouwbaarheidsinterval; ESS, effective sample size (effectieve steekproefgrootte); HR, hazard ratio; MAIC, matching-adjusted indirect comparison, RR, relatief risico

Uitleg
a. Het betreft een indirecte vergelijking tussen een arm uit een gerandomiseerde studie met 2 doses en een controlegroep uit een RCT. Er is een ernstig risico op bias vanwege het ontbreken van randomisatie en vanwege residual confounding. Ook was het niet mogelijk te corrigeren voor alle belangrijke prognostische factoren, zoals mutatiestatus of eerdere behandeling met docetaxel of immunotherapie. Ook is niet bekend welke vervolghandelingen patiënten in de MAIC kregen, waardoor niet te bepalen is of dit aansloot bij de Nederlandse praktijk en wat hiervan de impact is. Ten slotte heeft de MAIC heeft een kleine ESS van 29,7.

- b. De studiepopulatie wijkt af van de Nederlandse populatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd. De claim gaat uit van patiënten met gevorderde (stadium III en IV) NSCLC, maar in de MAIC worden alleen patiënten met stadium IV meegenomen. Het Zorginstituut neemt wel aan dat de resultaten van stadium IV geëxtrapoleerd kunnen worden naar gevorderd stadium III. Na weging had 89% van de patiënten in de MAIC 1 voorgaande therapielijn gehad. Dit betreft een gezondere groep dan de Nederlandse praktijk. Ook was het percentage mannen hoger dan in Nederland (58%). HER2-status is niet gerapporteerd in CM057. Patiënten met een HER2-mutatie worden over het algemeen niet in de eerste lijn met immunotherapie worden behandeld, terwijl 75% van de patiënten in DL02 eerder was behandeld met immunotherapie.
- c. Het 95% BI doorkruist de klinische relevantiegrens één keer.
- d. Het betreft een naïeve indirecte vergelijking tussen een arm uit een gerandomiseerde studie met 2 doses en een controlegroep uit een RCT. Er is een ernstig risico op bias vanwege het ontbreken van randomisatie en het niet corrigeren voor confounders.
- e. De studiepopulaties wijken af van de Nederlandse populatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd. In DL02 had bijna de helft van de patiënten een rookgeschiedenis, en was 75% eerder behandeld met immunotherapie. Ook waren alleen patiënten met stadium IV geïncludeerd. In CM057 was de HER2-mutatiestatus niet gerapporteerd, en waren patiënten geïncludeerd met andere drivermutaties. Ook includeerde CM057 patiënten met maximaal 2 eerdere behandellijnen, en was het percentage mannen hoger dan in de Nederlandse praktijk.
- f. Omdat in zowel CM057 als IFCT-1103 ULTIMATE de ernstige (*serious*) ongunstige effecten ongeacht oorzaak niet zijn gerapporteerd, zijn hier de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beoordeeld.
- g. Door het Zorginstituut berekend
- h. Omdat in zowel CM057 als IFCT-1103 ULTIMATE het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ongeacht oorzaak niet zijn gerapporteerd, zijn hier de stakers als gevolg van een interventiegerelateerd ongunstig effect beoordeeld.
- i. Het 95% BI doorkruist de klinische relevantiegrens twee keer.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Enhertu®. 2025.
2. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Staatscourant 2021 nr. 7360 2021.
3. European Medicines Agency. EPAR trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®). 2025.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker. 2024.
5. Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van borstkanker. 2025.
6. Rijksoverheid. 3 dure geneesmiddelen vooralsnog niet vergoed. 2025.
7. Zorginstituut Nederland. Advies - alleen vergoeden na prijsdaling trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderde of uitgezaaide maagkanker. 2026.
8. UMCG. Longkanker. Geraadpleegd op via <https://www.umcg.nl/-/longkanker-over-de-ziekte>.
9. American Cancer Society. What Is Lung Cancer? Geraadpleegd op 22 mei 2025 via <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>.
10. Federatie Medisch Specialisten; Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. 2024. Geraadpleegd op 25 maart 2025 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet_kleincellig_longcarcinoom.html.
11. kanker.nl. Overlevingscijfers van niet-kleincellige longkanker. 2026.
12. Kanker.nl. Het stadium van longkanker. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/na-de-uitslag/het-stadium-van-longkanker>.
13. American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer Stages. 2024. Geraadpleegd op 22 mei 2025 via <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nscl.html>.
14. Ferrari G, Del Rio B, Novello S, et al. HER2-Altered Non-Small Cell Lung Cancer: A Journey from Current Approaches to Emerging Strategies. Cancers (Basel) 2024; 16.
15. Kanker.nl. Symptomen van longkanker. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/symptomen-van-longkanker>.
16. Integraal kankercentrum Nederland. Locaties van uitzaaingen. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://iknl.nl/palliatieve-zorg/uitgezaaide-kanker/bijlage>.
17. Kanker.nl. Overlevingscijfers van niet-kleincellige longkanker. 2025. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-niet-kleincellige-longkanker>.
18. Integraal kankercentrum Nederland. Cijfers over longkanker. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
19. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34: 339-57.
20. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017; 123: 4099-105.
21. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31: 1997-2003.
22. Integraal kankercentrum Nederland. NKR cijfers. Geraadpleegd op 28 april 2025 via <https://nkr-cijfers.iknl.nl>.
23. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97.
24. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372: 1809-18.
25. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-39.
26. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Adviezen commissie BOM. NRS: Capmatinib voor het gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een MET exon 14 skipping-mutatie. 2023.
27. Socinski MA, Pennell NA and Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. JCO Precis Oncol 2021; 5.

28. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-94.
29. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018; 29: 1409-16.
30. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. 2023.
31. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. PASKWIL-criteria palliatieve behandeling. 2023.
32. Luckett T, King MT, Butow PN, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 2011; 22: 2179-90.
33. 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.
34. Spira A, Zhou X, Chen L, et al. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22: 158-68.
35. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
36. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 4852-63.
37. Jänne PA, Goto Y, Kubo T, et al. Final Analysis Results and Patient-Reported Outcomes From DESTINY-Lung02-A Dose-Blinded, Randomized, Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* 2025; 20: 1814-28.
38. Cappuzzo F, Zhang L, Dunton K, et al. Comparative efficacy of trastuzumab deruxtecan versus guideline-recommended treatments for 2L+ unresectable locally advanced or metastatic HER2-mutant non-small cell lung cancer: a systematic review and indirect treatment comparison. *Front Oncol* 2025; 15: 1708245.
39. Reck M, Brahmer J, Bennett B, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer* 2018; 102: 23-30.
40. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. In: (eds). NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Copyright © 2014 National Institute for Health and Clinical Excellence, unless otherwise stated. All rights reserved., 2014. pagina's.
41. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. In: (eds). NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Copyright © 2014 National Institute for Health and Clinical Excellence, unless otherwise stated. All rights reserved., 2014. pagina's.
42. Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, et al. Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3640-7.
43. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: Results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. *Eur J Cancer* 2020; 131: 27-36.
44. de Ligt KM, Aaronson NK, Liegl G, et al. Updated normative data for the EORTC QLQ-C30 in the general Dutch population by age and sex: a cross-sectional panel research study. *Qual Life Res* 2023; 32: 2477-87.
45. Neil W Scott PMF, Neil K Aaronson, Andrew Bottomley, Alexander de Graeff, Mogens Groenvold, Chad Gundy, Michael Koller, Morten A Petersen, Mirjam AG Sprangers on behalf of the EORTC Quality of Life Group,. EORTC QLQ-C30 Reference Values 2008.
46. Janssen MF, Szende A, Cabases J, et al. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ* 2019; 20: 205-16.
47. Nguyen CV, Nguyen HTT, Luu Nguyen TN, et al. Health-Related Quality of Life of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Targeted Therapy: Based on the EQ-5D-5L Scale in Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev* 2025; 26: 1277-83.

48. Zorginstituut Nederland (2026). Advies - vergoed tislelizumab (Tevimbra®) voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2026/02/04/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-tislelizumab-tevimbra-voor-nietkleincellige-longkanker-nsclc>.
49. European Medicines Agency. SmPC Taxotere®. 2024.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn

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

Definitief

| 7 september 2026

Colofon

Zaaknummer	2025018251
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	Daiichi Sankyo Nederland B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	5
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpact	10
4	Conclusie	11
5	Referenties	12

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie in het verzekerde pakket. 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 (T-DXd; Enhertu®) is geregistreerd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.^{1,2} Sinds 11 april 2024 wordt trastuzumab-deruxtecan voor deze indicatie vergoed.
- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie.^{1,2} Het Zorginstituut heeft de minister van VWS geadviseerd om trastuzumab-deruxtecan voor deze patiënten te vergoeden, mits de prijs met minimaal 68% wordt verlaagd. Ondanks intensieve prijsonderhandelingen is er echter geen akkoord bereikt over een prijs die in lijn is met het advies.
- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-low of HER2-ultralow borstkanker die ten minste één endocriene therapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte en die niet in aanmerking komen voor behandeling met endocriene therapie in de volgende lijn.^{1,2} Bij deze patiënten wordt trastuzumab-deruxtecan niet vergoed en hiervoor is ook nog geen vergoedingsaanvraag gedaan.
- 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.^{1,2} In mei 2026 heeft het Zorginstituut geadviseerd om trastuzumab-deruxtecan alleen te vergoeden voor patiënten met HER2-positieve gevorderde of uitgezaaide maagkanker, mits de prijs met minstens 62% wordt verlaagd.
- de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie.^{1,2}

De laatste indicatie staat in deze BIA centraal.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening en in deze behandellijn worden op dit moment behandeld met docetaxel. Zie ook paragraaf 1.2.4. in het farmacotherapeutisch rapport voor meer informatie.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) was de incidentie niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) 9.936 patiënten in 2025 (voorlopige gegevens aldus NKR).³ Aangenomen wordt dat deze incidentie de komende jaren stabiel blijft, want dat is te verwachten op basis van voorgaande jaren waar de incidentie steeds rond de 9.900 lag.

De 5-jaarsprevalentie van NSCLC was in 2025 21.462.⁴ Jaarlijks overlijden er rond de 10.000 patiënten in Nederland aan longkanker. In 2025 werd de helft (50%) van de NSCLC-patiënten gediagnosticeerd in stadium IV, 22% in stadium III, 8% in stadium II en 20% in stadium I.³ Volgens cijfers van het NKR werden in 2025 7.127 patiënten gediagnosticeerd met stadium III of IV NSCLC, waarvan 4.968 in stadium IV en 2.186 in stadium III. Gezien de ernst van NSCLC en de doorgaans korte overleving rekent het Zorginstituut in deze budgetimpactanalyse enkel met incidentie patiënten en niet met prevalentie patiënten. Daarbij wordt aangenomen dat de incidentie aantallen stabiel blijven over de tijd.

HER2-gemuteerde tumoren komen vrijwel uitsluitend voor bij het adenocarcinoomsubtype, een niet-plaveiselcarcinoom.^{2,5} De registratiehouder gaat ervan uit dat 70% van alle NSCLC patiënten niet-plaveiselcel betreft. Dit percentage is gebaseerd op een pakketadvies van het Zorginstituut uit 2016 en is dus vrij gedateerd.⁶ Op de Horizonscan Geneesmiddelen wordt een percentage van 77% gerapporteerd.⁷ Het Zorginstituut gaat nu uit van 75%. Uitgaande van de literatuur komt een HER2-mutatie voor bij circa 4% van de niet-plaveiselcel NSCLC-patiënten.^{5, 8-11} In Nederland ligt de incidentie van NSCLC met een HER2-mutatie op basis van deze gegevens dus rond de 215 patiënten.

Van alle patiënten die vervolgens in aanmerking komen voor een eerstelijnsbehandeling (1L) ontvangt naar verwachting van de drie door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts, 75% een behandeling. Van deze patiëntengroep ontvangt in de huidige situatie vervolgens nog 50% een tweedelijnsbehandeling met chemotherapie.^{8,12} Wanneer T-DXd als gerichte behandeloptie beschikbaar komt voor deze patiëntengroep, zal naar verwachting van de klinische experts het behandelpercentage in de 2L toenemen naar 70%. Dit resulteert in 113 patiënten per jaar die gebruik gaan maken van T-DXd. En 81 patiënten (50%) die nu als 2L chemotherapie gebruiken (wordt gesubstitueerd).

Als marktpenetratie wordt door de registratiehouder 100% per jaar aangenomen, omdat de verwachting is dat artsen het middel meteen bij nieuwe patiënten zullen gaan inzetten als tweedelijns behandeling, gezien het de eerste en enige beschikbare doelgerichte therapie zal zijn.

De schattingen van patiënten aantallen zijn door het Zorginstituut ter validatie aan de beroepsgroep voorgelegd en zij gaven aan zich hierin te kunnen vinden. De beroepsgroep vindt de patiënten-funnel zoals in deze BIA beschreven een realistische schatting.

De registratiehouder verwacht geen off-label inzet van T-DXd bij andere patiënten dan welke onder de voorliggende indicatie vallen. T-DXd wordt op dit moment in een klinische studie (DESTINY-Lung04) onderzocht in de eerstelijnsbehandeling van NSCLC-patiënten met HER2-exon 19 of 20 mutaties.⁵ De registratiehouder geeft aan dat de primaire analyse van DL04 nog in 2026 wordt verwacht. Bij een positieve uitkomst van deze studie wordt volgens de registratiehouder de EMA-registratie verwacht in de tweede helft van 2027. Mocht in de toekomst T-DXd bij deze indicatie in de 1L beschikbaar komen, dan zal het aantal te behandelen patiënten in de 2L waarschijnlijk afnemen.

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

	Jaar_1	Jaar_2	Jaar_3
Incidentie NSCLC (IKNL)	9.936	9.936	9.936
Aantal NSCLC patiënten stadium III/IV (72%)(IKNL)	7.127	7.127	7.127
Aantal met niet-plaveiselcel subtype (75%)(ZIN pakketadviezen en HS)	5.365	5.365	5.365
Incidentie HER2-mutatie (4%)[expert opinie, studies en HS)	215	215	215
Aantal patiënten dat een 1L behandeling zal krijgen (75%)	161	161	161
Aantal patiënten dat nu een 2L behandeling met docetaxel krijgt (50%)(dus wordt gesubstitueerd)	81	81	81
Aantal patiënten dat in de 2L gebruik zal gaan maken van T-DXd (70%)	113	113	113
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van trastuzumab-deruxtecan	113	113	113

2.2 Substitutie

Docetaxel 75 mg/m² wordt op basis van richtlijnen en input van klinische experts, beschouwd als de relevante vergelijkende behandeling en de te substitueren therapie in deze beoordeling. Naar verwachting vervangt de nieuwe behandeling met T-DXd de huidige standaardbehandeling met docetaxel in zijn geheel, gezien het de eerste beschikbare doelgerichte therapie is.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van T-DXd per 100mg flacon is €1.243.¹⁴ De AIP van docetaxel is respectievelijk €533, €267 en €67 per 160mg, 80mg en 20mg flacon.¹⁴ De therapietrouw is 100% gezien beide middelen middels intraveneuze toediening in het ziekenhuis gegeven worden. Er wordt in de berekening uitgegaan van verspilling van de overgebleven substantie in de flacons voor zowel T-DXd als docetaxel.

Het lichaamsgewicht en de lengte van de betreffende patiënten zijn in deze BIA gebaseerd op een Nederlands cohortonderzoek van Le et. al (2024) naar de associatie tussen lengte en het risico op longkankersubtypes bij mannen en vrouwen.¹⁵ Het gemiddelde gewicht van een Nederlandse gevorderde NSCLC-patiënt is 77,2 kg voor een man en 66,1 kg voor een vrouw. De gemiddelde lengte is respectievelijk 176,49 cm en 165,92 cm. De verdeling tussen mannelijke en vrouwelijke NSCLC-patiënten is gebaseerd op de DL02 studie respectievelijk 36,3% en 63,7%.¹⁶ Hieruit blijkt dat de gemiddelde Nederlandse gevorderde NSCLC-patiënt 70,1 kg weegt, en 169,8 cm lang is. De gemiddelde Body Surface Area (BSA) van een Nederlandse patiënt is dan 1,82m².

De standaarddosering van T-DXd bij NSCLC is 5,4 mg/kg, intraveneus toegediend eenmaal per drie weken.¹ De standaarddosering van docetaxel is 75 mg/m² intraveneus toegediend elke 3 weken. De relatieve dosisintensiteit (RDI) van T-DXd uit de DL02-studie bleek 97,2%.¹⁷ Het Zorginstituut gaat ervan uit dat deze RDI voor zowel T-DXd als docetaxel geldt omdat er voor

docetaxel geen data beschikbaar lijken te zijn over RDI. De totale kosten per cyclus zijn dan €4.972 voor T-DXd en €466 voor docetaxel.

De gemiddelde behandelduur is gebaseerd op de area-under-curve van de TTD-extrapolatie uit de FE-analyse, en is 12,02 maanden voor T-DXd en 3,82 maanden voor docetaxel.¹⁷ Bij deze behandelduur bedragen de kosten per patiënt €86.472 bij behandeling met T-DXd en €2.582 bij behandeling met docetaxel.

De kosten per patiënt per jaar worden weergegeven in tabel 2. Omdat patiënten gedurende het jaar gediagnostiseerd worden, wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld genomen halverwege het jaar beginnen met de behandeling.

Tabel 2: Kosten per patiënt van trastuzumab-deruxtecan en docetaxel

	<i>Trastuzumab-deruxtecan</i>	<i>Docetaxel</i>
Dosering eenmaal per 3 weken (zonder verspilling)	5,4 mg x 70,1 kg = 368,09 mg	75 mg x 1,82 m ² = 132,57 mg
Dosering per 3 weken (met verspilling)	400 mg	140 mg
Inkoopkosten per flacon (A.I.P.)	€1.243 per 100 mg flacon	€66,63 per 20 mg €266,52 per 80 mg
Kosten per toediening	€4.972	€466,41 (3 x 20 mg + 1 x 80 mg)
Kosten per maand	€7.206 (365/12 x €4.972/21)	€676 (365/12 x €466,41/21)
Gemiddelde behandelduur (o.b.v. TTD data DL02-studie)	12,02 maanden	3,82 maanden
Totale kosten per behandeling	€86.621	€2.582

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Ook wordt er geen rekening gehouden met kosten van diagnostiek. Volgens de NVALT-richtlijn wordt in Nederland immers bij alle patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie, of met plaveiselcel-NSCLC die niet of weinig gerookt hebben, standaard moleculaire diagnostiek uitgevoerd met Next Generation Sequencing (NGS), wat wordt vergoed. Hieronder valt ook de bepaling van HER2 (ERBB2)-mutatiestatus (zie ook het farmacotherapeutisch rapport paragraaf 1.2.4). Er zal dus geen sprake zijn van extra testkosten in het geval T-DXd voor vergoeding in aanmerking komt. De beroepsgroep heeft bevestigd dat er geen verandering van het testlandschap zal zijn wanneer trastuzumab-deruxtecan beschikbaar komt.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal incidente NSCLC-patiënten in Nederland was 9.936 in 2025, dit aantal blijft stabiel de komende jaren. Er wordt alleen gerekend met incidente patiënten.
- 72% van de NSCLC patiënten heeft gevorderde ziekte (stadium IV en III)
- 75% van de gevorderde NSCLC patiënten betreft niet-plaveiselcel subtype, waarvan 4% een HER2-mutatie heeft.
- Van de in aanmerking komende patiënten ontvangt 75% een eerstelijnsbehandeling; 50% van deze groep ontvangt in de huidige praktijk een tweedelijnsbehandeling met docetaxel. Klinische experts schatten in dat dit oploopt tot 70% wanneer T-DXd als doelgerichte behandeling beschikbaar komt.
- T-DXd is de eerste beschikbare doelgerichte therapie met een meerwaarde en vervangt

naar verwachting de huidige behandeling (docetaxel) volledig (markpenetratie is 100%).

- De gemiddelde behandelduur met T-DXd is 12,02 maanden en de behandelduur van docetaxel is 3,82 maanden.
- Nieuwe patiënten starten gemiddeld halverwege het jaar.
- Therapietrouw is 100%.
- RDI is 97,2% voor zowel T-DXd als docetaxel.
- Spillage is van toepassing.

3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer T-DXd aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie NSCLC met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn. In deze BIA wordt overigens alleen gekeken naar inzet in de 2^e lijn en niet in latere lijnen omdat er wordt verwacht dat het gebruik daar verwaarloosbaar is.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van T-DXd bedraagt **€4,9 miljoen** in jaar 1, **€9,8 miljoen** in jaar 2 en **€9,8 miljoen** in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact **€4,7 miljoen** in jaar 1, **€9,6 miljoen** in jaar 2 en **€9,6 miljoen** in jaar 3.

Tabel 3: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Aantal patiënten startend #	113	113	113
Aantal patiënten continuerend		113	113
Totale kosten per jaar T-DXd (macrokostenbeslag)	€4.885.967	€9.788.220	€9.788.220
Totale kosten per jaar docetaxel*	€209.173	€209.173	€209.173
Budgetimpact	€4.676.794	€9.579.047	€9.579.047

Patiënten stromen halverwege het jaar in en worden 12 maanden behandeld, dus de patiënten die halverwege het 1^e jaar starten zullen in het 2^e jaar ook nog een half jaar continueren.

*met correctie dat momenteel maar 50% van de 1L patiënten in de 2L worden behandeld met docetaxel

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er per jaar **113** patiënten met NSCLC met activerende HER2-mutatie in de tweede lijn gebruik gaan maken van trastuzumab-deruxtecan. De kosten per patiënt per behandeling bedragen €86.621 bij een gemiddelde behandelduur van 12,02 maanden. Er vindt substitutie plaats van docetaxel, waarvan de kosten per patiënt per jaar €2.582 bedragen bij een gemiddelde behandelduur van 3,82 maanden.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van trastuzumab-deruxtecan **€9,8 miljoen**. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op **€9,6 miljoen**.

Er bestaat met name onzekerheid over hoeveel NSCLC patiënten het niet-plaveiselceltype hebben en hoeveel procent daarvan een HER2-mutatie heeft. Ook is er nog onzekerheid over het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor een tweedelijsbehandeling.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 7 september 2026.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Enhertu (trastuzumab-deruxtecan). 2025.
2. European Medicines Agency. EPAR trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®). 2025
3. IKNL. Incidentie longkanker 2025 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie/incidentie>].
4. IKNL. Prevalentie NSCLC. 2025.
5. Ferrari G, Del Rio B, Novello S, et al. HER2-Altered Non-Small Cell Lung Cancer: A Journey from Current Approaches to Emerging Strategies. *Cancers (Basel)* 2024; 16.
6. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van niet-kleincellig longkanker. 2016.
7. Horizonscan Geneesmiddelen, geraadpleegd 18 juni 2026: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/trastuzumab-deruxtecan-4?versie=versie-10&taalCode=nl>
8. Sankyo AeD. Validatierapport Enhertu bij HER2-gemuteerde NSCLC (data-on-file). 2025.
9. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*. 2004;431(7008):525–6.
10. Liu S, Li S, Hai J, Wang X, Chen T, Quinn MM, et al. Targeting HER2 Aberrations in Non-Small Cell Lung Cancer with Osimertinib. *Clin Cancer Res*. 2018;24(11):2594–604.
11. Longkankernederland.nl. Soorten longkanker zeldzame mutaties. 2025. Soorten longkanker | Longkanker Nederland.
12. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel atezolizumab (Tecentriq®) bij gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. 2018.
13. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker. 2023.
14. G-standaard. Z-index juni 2026.
15. Le H, Simons C, van den Brandt PA. The association between height and risk of lung cancer subtypes in men and women in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Epidemiol*. 2024;92:102613.
16. van de Ven M, Retel VP, Koffijberg H, et al. Variation in the time to treatment for stage III and IV non-small cell lung cancer patients for hospitals in the Netherlands. *Lung Cancer*. 2019;134:34-41.
17. Jänne PA, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, et al. Final analysis results and patient-reported outcomes from DESTINY-Lung02-a dose-blinded, randomized, phase 2 study of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2025.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 7 september 2026



Colofon

Zaaknummer	2025018251
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	AstraZeneca en Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Bijlage(n)	Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Inhoudsopgave

Colofon	2
Farmaco-economisch rapport	5
Inleiding	5
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	5
Referentiewaarde	5
Vergelijkende behandeling	6
Kosteneffectiviteitsanalyse	6
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder (ZIN voorkeursbase-case met gamma OS; RH voorkeursbase-case met log-normale OS)	6
Discussie	7
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse met aanpassingen van het Zorginstituut	8
Weging en oordeel van het Zorginstituut	8
Eindconclusie	9
Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder	11
Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder	19
Referenties	22

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 trastuzumab-deruxtecan. 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 ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschaffkosten 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. Dit noemen we de incremental cost effectiveness ratio (ICER).

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 (bv. 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 (Enhertu®) is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie.¹

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de bovenstaande indicatie.

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) een therapeutische meerwaarde biedt bij de geregistreerde indicatie ten opzichte van de standaardbehandeling met docetaxel (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

Referentiewaarde

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

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 de eerder genoemde indicatie bedraagt de proportionall shortfall 0,96 en de absolute shortfall 19,72 QALY's.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) vergeleken met de standaardbehandeling docetaxel.

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) waarbij onderscheid wordt gemaakt in drie gezondheidstoestanden, namelijk progressievrij, progressieve ziekte, en dood. Er wordt een cyclusduur van één week toegepast in het model. De belangrijkste klinische studies die gelden als input voor het model zijn de enkelarmige, fase II, DESTINY-Lung02 (DL02)-studie^{2,3} en de MAIC-uitkomsten⁴ waarbij de DL02-studie indirect werd vergeleken met de docetaxel-arm uit de Checkmate 057 (CM057)-studie⁵. De registratiehouder heeft twee base-case analyses uitgevoerd en gerapporteerd. Een base-case analyse op verzoek van het Zorginstituut waarbij gebruik gemaakt is van de Gamma curve om OS te extrapoleren naar de lange termijn. En een tweede base-case op basis van de log-normale OS-curve die volgens de registratiehouder het meest klinisch plausibel is. De mediane follow-up van de DL02 studie bedroeg 15,8 maanden (data cutoff 2). Resultaten uit de klinische studie zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 30 jaar (levenslange tijdshorizon).

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

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder (ZIN voorkeursbase-case met gamma OS; RH voorkeursbase-case met log-normale OS)

	Trastuzumab- deruxtecan	Docetaxel	Incrementeel
LYs (gamma OS)	2,02 (1,60 - 2,55)	1,06 (0,62 - 1,70)	0,95 (0,35 - 1,55)
LYs (log-normal OS)	2,84 (1,96 - 4,00)	1,17 (0,63 - 2,11)	1,67 (0,53 - 2,82)
QALYs (gamma OS)	1,51 (1,20 - 1,89)	0,78 (0,47 - 1,23)	0,73 (0,35 - 1,14)
QALYs (log-normal OS)	2,10 (1,48 - 2,94)	0,86 (0,47 - 1,52)	1,24 (0,53 - 2,06)
Totale kosten (gamma OS)	€163.556 (€139.231 - €189.073)	€61.057 (€44.688 - €83.730)	€102.499 (€75.918 - €128.258)
Totale kosten (log-normal OS)	€186.875 (€150.209 - €230.345)	€64.475 (€44.710 - €95.032)	€122.400 (€86.139 - €163.845)
ICER (kosten per QALY; gamma OS)			€140.988 (€112.026 - €218.122)
ICER (kosten per QALY; log-normal OS)			€ 98.568 (€ 79.530 - € 162.586)
NMB (gamma OS)	-€43.004 (-€66.914 tot -€15.724)	€1.329 (€1.329 - €18.745)	-€44.333
NMB (log-normal OS)	-€18.970 (-€54.236 - €19.757)	€4.097 (€4.097 - €29.543)	-€23.067

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LYs = Life Years; QALYs = Quality Adjusted Life Years; ICER = incremental cost effectiveness ratio; NMB = Net Monetary Benefit

De winst in QALYs wordt met name gedreven door winst in progressievrije overleving. De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelkosten, de mantelzorgkosten en indirect medische kosten.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiekpunten geïdentificeerd. Bovendien zijn door het Zorginstituut een aantal cruciale aanpassingen in het model doorgevoerd om het model te kunnen gebruiken voor besluitvorming. De belangrijkste discussiepunten en onderbouwing voor de aanpassingen zijn hieronder beschreven. In bijlage B geeft het Zorginstituut meer uitleg over deze discussiepunten.

- Het Zorginstituut kan zich vinden in de minder optimistische langetermijnoverleving op basis van de Gamma curve die de registratiehouder nu gebruikt in één van hun twee base-case analyses. De registratiehouder vindt zelf de log-normale curve meer klinisch plausibel, maar deze geeft volgens het Zorginstituut een te positieve inschatting van de algehele overleving met een lange staart die (nog) niet terug te zien is in de data. Ook resulteert de langetermijn overleving op basis van de Gamma-curve in klinisch meer plausibele modeluitkomsten. Zoals een post-progressie overlevingsvoordeel in de trastuzumab-deruxtecan-arm, wat vrijwel gelijk is aan de PFS-winst in de docetaxel-arm. Dit is logisch en klinisch plausibel, aangezien de meeste patiënten docetaxel zullen ontvangen als vervolgbehandeling na progressie op docetaxel. De beroepsgroep geeft aan dat de schattingen resulterend uit beide OS-curves volgens hen klinisch aannemelijk zijn, maar dat het lastig is om een betrouwbare schatting te maken bij gebrek aan lange termijn data.
- Het Zorginstituut kan zich vinden in de modelstructuur die is gebruikt. Het *partitioned survival model* met drie gezondheidstoestanden is een vaak gebruikt model om de kosteneffectiviteit van oncolytica te schatten.
- Doordat trastuzumab-deruxtecan niet is onderzocht in een direct vergelijkende studie met docetaxel, is het lastig om de relatieve effectiviteit te bepalen. De registratiehouder maakt gebruik van een indirecte vergelijking (MAIC) die ook recent gepubliceerd is, maar veel onzekerheden kent. In de FE-analyse wordt (net als in de FT beoordeling) gebruik gemaakt van de HR die resulteert uit de MAIC met de CM057 studie voor de controle-arm. Uit de CM057 studie blijkt een mediane overleving van 9,4 maanden op docetaxel terwijl de beroepsgroep aangeeft dat zij inschatten dat deze in de Nederlandse praktijk ongeveer 1 jaar is. Daaruit kan geconcludeerd worden dat de OS van docetaxel in het model wellicht onderschat is en de werkelijke HR dus overschat. Vanwege de uitvoering van een indirecte vergelijking bestaat over de uitkomsten veel onzekerheid. Zonder controlegroep is het lastig om de grootte van het relatieve effect te bepalen en er kan sprake zijn van selectiebias. Deze onzekerheden kunnen niet geheel worden weggelaten, maar de invloed van een minder gunstige relatieve effectiviteit is door de registratiehouder onderzocht in scenario-analyses gebaseerd op een andere MAIC en twee NMA's (alle drie met hogere HRs). De impact van toepassing van hogere HRs, dus minder positieve relatieve effectschattingen heeft grote impact op de ICER, want deze stijgt naar €144.303 per QALY tot €213.253 per QALY (+2% tot +51%). Dit blijkt ook uit de deterministische gevoeligheidsanalyse waarbij de HR van OS wordt gevarieerd over een range van 0,24 tot 0,78 (base-case HR is 0,43). De ICER varieert dan van €113.774 per QALY tot €267.382 per QALY (zie ook figuur 7), wat laat zien dat de onzekerheid over het relatieve behandel-effect een grote invloed heeft op de ICER.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de aanname dat het relatieve behandel-effect de gehele tijdshorizon van het model zal aanhouden. De beroepsgroep heeft aangegeven te verwachten dat het behandel-effect zal afnemen na stoppen met de behandeling. Om

deze verwachting van de beroepsgroep over afnemend relatief behandel-effect voldoende mee te nemen in de FE-analyse, gaat het Zorginstituut daarom in zijn base-case analyse uit van treatment waning 5 jaar na einde van de follow-up. De toepassing van treatment waning heeft enige impact op de ICER (+9%).

Aanpassing van de analyse door het Zorginstituut: uitgaan van geleidelijk afnemend relatief behandel-effect. Aangenomen wordt nu in de base-case analyse dat 5 jaar na einde follow-up het relatieve behandel-effect verdwenen is (HR=1).

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse met aanpassingen van het Zorginstituut

	Trastuzumab- deruxtecan	Docetaxel	Incrementeel
LYs (95% BI)	1,88 (1,54-2,27)	1,06 (0,64-1,73)	0,81 (0,32-1,18)
PFS	1,36 (1,05-1,66)	0,48 (0,29-0,77)	0,88
PD	0,52 (0,18-0,98)	0,59 (0,09-1,24)	-0,07
QALYs (95% BI)	1,41 (1,16-1,68)	0,78 (0,48-1,25)	0,62 (0,32-0,88)
PFS	1,04 (0,80-1,27)	0,37 (0,22-0,59)	0,67
PD	0,37 (0,13-0,69)	0,42 (0,06-0,88)	-0,05
Totale kosten (95% BI)	€158.710 (€136.630- €181.986)	€60.918 (€44.012- €82.594)	€97.972 (€76.338- €118.585)
ICER (kosten per QALY)			€156.803
NMB	-€46.279	€1615	-€47.894

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LYs = Life Years; QALYs = Quality Adjusted Life Years; ICER = incremental cost effectiveness ratio; NMB = Net Monetary Benefit; PFS = progressievrij; PD = progressieve ziekte.

De ziektelast verandert door deze alternatieve base-case. De proportionall shortfall blijft gelijk en is 0,96 en de absolute shortfall wordt lager en is 16,65 QALY's. Ook bij deze gewijzigde ziektelast blijft de referentiewaarde dus €80.000 per QALY.

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse, na aanpassingen door het Zorginstituut, van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

De registratiehouder heeft aanpassingen gedaan aan het model conform verzoeken van het Zorginstituut en voor de belangrijke onzekerheden zijn scenarioanalyses uitgevoerd. Hierdoor is de impact van gemaakte keuzes inzichtelijk. De belangrijkste input data (algehele overleving, progressievrije overleving, behandelduur) zijn echter gebaseerd op een onzekere, indirecte vergelijking. Ook was aanzienlijke extrapolatie van de data nodig om het lange termijn-effect van trastuzumab-deruxtecan inzichtelijk te maken. Vanwege deze onzekerheden dienen conservatieve keuzes gemaakt te worden. Daarbij heeft de beroepsgroep aangegeven te verwachten dat het behandel-effect af zal nemen na het staken van de behandeling. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden en heeft dus treatment waning toegepast in de base case. Ondanks alle onzekerheden heeft het Zorginstituut met deze aanpassing voldoende vertrouwen in de klinische plausibiliteit van de modeluitkomsten. Veel onzekerheden kunnen niet worden weggelaten, maar door transparantie in de analyses is de mogelijke impact van de onzekerheid voldoende inzichtelijk gemaakt.

Eindconclusie

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is trastuzumab-deruxtecan niet kosteneffectief ten opzichte van docetaxel. Wanneer wordt uitgegaan van een probabilistische ICER van €156.803 per QALY op basis van lijstprijzen, dan zou de prijs van trastuzumab-deruxtecan in ieder geval met 53% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 7 september 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven.

De leeftijd en man/vrouw verdeling is in de basecase analyse gebaseerd op de klinische studie van trastuzumab-deruxtecan², en in een scenario-analyse wordt gekeken naar de invloed van aanpassing van deze karakteristieken op basis van een Nederlandse cohortstudie.⁶ Voor gewicht en lengte van Nederlandse patiënten is gebruik gemaakt van een andere Nederlandse cohortstudie, naar de associatie tussen lengte en het risico op longkankersubtypes bij mannen en vrouwen.⁷

Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

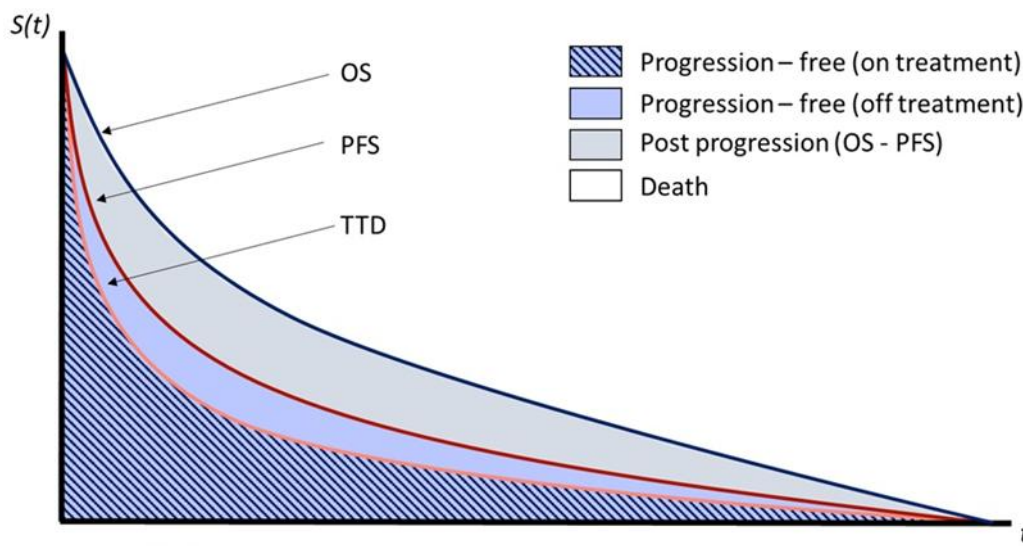
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderde NSCLC van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie.
Interventie	Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) wordt toegediend als een intraveneuze infusie in een aanbevolen dosering van 5,4 mg/kg, eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen), tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.
Vergelijkende behandeling	Docetaxel
Uitkomsten	• Overleving (OS / PFS) • Kwaliteit van leven • Behandelduur • Ongunstige effecten
Tijd	Levenslange tijdshorizon overeenkomstig met 30 jaar
Setting	T-DXd wordt toegepast na platina gebaseerde chemotherapie met of zonder immunotherapie. Zowel T-DXd als docetaxel worden per infuus in het ziekenhuis toegediend.

Afkortingen: NSCLC = niet-kleincellige longkanker, HER2 = humaan epidermale groeifactor receptor 2, T-DXd = trastuzumab-deruxtecan, OS = algehele overleving, PFS = progressievrije overleving.

2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model* (PSM). Het model is opgebouwd uit drie gezondheidstoestanden, namelijk progressievrij, progressieve ziekte, en dood, en kent een cyclusduur van één week. Alle patiënten starten in de progressievrije gezondheidstoestand, waarna ze zich kunnen verplaatsen naar de andere twee gezondheidstoestanden. Alle patiënten eindigen het model in de gezondheidstoestand dood. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Figuur 1: Modelstructuur



3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Voor de verdeling van patiënten over de drie verschillende gezondheidstoestanden over tijd wordt voor T-DXd gebruik gemaakt van de PFS en OS zoals is waargenomen in de DL02-studie.^{2,3} De DL02-studie is een geblindeerde, multicenter, fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg T-DXd is onderzocht bij volwassen patiënten met gemetastaseerde HER2-gemuteerde NSCLC die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van platinabevattende chemotherapie hebben gekregen. Conform de SmPC is uitsluitend de dosering van 5,4 mg/kg van toepassing voor deze indicatie, dus enkel de data van de 5,4 mg/kg behandelarm zijn gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse.¹ De mediane follow-up binnen de DL02-studie is 11,5 maanden in de T-DXd 5,4 mg/kg-arm ten tijde van de eerste data cutoff (DCO1, december 2022)² en 15,8 maanden voor de tweede DCO (DCO2, 25 augustus 2023)³. De resultaten van de meest recente DCO (DCO2) worden gebruikt in de kosteneffectiviteitsanalyse.

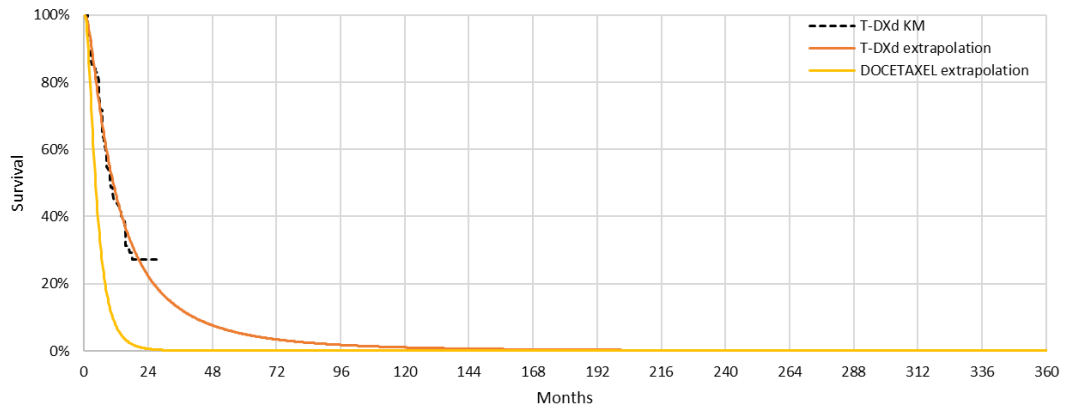
In de DL02-studie ontbreekt echter een vergelijkende behandelarm. Daarom is de effectiviteit van docetaxel bepaald via een indirecte vergelijking (ITC), uitgevoerd als matching adjusted indirect comparisons (MAIC) en via Network Meta-Analyses (NMA) waarbij een comparator arm is geconstrueerd. In de base-case analyse wordt uitgegaan van de MAIC-uitkomsten met de Checkmate 057 (CM057)-studie.⁵ Deze gerandomiseerde, open-label, internationale fase III-studie vergeleek nivolumab met docetaxel en richtte zich op patiënten met gevorderde niet-plaveiselcel NSCLC die progressie hadden doorgemaakt na behandeling met platina bevattende chemotherapie. Zie ook het farmacotherapeutisch rapport voor een uitgebreide beschrijving van de NMA en MAIC. De invloed van gebruik van andere NMA's en MAIC is onderzocht in scenario-analyses.

De korte-termijn PFS-en OS resultaten van de DL02-studie worden op basis van standaard parametrische curves geëxtrapoleerd naar de levenslange tijdshorizon. Voor het berekenen van de behandeluitkomsten met docetaxel wordt gebruik gemaakt van dezelfde PFS- en OS-curves als basis, die vervolgens gecorrigeerd worden door het toepassen van de HR's voor PFS en OS, zoals gevonden in een indirecte behandelvergelijking van T-DXd vs. docetaxel.⁴ Voor docetaxel zijn er geen specifieke HR's berekend binnen de uitgevoerde ITC op basis van de CM057-studie voor de behandelduur. Om die reden wordt de HR voor de PFS als proxy toegepast om de behandelduur met docetaxel te modelleren (HR = 0,29; 95% BI = 0,17 – 0,51).

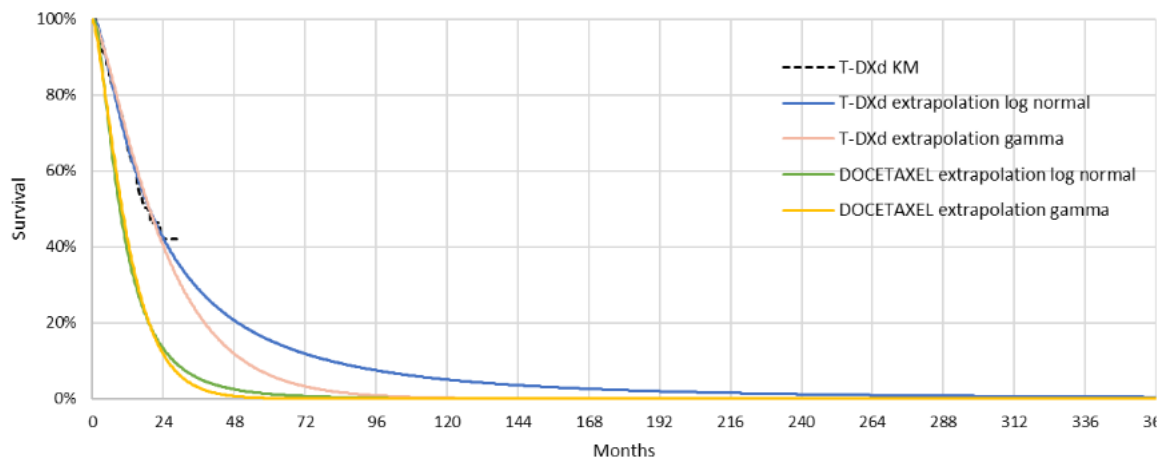
Op basis van visuele en statistische fit en op basis van klinische validatie zijn de best passende curves gekozen voor de base-case analyse. De registratiehouder vindt de log-normale curve het meest klinisch plausibel. Maar omdat het Zorginstituut de Gamma OS curve het meest klinisch plausibel vindt, heeft de registratiehouder dit ook doorgerekend in een alternatieve base-case

(figuur 3). Omdat het Zorginstituut die alternatieve base-case het meest passend vindt, worden alleen die resultaten gepresenteerd en worden de resultaten van de voorkeurs base-case van de registratiehouder alleen als een scenario weergegeven. In figuur 2 en 4 staan achtereenvolgens de gekozen PFS en TTD curves voor zowel T-DXd als docetaxel weergegeven (allen gebaseerd op de log-normale verdeling).

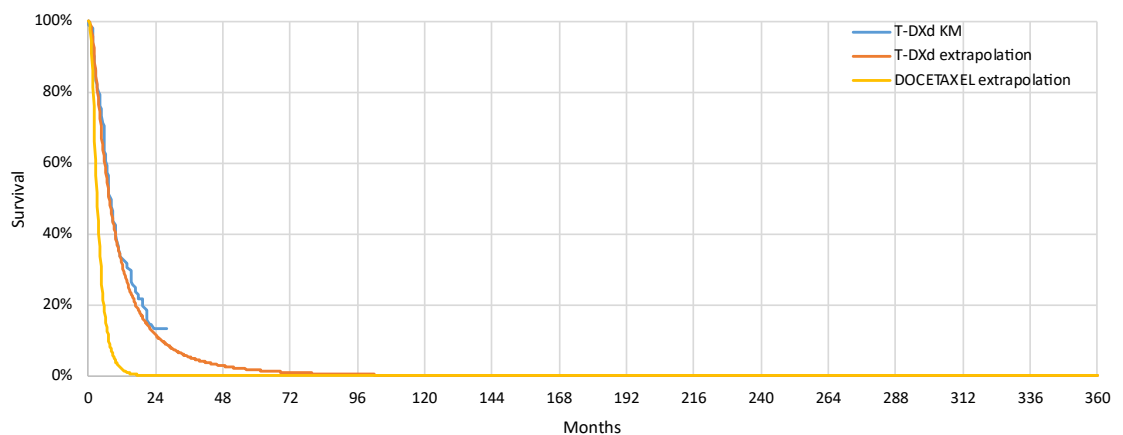
Figuur 2: Geëxtrapoleerde PFS voor T-DXd en docetaxel (lognormale curve)



Figuur 3: Geëxtrapoleerde OS voor T-DXd en docetaxel (Gamma en log-normale curves)



Figuur 4: Geëxtrapoleerde behandelduur voor T-DXd en docetaxel (log-normale curves)



In de DL02-studiedata is te zien dat na 24 maanden behandeling nog ongeveer 10% van de patiëntenpopulatie onder behandeling is. De registratiehouder heeft aan de klinische experts de vraag voorgelegd hoe lang patiënten maximaal behandeld zullen gaan worden met T-DXd. Ze geven aan geen lange behandelduur te verwachten. Ook geven ze aan dat er in principe een behandelstop bij progressie bestaat, tenzij er sprake is van langzame progressie of

oligometastasen. Er worden daarom een aantal scenario-analyses gedaan om te onderzoeken wat de impact is als er een harde behandelstop wordt gehanteerd.

4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de DL02-studie als uitgangspunt genomen (tabel 2). In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. Het Nederlandse tarief is toegepast.

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

	Utiliteit	95% BI
Progressievrij	0,779	0,737–0,821
Progressieve ziekte	0,722	0,673–0,771

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens hierover zijn verkregen uit de DL02-studie, de CM057-studie en eerdere beoordelingen van T-DXd of bij een soortgelijke indicatie. Hiervoor worden drie pakketadviezen gebruikt: het pakketadvies voor T-DXd (Enhertu®) voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker (2023)⁸, het pakketadvies voor durvalumab (Imfinzi®) voor NSCLC⁹, en het pakketadvies voor trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker (2020)¹⁰. De incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op de DL02-studie en de CM057-studie.^{2,5}

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 geneesmiddelenkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen. Voor het model zijn met name relevant: de kosten van T-DXd, docetaxel, vervolgbehandelingen, zorgkosten, mantelzorgkosten en kosten in gewonnen levensjaren.

Zoals in paragraaf 3 al aangegeven wordt in het model ook rekening gehouden met de time to treatment discontinuation (TTD), om de kosten die gerelateerd zijn aan de behandeling nauwkeuriger te kunnen modelleren. In de DL02-studie zijn ook gegevens over de tijd tot het einde van actieve behandeling (TTD) verzameld. De TTD wordt binnen deze kosteneffectiviteitsanalyse gebruikt om te corrigeren voor het aantal patiënten dat de behandeling met T-DXd staakt voordat er ziekteprogressie optreedt. Ten tijde van DCO2 bedroeg de mediane TTD 7,7 maanden (range: 0,7 – 27,6), ten opzichte van de mediane PFS van 10,0 maanden (95% BI: 7,7 – 15,2). In het model wordt nu gerekend met een gemiddelde TTD met T-DXd van 12,14 maanden en 3,93 maanden voor docetaxel.

De kosten van een eventuele vervolgbehandeling worden, net als de kosten voor bijwerkingen, als eenmalige kostenpost gemodelleerd, gebaseerd op het percentage patiënten dat een vervolgbehandeling ontvangt, de verdeling over de verschillende behandelopties, en de duur van de desbetreffende behandelopties. De verdeling van vervolgbehandelingen in de derde lijn, evenals de duur ervan, is gebaseerd op input van de drie door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse klinische experts. Een gedetailleerd overzicht wordt weergegeven in Tabel 3. Het Zorginstituut benadrukt hier dat er dus geen relatie is met de kosten van de vervolgbehandelingen en de duur van overleving op deze behandelingen. De duur van behandeling en dus de kosten zijn gebaseerd op expert opinie terwijl de effecten hiervan ontstaan uit extrapolatie van de DL02-studie en een HR op deze geëxtrapolerde data.

Tabel 3: Overzicht van de behandelopties en gebruiksfrequenties voor de vervolgbehandelingen

	T-DXd	Docetaxel	Duur
Vervolgbehandeling	41,7 %	34,2%	-
Chemotherapie	90,3%	80,3%	10 weken

Docetaxel	62,7%	0,0%	
Pemetrexed	24,6%	15,8%	
Paclitaxel	0,0%	0,0%	
Gemcitabine	2,7%	60,2%	
Vinorelbine	0,3%	4,3%	
Immuuntherapie	9,7%	19,7%	16 weken
Atezolizumab	0,7%	0,7%	
Nivolumab	3,0%	8,0%	
Pembrolizumab	6,0%	11,0%	

6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied. De inputgegevens aangaande de extrapolaties, vervolgbehandelingen, zorggebruik, productiviteitsverliezen en mantelzorg zijn gevalideerd door drie Nederlandse klinische experts en twee gezondheidseconomische experts. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn. De modeluitkomsten zijn besproken met klinisch experts en vergeleken met de korte termijn DL02 studie en CM057 studie uitkomsten. Ook zijn de modeluitkomsten vergeleken met literatuur en pakketadviezen over NSCLC- behandelingen voor vergelijkbare behandellijnen in gevorderd NSCLC. Het Zorginstituut heeft sommige model-uitkomsten en aannames nog ter validatie aan de beroepsgroep voorgelegd.

7. Onzekerheidsanalyses

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

- Alternatieve verdelingen van PFS, OS en TTD
- Andere verdeling van de gebruiksfrequentie van de vervolgbehandelingen
- Indirecte behandelvergelijking baseren op NMA's of een andere MAIC
- Toepassen van treatment waning: afname relatieve behandel-effect direct na einde follow-up, afname relatieve behandel-effect 5 jaar na einde follow-up, afname relatieve behandel-effect 10 jaar na einde follow-up.
- Toepassen van een behandelstop na 2,5, 3 en 4 jaar

Resultaten

1. Base case analyse

De registratiehouder heeft de resultaten van twee base-case scenario's uitgevoerd en gerapporteerd. In dit hoofdstuk worden alleen de resultaten gepresenteerd van de base-case analyse gebaseerd op de gamma OS-curve omdat die volgens het Zorginstituut het meest klinisch plausibel lijkt. De totale effecten, kosten, ICER en NMB zijn weergegeven in tabel 4. De winst in QALY's is met name te zien in de progressievrije toestand. De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelkosten, de overige zorgkosten en de mantelzorgkosten.

De probabilistische ICER van trastuzumab-deruxtecan in vergelijking met docetaxel bedraagt €140.988 per gewonnen QALY. De kans dat trastuzumab-deruxtecan kosteneffectief is in vergelijking met docetaxel tegen een referentiewaarde van €80.000 is 0%.

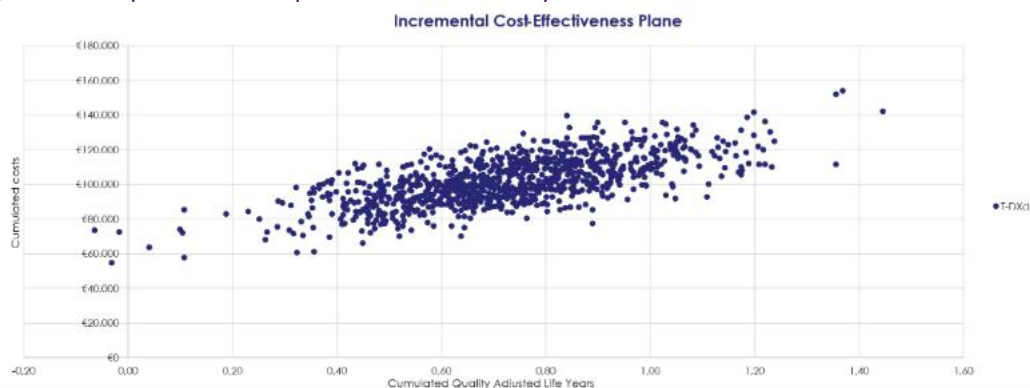
Als er in de base-case uitgegaan wordt van de voorkeurs OS-curve van de registratiehouder (andere aangeleverde base case) dan is de ICER €98.568 per QALY, dat is 30% lager dan de base-case analyse op basis van de gamma OS-curve.

Tabel 4: Incrementele effecten en kosten van behandeling met trastuzumab-deruxtecan versus docetaxel (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten): base-case scenario met gamma OS-curve

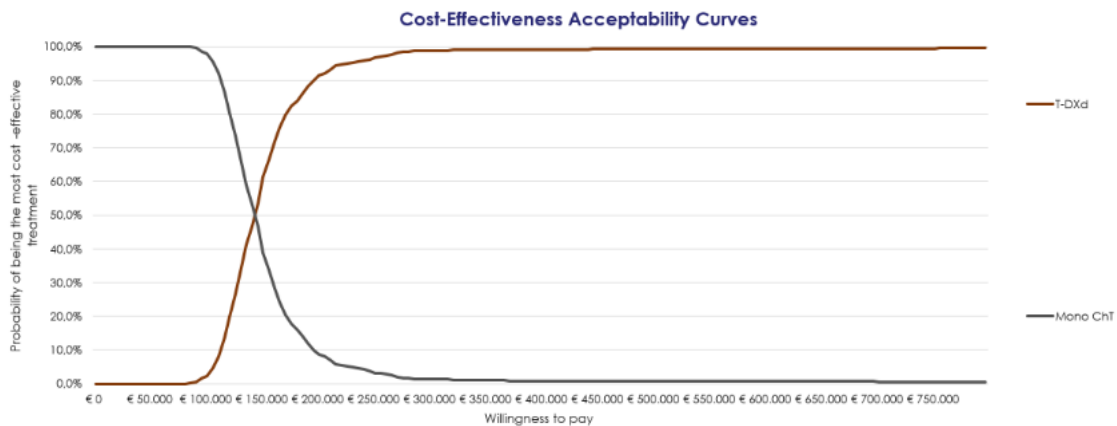
	Trastuzumab- deruxtecan	Docetaxel	Incrementeel
Effecten			
Lys	2,02 (1,60 - 2,55)	1,06 (0,62 - 1,70)	0,95 (0,35 - 1,55)
Waarvan in PFS	1,43 (1,07 - 1,79)	0,48 (0,28 - 0,75)	0,95
Waarvan in PD	0,59 (0,16 - 1,16)	0,59 (0,07 - 1,24)	0,00
QALYs	1,51 (1,20 - 1,89)	0,78 (0,47 - 1,23)	0,73 (0,35 - 1,14)
Waarvan in PFS	1,09 (0,82 - 1,37)	0,37 (0,21 - 0,58)	0,73
Waarvan in PD	0,42 (0,11 - 0,82)	0,41 (0,05 - 0,87)	0,00
Kosten			
Behandeling (geneesmiddelen + toediening)			
- Primaire behandeling	€90.932	€2.570	€88.362
- Vervolgbehandelingen	€1.709	€1.835	-€126
Overige Zorgkosten	€25.596	€18.439	€ 7.157
Productiviteitsverlies	€20.330	€20.798	-€468
Mantelzorgkosten	€24.605	€17.189	€7.416
Reiskosten	€384	€226	€158
Totaal	€163.556	€61.057	€102.499
Incrementele kosten per gewonnen QALY			€140.988
Net monetary benefit	-€43.004	€1.329	-€44.333

In figuur 5 en 6 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.

Figuur 5: CE-plane van de probabilistische analyse



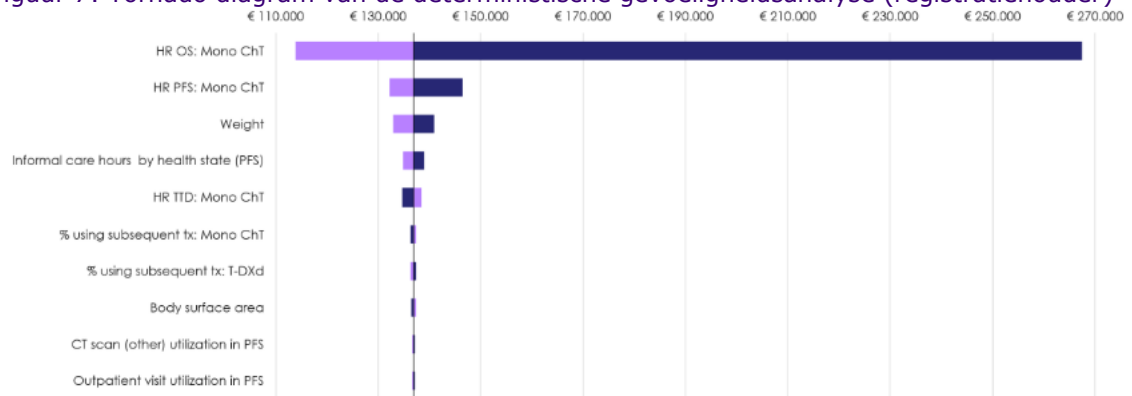
Figuur 6: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)



2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 7 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De HR van OS en PFS die wordt toegepast op docetaxel hebben de grootste invloed op de ICER.

Figuur 7: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse (registratiehouder)



3. Scenarioanalyses

In tabel 5 staan de resultaten van de vijf belangrijkste scenarioanalyses gepresenteerd. Zoals bijvoorbeeld het gebruik van andere modellen om PFS, OS en TTD van trastuzumab-deruxtecan te schatten.

Tabel 5: Scenarioanalyses

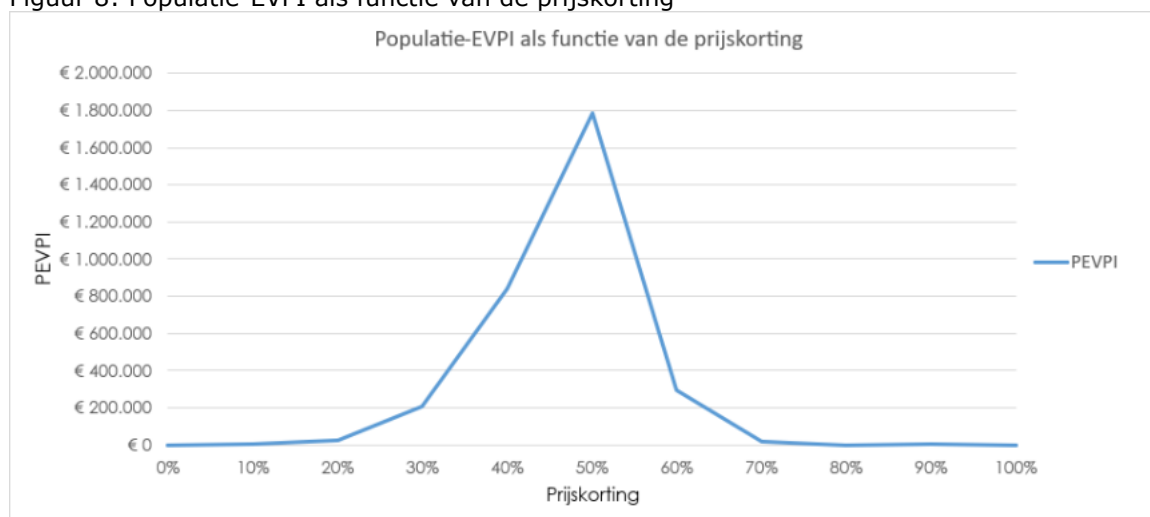
Scenario	ICER
Base case (probabilistisch)	€ 140.988
1. Alternatieve verdelingen:	
- PFS	€132.739 tot €142.744 (-6% tot +1%)
- OS	€90.265 tot €145.702 (-36% tot +3%)
- TTD	€125.184 tot €142.746 (-11% tot 1%)
2. Vervolgbehandeling - 100% chemotherapie en 0% immuuntherapie	€142.056 (+1%)
3. Treatment waning meteen na einde follow-up behandeling	€ 173.766 (+23%)

Treatment waning 5 jaar na einde follow-up,	
Treatment waning 10 jaar na einde follow-up.	€ 152.997 (+9%)
	€ 145.850 (+3%)
4. Indirecte vergelijking voor extrapolatie docetaxel baseren op:	
-NMA VITAL (HR OS=0,68; HR PFS/TTD=0,35)	€213.253 (+51%)
-NMA INTEREST (HR OS=0,63; HR PFS/TTD=0,20)	€186.322 (+32%)
-MAIC ULTIMATE (HR OS=0,46; HR PFS/TTD=0,19)	€144.303 (+2%)
5. Toepassen van behandelstop na	
-2,5 jaar	€124.341 (-12%)
-3 jaar	€123.686 (-13%)
-4 jaar	€140.296 (-1%)

4. Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder rapporteert een EVPI per patiënt van €0 en dus ook een populatie-EVPI van €0 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat de beslonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER van €140.988 per QALY beperkt is. In Figuur 8 is de populatie-EVPI weergegeven als functie van prijskortingen van 0%-100%.

Figuur 8: Populatie-EVPI als functie van de prijskorting



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

In deze bijlage staat een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën: PICOTS, modelstructuur, verdeling van patiënten over de gezondheidstoestanden, utiliteiten, kosten, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten. Per discussiepunt wordt aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft. 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.

Methodiek

1. PICOTS

n.v.t.

2. Modelstructuur

N.v.t.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Major

- De relatieve effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van docetaxel is in het model (net als in het FT-rapport) gebaseerd op een indirecte vergelijking. In de base-case analyse is de MAIC tussen trastuzumab-deruxtecan en docetaxel van Cappuzzo et al. gebruikt. In de MAIC wordt de trastuzumab-deruxtecan-5,4 mg/kg-arm van de registratiestudie DL02 vergeleken met de docetaxel-arm van de CM057-studie. CM057 is een vrij gedateerde gerandomiseerde fase III-studie uit 2015 waarin de effectiviteit en veiligheid van nivolumab vergeleken wordt met docetaxel bij patiënten met gevorderde niet-plaveisel-NSCLC die ziekteprogressie hadden doorgemaakt na eerdere behandeling met platinabevattende chemotherapie. In CM057 werd niet getest op HER2-mutatie, dus er was niet bekend hoeveel patiënten een HER2-mutatie hadden. Echter was de CM057-studie de meest geschikte studie met een docetaxel-arm, onder andere gezien de steekproefgrootte en de uitgebreid gerapporteerde baselinekarakteristieken. De *effective sample size* (ESS) was uiteindelijk beperkt (29,7; 29% van de originele steekproefgrootte). Vanwege de uitvoering van een indirecte vergelijking in plaats van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) bestaat over de uitkomsten van de FE-analyse veel onzekerheid. Zonder controlegroep is het lastig om de grootte van het relatieve effect te bepalen en er kan sprake zijn van selectiebias. De beroepsgroep heeft aangegeven dat (op basis van de (geringe) beschikbare gegevens in de literatuur over de overleving van patiënten met een HER2 mutatie die geen gerichte behandeling kregen in de tweede lijn) de mediaan van 9,4 maanden mogelijk een kleine onderschatting van de OS is. Deze is eerder ongeveer 1 jaar. Daaruit kan geconcludeerd worden dat de OS van docetaxel in het model wellicht onderschat is en de HR dus overschat. Deze onzekerheden kunnen niet geheel door de registratiehouder worden weggenomen. Uit scenario-analyses wordt duidelijk dat de impact van het aannemen van andere hazard rates voor OS (resultierend uit de NMA's van Cappuzzo et al.) enorme invloed heeft op de ICER (+51% en +32%). De NMA's zijn echter nog veel onzekerder want de externe controle-arm die is gebruikt bij de NMA introduceert residual confounding (zie ook het farmacotherapeutisch rapport voor meer informatie). De vergelijkingen uit de NMA zijn te onzeker om als uitgangspunt te nemen als base-case analyse in deze FE-beoordeling.

- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de aanname dat het relatieve behandel-effect de gehele tijdshorizon van het model zal aanhouden. De beroepsgroep heeft aangegeven te verwachten dat het behandel-effect zal afnemen na stoppen met de behandeling, want het is op basis van het werkingsmechanisme niet aannemelijk dat het effect langdurig aanhoudt na staken van de behandeling. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut treatment effect waning als optie opgenomen in het model en daarbij de volgende drie scenario's uitgevoerd en gepresenteerd:

1. Direct treatment effect waning na het einde van de follow-up (HR = 1 vanaf einde follow-up).
2. Geleidelijke treatment effect waning vanaf het einde van de follow-up, waarbij de HR na 5 jaar gelijk is aan 1.
3. Geleidelijke treatment effect waning vanaf het einde van de follow-up, waarbij de HR na 10 jaar gelijk is aan 1.

Om de verwachting van de beroepsgroep over afnemend relatief behandel-effect voldoende mee te nemen in de FE-analyse, gaat het Zorginstituut in haar base-case analyse uit van treatment waning 5 jaar na einde follow-up.

Minor
n.v.t.

4. Utiliteiten

Major
n.v.t.

Minor

- De incidentie van de disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen worden nu gebaseerd op de DL02-studie en de CM057 studie afzonderlijk. In de indirecte vergelijkingen van Cappuzzo et al. werden geen ongunstige effecten meegenomen. Dit lijkt methodologisch niet correct, want nu worden twee niet geheel gelijke patiëntenpopulaties met elkaar vergeleken met betrekking tot bijwerkingen. De huidige aanpak lijkt echter wel het hoogst haalbare. Deze onzekerheid blijft bestaan. De registratiehouder heeft twee aanvullende scenarioanalyses uitgevoerd. In het eerste scenario wordt de incidentie van bijwerkingen voor docetaxel gehalveerd en in het tweede scenario verdubbeld. De impact hiervan op de ICER blijkt beperkt.

5. Kosten

Major
n.v.t.

Minor

- De vervolgbehandelingen (3L) worden gebaseerd op klinische expert input. De door experts geschatte vervolgbehandelingen voor zowel T-DXd als docetaxel wijken op onderdelen af van de verdelingen die werden waargenomen in de onderliggende studies. De verdeling van de toegepaste vervolgbehandelingen verschilt enigszins ten opzichte van de DL02-studie, want in de studie werd vaker gebruikgemaakt van HER2-gerichte behandelingen en fluoropyrimidines, terwijl Nederlandse klinische experts verwachten dat met name docetaxel in de dagelijkse praktijk zal worden ingezet als vervolgbehandeling na T-DXd. Ook na docetaxel verschillen de ingeschatte vervolgbehandelingen van de verdeling die werd waargenomen in de CM057-studie. Volgens klinische experts wordt binnen de groep patiënten die een vervolgbehandeling ontvangt naar verwachting vaker immuuntherapie toegepast als vervolgbehandeling na docetaxel dan werd waargenomen in de CM057-studie. Het is onduidelijk wat de impact is op de ICER wanneer de effecten van de vervolgbehandelingen worden gemodelleerd conform de Nederlandse praktijk. Het is echter niet aannemelijk dat de impact groot is, omdat de effectiviteit van alle middelen die worden ingezet als derdelijnsbehandeling nog maar beperkt is. Verder zijn de effecten van de vervolgbehandelingen in het model dus gebaseerd op de klinische studies, maar

de kosten niet. Dit is inconsistent. Scenarioanalyses laten echter zien dat de impact van het aannemen van andere vervolgbehandelkosten (bijvoorbeeld 100% inzet van chemotherapie) beperkt is.

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

Hieronder staan major discussiepunten die het Zorginstituut eerder had geïdentificeerd, maar die inmiddels door de registratiehouder voldoende zijn geadresseerd en daardoor geen onzekerheid meer vormen in de kosteneffectiviteitsanalyse.

- Het Zorginstituut kan zich vinden in de minder optimistische langetermijnoverleving op basis van de Gamma curve die de registratiehouder nu gebruikt in de base-case analyse. De registratiehouder vindt zelf de log-normale curve meer klinisch plausibel, maar deze geeft volgens het Zorginstituut een te positieve inschatting van de algehele overleving met een lange staart die (nog) niet terug te zien is in de data. Ook resulteert de langetermijn overleving op basis van de Gamma-curve in klinisch meer plausibele modeluitkomsten. Zoals een post-progressie overlevingsvoordeel in de trastuzumab-deruxtecan-arm, wat vrijwel gelijk is aan de PFS-winst in de docetaxel-arm. Dit is logisch en klinisch plausibel, aangezien de meeste patiënten docetaxel zullen ontvangen als vervolgbehandeling na progressie op doxetaxel. De beroepsgroep geeft aan dat de schattingen resulterend uit beide OS-curves volgens hen klinisch aannemelijk zijn, maar dat het lastig is om een betrouwbare schatting te maken bij gebrek aan lange termijn data.

- Het Zorginstituut kan zich vinden in de modelstructuur die is gebruikt. Eerder had het Zorginstituut kritiek op de modelstructuur, omdat de uitkomsten niet klinisch plausibel waren. Het was onduidelijk of dit daadwerkelijk kwam door de structuur, gebrekkige data of de gedane aannames. Nu andere aannames zijn gedaan, resulteert dit in plausibelere uitkomsten en vervalt het kritiekpunt over de modelstructuur. Het Zorginstituut had kritiek op de aannames omtrent lange termijn overleving. Deze waren te optimistisch en sloten niet aan bij de zeer onzekere data. De registratiehouder heeft nu aanpassingen gedaan en twee base cases aangeleverd waarmee dit punt vervalt.

- Er leek iets niet te kloppen in de scenario-analyses van de OS extrapolaties. Bij de overlevingsschattingen in tabel 14 van het FE dossier van de registratiehouder leek er bijvoorbeeld een slechtere overlevingskans te zijn bij gebruik van de Gompertz curve in de T-DXd-arm. Je zou dan verwachten dat het gebruik van deze curve in een scenario resulteert in een hogere ICER (want minder gewonnen QALYs). Dat was echter niet als zodanig weergegeven in de tabel met scenario-uitkomsten, aangezien daar juist een heel gunstige ICER werd gerapporteerd. De registratiehouder heeft deze scenario's nu correct uitgevoerd en gerapporteerd.

Referenties

1. EMA. SmPC Enhertu (trastuzumab-deruxtecan). 2025.
2. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(31):4852-63.
3. Janne PA, Goto Y, Kubo T, et al. Final Analysis Results and Patient-Reported Outcomes From DESTINY-Lung02-A Dose-Blinded, Randomized, Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2025;20:1814-28.
4. Cappuzzo F, Zhang L, Dunton K, et al. Comparative efficacy of trastuzumab deruxtecan versus guideline-recommended treatments for 2L+ unresectable locally advanced or metastatic HER2-mutant non-small cell lung cancer: a systematic review and indirect treatment comparison. *Front Oncol*. 2026;15:1708245.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
6. van de Ven M, Retel VP, Koffijberg H, et al. Variation in the time to treatment for stage III and IV non-small cell lung cancer patients for hospitals in the Netherlands. *Lung Cancer*. 2019;134:34-41.
7. Le H, Simons C, van den Brandt PA. The association between height and risk of lung cancer subtypes in men and women in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Epidemiol*. 2024;92:102613.
8. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker. 2023.
9. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. 2019.
10. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) bij vroege HER2-positieve borstkanker. 2020.