



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

20230003942

Datum 15 februari 2023  
Betreft Advies trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®)

Geachte heer Kuipers,

Hierbij adviseert Zorginstituut Nederland u over opname van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. Aanleiding hiervoor is plaatsing van dit geneesmiddel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij deze indicatie. Het heeft wat betreft progressievrije overleving (PFS) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling trastuzumab-emtansine. Het effect op algehele overleving (OS) kon nog niet betrouwbaar worden vastgesteld maar de richting van het effect is positief. Als zodanig adviseert het Zorginstituut u om trastuzumab-deruxtecan op te nemen in het verzekerde pakket voor de beoordeelde indicatie. De uitkomsten van de farmaco-economische analyse zijn, hoewel van voldoende methodologische kwaliteit voor besluitvorming, onzeker door het ontbreken van data betreffende het effect op OS en kwaliteit van leven. Uitgaande van een conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit acht het Zorginstituut daarom een prijskorting van minstens 45% gerechtvaardigd. Bij de onderhandelingen verdient het aanbeveling rekening te houden met een mogelijke indicatie-uitbreiding.<sup>1</sup> Daarnaast geeft het Zorginstituut u in overweging om voorafgaande aan een heronderhandeling van de prijs, wanneer mature OS data beschikbaar zijn, een herbeoordeling van het Zorginstituut te vragen. In het vervolg van deze brief licht ik dit advies nader toe.

### **Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde verzekerde pakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft trastuzumab-deruxtecan beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>2</sup> :

<sup>1</sup> De CHMP adviseerde op 15 december 2022 positief over TD-toepassing bij 'HER2-low borstkanker' en een 'HER2-positieve vorm van maagkanker'.

<sup>2</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen

### **Zorginstituut Nederland**

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

T +31 (0)20 797 85 55

### **Contactpersoon**

K. Watson  
warcg@zinl.nl

### **Onze referentie**

2023003942

effectiviteit<sup>3</sup>, kosteneffectiviteit<sup>4</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit; en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke weging. Ook zijn belanghebbende partijen tijdens het proces van beoordeling daarover geconsulteerd

Zorginstituut Nederland

Datum

15 februari 2023

Onze referentie

2023003942

### **Integrale weging pakketcriteria**

#### *Stand van wetenschap en praktijk*

Trastuzumab-deruxtecan is onderzocht in één direct vergelijkende open-label, gerandomiseerde fase III multicenterstudie (*DESTINY-Breast03*). Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS). De eerste interim-analyse wees uit dat de PFS substantieel toenam van 6,8 maanden bij behandeling met trastuzumab-emtisine naar 15,5 maanden bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Dit effect is klinisch relevant (HR 0,28; 95% BI: 0,22 – 0,37;  $p < 0,001$ ). Het absolute verschil in mediane PFS kon hierbij niet worden vastgesteld, omdat deze voor trastuzumab-deruxtecan nog niet bereikt was.<sup>5</sup> Het effect op algehele overleving (OS) kon niet betrouwbaar worden vastgesteld, maar de richting van het effect is wel positief. De effecten voldoen aan de PASKWIL-criteria, die oncologen hanteren voor een positief advies over de behandeling. De bijwerkingen van trastuzumab-deruxtecan zijn over het algemeen omkeerbaar en klinisch goed beheersbaar. Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten kwamen tijdens behandeling met trastuzumab-deruxtecan vaker voor dan tijdens behandeling met trastuzumab-emtisine (10,9% vs. 6,1%). Dit verschil kan echter samenhangen met de open-label setting van de studie. Het is mede daardoor (nog) onzeker of dit verschil klinisch relevant is. In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel.

Op grond van deze bevindingen is het Zorginstituut tot de eindconclusie gekomen dat trastuzumab-deruxtecan bij 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, een meerwaarde heeft ten opzichte van trastuzumab-emtisine. Daarmee voldoet trastuzumab-deruxtecan aan de stand van wetenschap en praktijk.

#### *Budgetimpact*

De totale behandelingskosten per patiënt bedragen naar schatting gemiddeld € 312.857 voor trastuzumab-deruxtecan tegen € 71.499 voor trastuzumab-emtisine. De beroepsgroep verwacht dat trastuzumab-emtisine snel, grotendeels gesubstitueerd zal worden door trastuzumab-deruxtecan. Het Zorginstituut schat dat na opname in het verzekerde pakket 243 – 609 patiënten per jaar in aanmerking zullen komen voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan. Dit resulteert in een budgetimpact van naar schatting € 106 miljoen in jaar 3.

<sup>3</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen.

<sup>4</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen.

<sup>5</sup> Bij de op 7 december 2022 door *The Lancet* online gepubliceerde tweede interim-analyse van de DESTINY-Breast03 studie was de mediane PFS voor trastuzumab-deruxtecan wél beschikbaar: 28,8 maanden (95% BI: 22,4 – 37,9) versus de mediane PFS voor trastuzumab-emtisine (6,8 maanden; 95% BI: 5,6 – 8,2).

### *Kosteneffectiviteit*

De uitkomsten van de farmaco-economische analyse zijn, hoewel van voldoende methodologische kwaliteit voor besluitvorming, onzeker door het ontbreken van data betreffende het effect op OS en kwaliteit van leven. Volgens de registratiehouder is de ICER € 146.296 per gewonnen QALY voor trastuzumab-deruxtecan in vergelijking met trastuzumab-emptasine. Gelet op de grote onzekerheid over trastuzumab-deruxtecan's langetermijneffect op OS vindt het Zorginstituut deze schatting optimistisch. Het Zorginstituut acht een ICER van tenminste € 167.116 in deze context aannemelijker op grond van een scenario analyse. Het aantal gewonnen levensjaren bij gebruik van trastuzumab-deruxtecan bedraagt 6,09, en 3,84 bij gebruik van trastuzumab-emptasine. Er zouden met trastuzumab-deruxtecan 2,25 levensjaren gewonnen worden. De winst in QALY's bedraagt 1,70 QALY's per patiënt. Wegens de hoge ziektelast is een referentiewaarde van € 80.000 per gewonnen QALY van toepassing. Uitgaande van een ICER van €167.116 per gewonnen QALY zou de prijs dan met minstens 45% moeten dalen om binnen deze referentiewaarde te blijven.

**Zorginstituut Nederland**

**Datum**

15 februari 2023

**Onze referentie**

2023003942

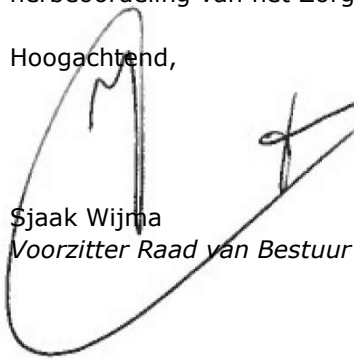
### **Eindconclusie**

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij 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. Het heeft wat betreft PFS therapeutische meerwaarde ten opzichte van trastuzumab-emptasine, de huidige standaardbehandeling.

Het Zorginstituut adviseert u trastuzumab-deruxtecan op te nemen in het verzekerde pakket voor de genoemde indicatie. Uitgaande van een conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit acht het Zorginstituut een prijskorting van minstens 45% gerechtvaardigd. Bij de onderhandelingen dient rekening gehouden te worden met indicatie-uitbreiding voor de behandeling van patiënten met 'HER2-low borstkanker'.

Tenslotte geeft het Zorginstituut u in overweging om voorafgaande aan een heronderhandeling van de prijs, wanneer mature OS data beschikbaar zijn, een herbeoordeling van het Zorginstituut te vragen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

**ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.**

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

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

De commissie heeft in haar vergadering van 9 december 2022 gesproken over de vraag of trastuzumab-deruxtecan bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisaties Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) en Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) gezamenlijk ingesproken. Ook is ingesproken door de AstraZeneca mede namens Daiichi Sankyo (registratiehouder en producent). Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen zij hebben ingebracht.

*"De patiëntenorganisaties hielden een indringend betoog waarom dit middel voor deze patiëntengroep beschikbaar zou moeten komen. De vrouw die inspraak kreeg op relatief jonge leeftijd de diagnose uitgezaaide borstkanker met een prognose van slechts enkele maanden. Door de komst van verschillende nieuwe middelen is zij 16 jaar later nog een vitale vrouw en heeft ze haar kinderen zien opgroeien en bij kunnen dragen aan de maatschappij. Via het named-patient-programma kwam zij in aanmerking voor trastuzumab-deruxtecan. Dit heeft haar een extra jaar gegeven met een redelijk goede kwaliteit van leven. Elk jaar langer leven geeft haar naast kwaliteit van leven ook weer hoop op de komst van nieuwe behandelingen."*

*"De fabrikanten AstraZeneca/Daiichi Sankyo lichtten toe dat trastuzumab-deruxtecan een risicoreductie van 72% laat zien op progressie van de ziekte. Verwacht wordt dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan leidt tot een bijna 4 keer langere mediane progressievrije overleving dan behandeling met trastuzumab-emtansine. Dat wil zeggen: ongeveer 25 maanden ten opzichte van 6,8 maanden. De behandeling slaat bij een groot deel van de patiënten aan (89%) en bij een deel van de patiënten (ongeveer 1/5) is sprake van een complete tumorrespons. Er zijn bijwerkingen gevonden, maar die lijken hanteerbaar. AstraZeneca/Daiichi Sankyo schatten de budgetimpact met 74 miljoen lager in dan het Zorginstituut. AstraZeneca/Daiichi Sankyo geven aan open te staan voor prijsonderhandeling."*

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- Trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de onderzochte subgroep van patiënten. Deze conclusie is gebaseerd op een interim-analyse op basis van progressievrije overleving. De effecten die gevonden worden op progressievrije overleving zijn veelbelovend. Echter, de data over algehele overleving zijn nog niet bekend en daardoor onzeker. Ook kwaliteit van leven data ontbreken nog.

- Niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker betreft een ernstige ziekte met een hoge ziektelast, waarbij, indien aan een aantal voorwaarden wordt voldaan, een bedrag van maximaal 80.000 euro per QALY het uitgangspunt zou kunnen zijn van de discussie. Op basis van deze maximale waarde is er sprake van een ongunstige kosteneffectiviteit. Daarbij komt dat deze kosteneffectiviteit onzeker is, doordat de algehele overleving nog onzeker is en ook de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling waarmee wordt vergeleken onbekend is.
- De budgetimpact bedraagt 106 miljoen euro.
- Daarnaast is de verwachting dat er op de korte en langere termijn indicatie-uitbreidingen zullen komen voor trastuzumab-deruxtecan.
- Vanwege de onzekerheden en het feit dat data over algehele overleving in de komende jaren gepubliceerd zullen worden, acht de Wetenschappelijk Adviesraad dit een geschikt dossier voor cyclisch pakketbeheer.

#### Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn (daarnaast) de volgende argumenten ingebracht:

- De commissie is het erover eens dat de resultaten van de interim-analyse veelbelovend zijn, maar dat er ook sprake is van meerdere onzekerheden met betrekking tot algehele overleving, kwaliteit van leven en de kosteneffectiviteit. Daarom onderschrijft de commissie de suggestie van de WAR in dit geval cyclisch pakketbeheer toe te passen
- Het Zorginstituut stelt dat de kosteneffectiviteit van het middel bij de referentiewaarde van 80.000 euro ongunstig is. De commissie is van echter van mening dat de waarde van 80.000 euro per QALY alleen van toepassing is, als aan een aantal voorwaarden is voldaan, waaronder:
  - \* er is geen tot nauwelijks sprake van onzekerheid over de effectiviteit
  - \* er is geen tot nauwelijks sprake van onzekerheid over de kosteneffectiviteit;
  - \* de budgetimpact is beperkt;
  - \* indicatie-uitbreidingen zijn niet te verwachten (of niet al realiteit), waardoor de fabrikant met de betreffende indicatie zijn investeringen moet terugverdienen. In dit geval wordt niet aan deze voorwaarden voldaan.

Daarnaast heeft de ACP in eerdere adviezen ook laten meewegen of:

- \* er sprake is van een doorbraak in de behandeling voor een ernstige aandoening waarvoor op dit moment geen behandeling beschikbaar is; en
- \* de fabrikant aantoonbaar aanzienlijke R&D uitgaven heeft gemaakt;
- \* of er voor de patiënt al aanzienlijke kosten gemaakt zijn;
- \* of de behandeling curatief of palliatief is.

Al deze factoren zijn van invloed op de hoogte van de prijs die we als maatschappij bereid zijn te betalen. In dit geval wordt niet voldaan aan meerdere van deze voorwaarden.

- In geval van onzekerheid over de (kosten)effectiviteit is het niet logisch dat de maatschappij (geheel) opdraait voor de risico's.
- De commissie is het er daarom over eens dat vergoeding vanuit de basisverzekering, gezien de veelbelovende resultaten, is aangewezen, maar voor een aanzienlijk lager bedrag. De commissie concludeert dat de maximale vergoeding in dit geval onder meer vanwege de grote onzekerheden en de overige genoemde factoren niet van toepassing is, en dus geen aanknopingspunten biedt om een kortingspercentage te noemen voor prijsonderhandeling om te komen tot een maatschappelijk verantwoorde prijs. Na enige discussie komt de commissie tot het advies om het middel tijdelijk toe te laten tot de basisverzekering voor de prijs die geldt voor de standaardbehandeling. Op het moment dat data over algehele overleving en kwaliteit van leven beschikbaar zijn, zou het Zorginstituut in het kader van cyclisch pakketbeheer, het middel op dat moment opnieuw moeten beoordelen, waarbij de prijs ook kan worden heroverwogen. In dat geval zou de

kosteneffectiviteit dan ook opnieuw in kaart moet worden gebracht. Daarvoor is wel nodig dat de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling, die op dit moment onbekend is, inzichtelijk wordt gemaakt. Ook dient meegenomen te worden dat er inmiddels biosimilars op de markt zijn voor trastuzumab.

- Omdat de commissie nog niet eerder heeft geadviseerd om tijdelijk een lagere prijs te vergoeden in het kader van cyclisch pakketbeheer, geeft de commissie mee om na te denken over de vraag of een (gedeeltelijke) prijsverhoging met terugwerkende kracht is aangewezen op het moment dat de onzekerheden zijn weggenomen. Dit lijkt de commissie uitlegbaar, want hoe beter het middel werkt, hoe langer het duurt voordat data over algehele overleving beschikbaar komen en een eventuele hogere prijs kan gelden. De vraag is of dat uitstel rechtvaardig is. De commissie geeft verder in overweging om te kijken welke andere vergoedingsalternatieven in andere landen worden toegepast.
- Ook de budgetimpact van 106 miljoen euro is een punt van aandacht. Bij opname in de basisverzekering is er sprake van een aanzienlijke verdringing. Relevant daarbij is dat er steeds meer (zeer) dure middelen beschikbaar komen voor de behandeling van kanker waarbij bovendien de indicatie stapsgewijs wordt uitgebreid. Gezamenlijk leggen deze een steeds groter beslag op het zorgbudget, hetgeen op termijn de houdbaarheid van de gezondheidszorg ondermijnt.

### **Advies**

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



Farmacotherapeutisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 24 november 2022

Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022026604
Volgnummer	2022033403
Contactpersoon	Mr. Drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	M. Calamia
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 17**

2.1 Vraagstelling 17

2.2 Zoekstrategie 18

2.3 Selectiecriteria 19

#### **3 Resultaten 21**

3.1 Resultaten literatuursearch 21

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 21

3.3 Gunstige effecten interventie 23

3.4 Ongunstige effecten 25

3.5 Ervaring 27

3.6 Toepasbaarheid 27

3.7 Gebruiksgemak 29

#### **4 Eindbeoordeling 31**

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 33**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39**

### **Bijlage 5: Baseline tabel 41**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45**

### **Literatuur 47**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
ESME	Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique
ESMO	European Society for Medical Oncology
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER	Human epidermal growth factor receptor
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
IHC	Immunohistochemie (immunohistochemistry)
ILZ	Interstitiële longziekte
KvL	Kwaliteit van leven
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
ODC	Onafhankelijke datamonitoring commissie
OS	Algehele overleving
PASKWIL	Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, KWaliteit van leven, Impact van de behandeling en Level of evidence
PFS	Progressievrije overleving
PRO	Patient reported outcome
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RR	Relatief risico (risk ratio)
SONABRE	SOutheast Netherlands Advanced BREast cancer
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland (hierna: ZIN) zijn beoordeling van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij 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. Trastuzumab-deruxtecan is daarbij vergeleken met trastuzumab-emtansine op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. ZIN heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De ESMO-richtlijn beveelt trastuzumab-deruxtecan aan 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. Deze plaats in de behandeling komt overeen met de claim van de registratiehouder. Trastuzumab-deruxtecan wordt zowel in de tweede als derde lijn toegepast. De toepassing in de derde lijn is van toepassing indien in de tweede lijn nog geen trastuzumab-emtansine gebruikt is.

Trastuzumab-deruxtecan is in de DESTINY-Breast03 studie vergeleken met trastuzumab-emtansine. Uit de studieresultaten kan worden geconcludeerd dat trastuzumab-deruxtecan een klinisch relevant effect heeft op de progressievrije overleving (PFS). De data voor de algehele overleving (OS) is immatuur. Hierdoor is, hoewel de puntschatter (HR 0,55; 95% BI: 0,36-0,86;  $p=0,007$ ) voor OS onder de klinische relevantiegrens ligt, de omvang van het effect nog onzeker. Desondanks acht ZIN het op grond van het grote, klinisch relevante effect op PFS in aanvulling op de richting van het effect op OS in de interimanalyse, waarschijnlijk dat het effect van trastuzumab-deruxtecan ook op OS klinisch relevant zal zijn. Deze conclusies zijn echter niet van toepassing op de populatie patiënten met actieve hersenmetastasen aangezien deze in deze studie werden geëxcludeerd. Patiënten met stabiele hersenmetastasen werden wel geïnccludeerd (23,8% in trastuzumab-deruxtecan vs 19,8% in trastuzumab-emtansine).

Trastuzumab-deruxtecan heeft waarschijnlijk een negatiever bijwerkingenprofiel dan trastuzumab-emtansine. Gebruik van trastuzumab-deruxtecan leidde tot een weliswaar niet-significante stijging van het aantal ernstige ongunstige bijwerkingen maar wel tot een significante toename van het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten. Met name de hogere incidentie van interstitiële longziekte (8,2% vs 1,1%) is hierin relevant, gezien het criterium dat de behandeling gestaakt moet worden als deze bijwerking zich voordoet. Echter, het is (nog) onzeker of dit negatieve effect klinisch relevant is.

Ondanks de onzekerheid omtrent de interimanalyse voor OS en een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel weegt het grote effect op de PFS, als surrogaat uitkomstmaat voor de OS, zwaar mee. Alles tezamen genomen concludeert ZIN dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan zal leiden tot een verbeterde overleving. Een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel is daardoor acceptabel.

Trastuzumab-deruxtecan bij 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, voldoet

daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 november 2022*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland (hierna: ZIN) beoordeelt in dit rapport de waarde van trastuzumab-deruxtecan bij 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 t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie</i>
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) als monotherapie is geïndiceerd 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.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Trastuzumab-deruxtecan heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige Nederlandse standaardbehandeling trastuzumab-emtansine voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare of gemetastaseerde borstkanker, die voorafgaand één of meer anti-HER2-behandelingschema's hebben gekregen.
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosis trastuzumab-deruxtecan is 5,4 mg/kg, eenmaal per 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. <sup>1</sup>
<i>Samenstelling:</i> Eén injectieflacon voor infusieoplossing bevat 100 mg trastuzumab-deruxtecan poeder voor concentraat. <sup>1</sup>
<i>Werkingsmechanisme:</i> Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat bindt aan de HER2-receptor. Het antilichaam is een gehumaniseerd anti-HER2-IgG1 dat is vastgehecht op deruxtecan, een topo-isomerase I-remmer. Het antilichaam-geneesmiddelconjugaat is stabiel in plasma. Het antilichaamdeel bindt aan HER2-receptoren, die tot expressie komen op de celmembraan van bepaalde tumorcellen. Na binding wordt het trastuzumab-deruxtecan-complex in de cel opgenomen. Het wordt daarna intracellulair gesplitst door lysosomale enzymen. Daarbij komt het membraandoorlaatbare deruxtecan vrij. Dit veroorzaakt DNA-schade en apoptotische celdood. Deruxtecan, een exatecanderivaat, is ongeveer 10 maal krachtiger dan SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan. In-vitro-onderzoek toont aan dat het antilichaamdeel trastuzumab-deruxtecan, dat dezelfde aminozuursequentie heeft als trastuzumab, ook bindt aan cluster differentiation 16 (een molecuul in het celmembraan van natural killer cellen, neutrofielen, monocytten, macrofagen en bepaalde T-cellen) en complement component 1q. Het antilichaam medieert de antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) in humane borstkankercellen die HER2 tot over-expressie brengen op de celmembraan. Daarnaast remt het antilichaam in humane borstkankercellen, die HER2 tot over-expressie brengen, de signalisering via fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K). <sup>1</sup>
<i>Bijzonderheden:</i> Trastuzumab-deruxtecan is in februari 2021 door de Minister voor Medische Zorg in de sluis geplaatst en heeft op 23 juni 2022 EMA-goedkeuring gekregen voor de



indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt (zie *Geregistreerde indicatie*).<sup>2,3</sup>

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1

#### *Aandoening*

Borstkanker (mammacarcinoom) ontstaat in de melkklieren (lobuli) of melkbuisjes (ductuli) van de borst. Indien de tumor zich beperkt tot de lobuli of ductuli is de tumor non-invasief en spreekt men van respectievelijk lobulair carcinoma in situ (LCIS) en ductaal carcinoma in situ (DCIS). De borstkanker is invasief wanneer de tumor zich in het omliggende borstweefsel heeft verspreid.<sup>4,5</sup>

#### Stadiëring

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

Irresectabel (niet-reseceerbare) stadium III of gemetastaseerde (stadium IV) mammacarcinomen worden als gevorderd beschouwd en palliatief behandeld. De behandeling richt zich dan op levensverlenging, symptoomcontrole en het in stand houden van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.<sup>4</sup>

#### HER2-positief

Humaan epidermale groeifactor receptor-2 (HER2) behoort tot de humaan epidermale groeifactor receptor groep, die bestaat uit vier receptoren met tyrosine kinase activiteit. Deze receptoren reguleren cellulaire processen als proliferatie, celmotiliteit en overleving.<sup>6</sup> De HER2-receptor is een membraaneiwit dat betrokken is bij de groei en deling van tumorcellen. Bij carcinomen met HER2 over-expressie is deze receptor in overmaat aanwezig. Met een immunohistochemische (IHC) score van 0 tot 3+ wordt de HER2 expressie genormeerd. Een tumor is HER2-positief bij een IHC van 3+. Bij een score van 1+ of 2+ spreekt men van een lage HER2-expressie.<sup>6</sup> HER2-positieve carcinomen zijn door de in overmaat aanwezige receptor agressief van aard.<sup>6</sup> Van de mammacarcinomen zijn 10-20% HER2-positief.<sup>7,8</sup>

#### Immunotherapie

HER2 overexpressie is een sterke voorspeller van respons op anti-HER2 immunotherapie.<sup>6</sup> Anti-HER2 behandelingen zoals de monoclonale antilichamen trastuzumab en pertuzumab vormen zowel in een vroege als gevorderde setting belangrijke behandelopties voor HER2-positieve borstkanker. Deze antilichamen hebben naast een direct antitumoreffect door blokkade van HER2 receptoren ook een indirect effect door het bevorderen van cellulaire cytotoxiciteit (ADCC).<sup>9</sup>

Door cytotoxische geneesmiddelen aan monoclonale antilichamen te binden ontstaan antilichaam-geneesmiddel conjugaten (anti-body-drug conjugates; ADCs). ADCs faciliteren weefselspecifieke afgifte van cytotoxische geneesmiddelen. Daardoor kunnen hogere doseringen gebruikt worden zonder excessieve toxiciteit voor gezonde weefsels.<sup>6,9</sup> Trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine zijn ADCs waarbij trastuzumab gekoppeld is aan respectievelijk deruxtecan en emtansine. Aan een enkel antilichaam kunnen meerdere eenheden van de cytotoxische component verbonden zijn om zo een sterk anti-tumor effect te bewerkstelligen. De hoeveelheid deruxtecan in trastuzumab-deruxtecan is groter dan de hoeveelheid emtansine in trastuzumab-emtansine emtansine. Dit zou tot een sterker anti-tumoreffect kunnen leiden.<sup>9</sup> Daarnaast kan het cytotoxische deel in

trastuzumab-deruxtecan, in tegenstelling tot emtansine in trastuzumab-emtansine, de celmembraan wel passeren. Daardoor kan het ook effectief zijn in omliggende cellen, wat het anti-tumor effect versterkt.<sup>6,9</sup>

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

Naast lokale klachten als een knobbel in de borst, tepelintrekking, tepeluitvloed en pijn aan de borst, is bij gemetastaseerd mamma carcinoom sprake van een breed spectrum aan symptomen.<sup>4,7</sup> Hierbij komen zowel klachten voor die gerelateerd zijn aan de locatie van de metastase, als algemene klachten zoals vermoeidheid, pijn, benauwdheid en verlies van eetlust.<sup>10</sup>

De overleving van borstkanker is afhankelijk van het stadium op het moment van diagnose. Zo bedraagt de 10-jaarsoverleving voor stadium I, II, III en IV respectievelijk 95%, 83%, 58% en 7%.<sup>11</sup> De 5-jaarsoverleving voor alle stadia samen is 88%.<sup>12</sup>

Positieve HER2 status gaf vóór inzet van anti-HER2 behandelingen een negatieve prognose bij mamma carcinomen, met een mediane overleving van 3,6 jaar bij HER2-positieve vergeleken met 5 jaar bij HER2-negatieve mamma carcinomen.<sup>13</sup> Sinds de inzet van anti-HER2 behandelingen is de prognose significant verbeterd en, afhankelijk van de hormoon receptor (HR) status, gelijk aan HER2-negatieve mamma carcinomen.<sup>14</sup>

Uit een onderzoek op basis van het Nederlandse Southeast Netherlands Advanced Breast cancer (SONABRE) register (2013-2017) bleek dat de mediane overleving van gevorderde HER2-positieve borstkanker in Nederland 40 maanden bedraagt.<sup>15</sup> In een studie die gebaseerd was op het Franse Épidémiologie Stratégie Médico-Economique (ESME) real-world data register (2008-2014), bedroeg de mediane overleving van HR+/HER2-positieve carcinomen 45 maanden. De mediane overleving van HER2-negatieve mamma carcinomen bedroeg ongeveer 42 (HR+/HER2-negatief) en 15 (HR-/HR-negatief) maanden.<sup>16</sup> HER2-positieve hebben een hogere kans op hersenmetastasen dan HER2-negatieve carcinomen. Meer dan de helft van de gemetastaseerde HER2-positieve carcinomen ontwikkelt hersenmetastasen.<sup>14</sup> Hersenmetastasen beïnvloeden de prognose en kwaliteit van leven negatief.<sup>14,17</sup> Op basis van het ESME register (2008-2014) werd bepaald dat na het diagnosticeren van hersenmetastasen de mediane overleving 15 maanden bedraagt.<sup>16</sup>

#### *Prevalentie en incidentie*

Jaarlijks worden in Nederland 18.000 vrouwen en 135 mannen gediagnostiseerd met borstkanker.<sup>18</sup> De 10-jaarsprevalentie van borstkanker was 120.000 vrouwen en 769 mannen in 2020.<sup>19</sup> De tumor bevindt zich bij diagnose in 41% van de gevallen in stadium I, 33% in stadium II, 10% in stadium III en 5% in stadium IV.<sup>18</sup>

Bij 12% van de vrouwen en 8% van de mannen met invasieve borstkanker is het carcinoom HER2-positief.<sup>17</sup> In 10% van de gevorderde HER2-positieve mamma carcinomen is er bij diagnose sprake van hersenmetastasen.<sup>15</sup>

### 1.2.3

#### *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

##### Richtlijn Borstkanker Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) en Nederlandse Internisten Vereniging (NIV, 2020)

De richtlijn Borstkanker van het NABON beschrijft de behandeling van gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker<sup>20</sup>:

#### Eerste lijn

- Trastuzumab + pertuzumab + docetaxel. Bij intolerantie voor docetaxel kan paclitaxel een alternatief zijn.
- Bij ER-positieve carcinomen dient er naast de bovengenoemde behandeling ook endocriene therapie te worden overwogen.

#### Tweede lijn

- Trastuzumab-emtansine. Trastuzumab-emtansine kan ook toegediend worden bij patiënten binnen 6 maanden na afgeronde adjuvante anti-HER2 behandeling.
- Bij progressie onder trastuzumab dient trastuzumab voortgezet te worden in combinatie met een vervolgbehandeling.

#### Derde en latere lijnen

- Een combinatie van single agent chemotherapie met trastuzumab
- Een combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab
- De combinatie van lapatinib met capecitabine.

De optimale volgorde van de mogelijke behandelingen in derde en latere lijnen is niet bekend. Na tweedelijns anti-HER2 behandeling is trastuzumab-emtansine geïndiceerd. Dit heeft de voorkeur indien in de voorgaande lijnen nog geen behandeling met trastuzumab-emtansine heeft plaatsgevonden.<sup>20</sup>

Sinds de laatste update van de Nederlandse richtlijnen is de combinatiebehandeling van tucatinib, trastuzumab en capecitabine opgenomen in het advies van de CieBOM. Het werd significant effectiever bevonden dan alleen trastuzumab en capecitabine, en heeft daarom in de derde lijn de voorkeur. Deze behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom die voorheen behandeld zijn met trastuzumab, pertuzumab en trastuzumab-emtansine. Dit advies wordt ook gegeven bij de patiënten met hersenmetastasen.<sup>21</sup>

De optimale behandelduur van anti-HER2 behandelingen bij HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom na het bereiken van een (al dan niet pathologisch) complete respons is volgens de richtlijn niet bekend.<sup>20</sup>

#### ESMO-richtlijn 'Breast Cancer' (2022)

In de ESMO-richtlijn wordt in de tweede lijn bij patiënten zonder hersenmetastasen of met stabiele hersenmetastasen trastuzumab-emtansine en trastuzumab-deruxtecan aanbevolen met een voorkeur voor trastuzumab-deruxtecan (zie figuur 1).<sup>22</sup> In de derde lijn wordt bij dezelfde patiënten zonder specifieke voorkeur tucatinib-capecitabine-trastuzumab, trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine aanbevolen (zie figuur 2).<sup>23</sup>

#### Hersenmetastasen

Bij HER2-positieve carcinomen met hersenmetastasen worden in de Nederlandse richtlijnen geen strikte aanbevelingen gegeven wegens het ontbreken van studies. Hierbij dient de behandeling, individu specifiek, in overleg met de patiënt, bepaald te worden. Behandeling met trastuzumab-emtansine, de combinatie van capecitabine + lapatinib, of chemotherapie in combinatie met trastuzumab en pertuzuma dient overwogen te worden.<sup>24</sup> In de CieBOM is in deze setting overigens behandeling met tucatinib-trastuzumab-capecitabine opgenomen.<sup>21</sup>

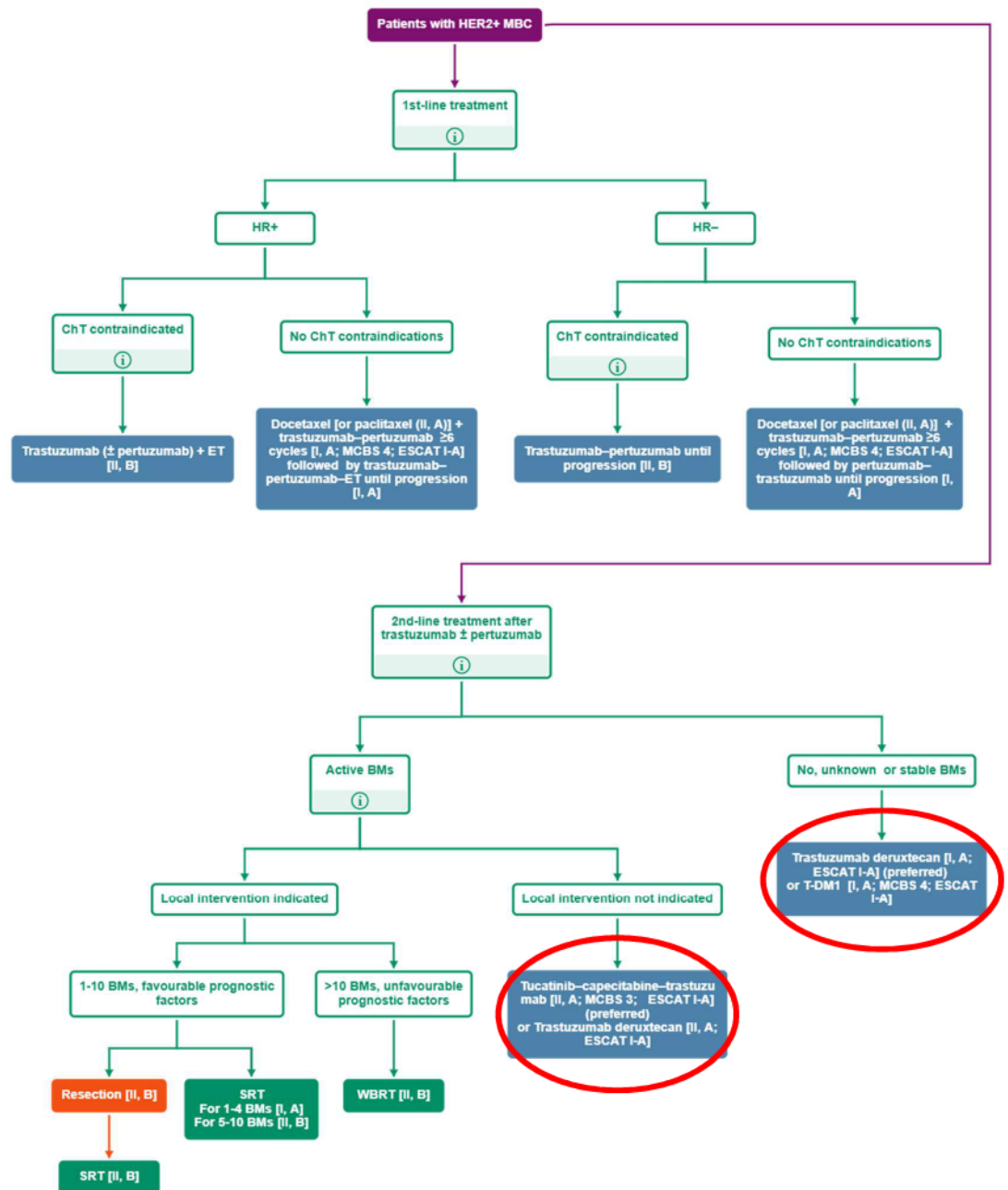
De ESMO-richtlijn maakt onderscheid tussen patiënten met actieve hersenmetastasen en patiënten zonder- of met stabiele hersenmetastasen. Bij

actieve hersenmetastasen waarbij lokale behandeling niet geïndiceerd is, zijn tucatinib-capecitabine-trastuzumab en trastuzumab-deruxtecan aanbevolen met een voorkeur voor tucatinib-capecitabine-trastuzumab (zie figuur 1). Voor dezelfde patiënten wordt in de derde lijn eerst tucatinib-capecitabine-trastuzumab en vervolgens trastuzumab-deruxtecan aanbevolen (zie figuur 2). Tucatinib-trastuzumab-capecitabine is onderzocht bij patiënten met hersenmetastasen. Dat verklaart de voorkeur voor deze behandeling in zowel de tweede als derde lijn bij patiënten met actieve hersenmetastasen.

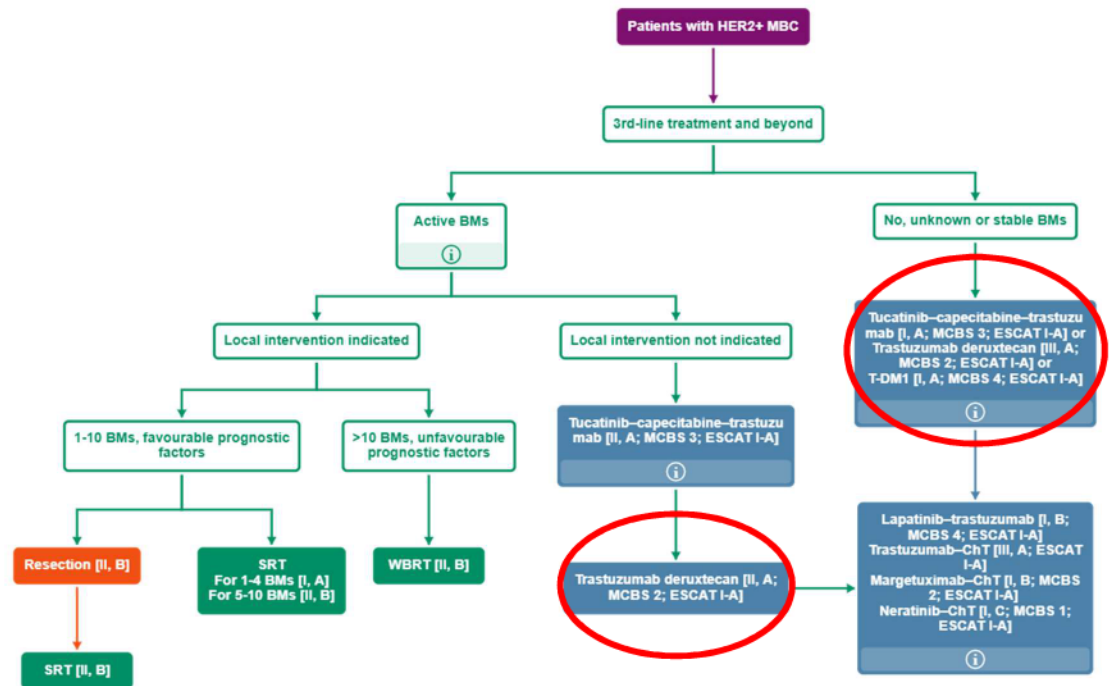
#### Plaats van de behandeling

De plaats van de behandeling komt overeen met de claim van de registratiehouder. De vergelijkende behandeling, trastuzumab-emtansine, wordt in de Nederlandse richtlijnen in de tweede lijn aanbevolen. In de derde lijn lijkt geen specifieke behandeling de voorkeur te hebben, hoewel ook hier trastuzumab-emtansine wordt toegepast indien het niet gebruikt was in de tweede lijn.

In de ESMO-richtlijn (2022) is trastuzumab-deruxtecan inmiddels opgenomen op de plaats van de behandeling van de claim van de registratiehouder.<sup>22,23</sup>



Figuur 1. ESMO stroomschema voor behandeling van HER2-positief mammacarcinoom in de eerste en tweede lijn.<sup>22</sup>



Figuur 2. ESMO stroomschema voor behandeling van HER2-positief mammacarcinoom in de derde en latere lijnen.<sup>23</sup>



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij 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 aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	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
Interventie	Trastuzumab-deruxtecan
Controle-interventie	Trastuzumab-emtansine
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving (OS) Progressievrije overleving (PFS) Kwaliteit van leven Ernstige ongunstige effecten Stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 31 maanden is gewenst op basis van de geobserveerde mediane overleving van de huidig beschikbare behandelingen. <sup>25</sup> De minimale benodigde follow-up duur voor het vaststellen van de PFS bedraagt 9-10 maanden. <sup>25</sup>  Bij hersenmetastasen bedraagt de minimale benodigde follow-up duur 22 maanden voor het vaststellen van mediane overleving en 8 maanden voor de mediane PFS. <sup>25</sup>
Studiedesign	Randomisatie, een controlegroep en blinding zijn wenselijk. Blinding is van belang bij interpretatie van kwaliteit van leven parameters. Een open-label studieopzet kan acceptabel zijn indien de cruciale uitkomsten geblindeerd beoordeeld worden en OS geïncorporeerd wordt. <sup>25</sup>

#### 2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

##### <Uitkomstmaat 1 en 2>

##### **Algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)**

De overlevingsduur is een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit. De voorkeur gaat uit naar het meten van OS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden. De PFS, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak, is een surrogaat uitkomstmaat voor OS. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.

*Klinische relevantiegrens:* de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling worden gehanteerd. Als klinische relevantiegrens voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken of een relatief effect in de vorm van een



hazard ratio (HR) lager dan 0,7.

#### <Uitkomstmaat 3>

##### **Kwaliteit van leven**

kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de meting van de algehele kwaliteit van leven zijn verschillende instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. De EQ-5D beoordeelt de kwaliteit van leven in vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie.<sup>26</sup> Voor de bepaling van kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC QLQ-C30 en de daarbij behorende borstkankermodule (BR23). De QLQ-C30 en QLQ-BR23 geven scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score duidt op respectievelijk beter functioneren, meer symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven.<sup>27</sup>

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

#### <Uitkomstmaat 4>

##### **Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten**

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

*Klinische relevantiegrens:* er is geen MCID gedefinieerd voor de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten.

#### <Uitkomstmaat 5>

##### **Stakers vanwege ongunstige effecten**

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

*Klinische relevantiegrens:* er is geen MCID gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert ZIN de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25 volgens het Cochrane GRADE handbook.<sup>28</sup>

## 2.2

### **Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft ZIN in augustus 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine bij 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. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de

productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en 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.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Klinische studies waarin trastuzumab-deruxtecan is vergeleken met trastuzumab-emtansine.

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

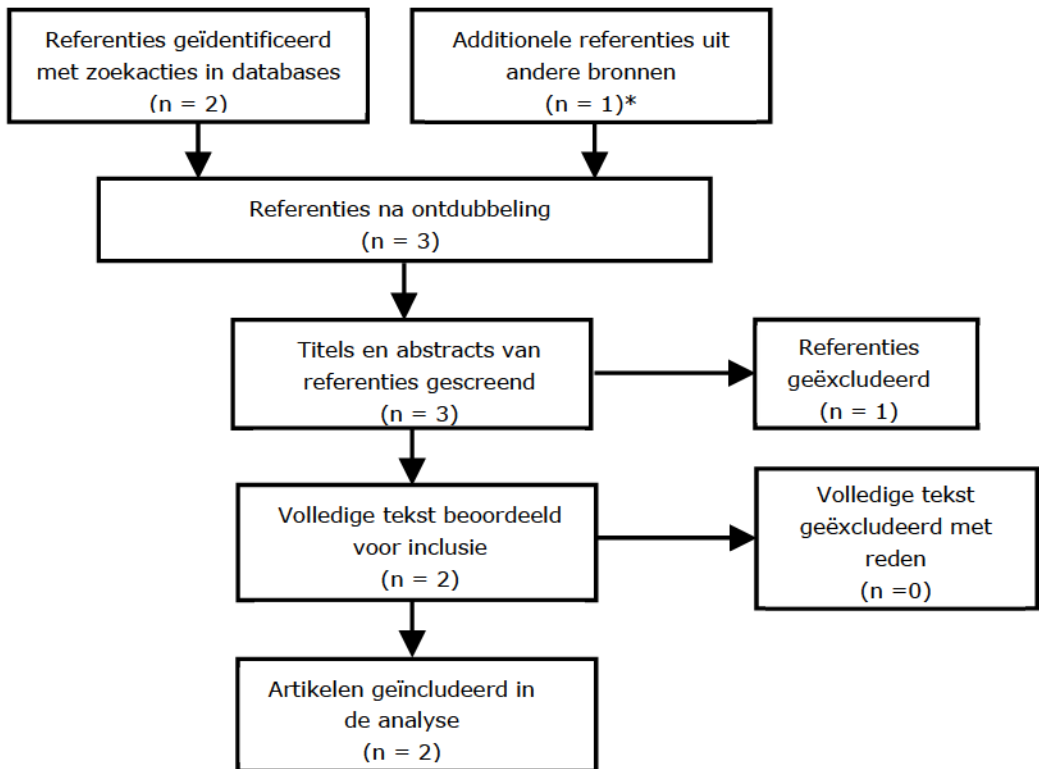
- Congresbijdragen



### 3 Resultaten

#### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 2 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\*EPAR *trastuzumab-deruxtecan*

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

#### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Trastuzumab-deruxtecan is onderzocht in de multicenter, open-label, gerandomiseerde DESTINY-Breast03 studie (DS8201-A-U302).<sup>25,29</sup> Patiënten met een niet-reseceerbaar of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom, dat progressie vertoonde gedurende of na behandeling van trastuzumab met een taxaan, werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met trastuzumab-deruxtecan of trastuzumab-emtansine. Randomisatie was gestratificeerd op basis van hormoonstatus (positief, negatief), voorgaande behandeling met pertuzumab (ja, nee) en een verleden van viscerale ziekte (ja, nee).<sup>25</sup> De gepresenteerde studieresultaten berusten op een interimanalyse.

Patiënten met hersenmetastasen konden geïncludeerd worden indien de hersenmetastasen stabiel en voorheen behandeld waren. Patiënten met hersenmetastasen, die symptomatisch waren of behandeling vereisten, werden geëxcludeerd. Stabiele hersenmetastasen waren aanwezig in 21,8% van de totale

studiepopulatie (trastuzumab-deruxtecan 23,8%; trastuzumab-emtansine 19,8%).<sup>29</sup>

Patiënten met een verleden van niet-infectieuze interstitiële longziekten (ILZ), waarvoor corticosteroiden gebruikt werden, of waarbij door middel van radiografie ILZ niet uitgesloten kon worden, werden geëxcludeerd. Behandeling met trastuzumab-deruxtecan werd onderbroken indien radiografische veranderingen potentieel overeen kwamen met ILZ/pneumonitis of acute eerste symptomen vertoonden met verslechtering van longfunctie tot nadere diagnostiek met onder andere een CT-scan.<sup>29</sup>

Het primaire eindpunt PFS werd beoordeeld door een onafhankelijke datamonitoring commissie (ODC). De studie is gebaseerd op een interimanalyse van PFS, nadat 245 (door ODC beoordeelde) ziekteprogressie-events hadden plaatsgevonden. De data cut-off vond plaats op 21 mei 2021. Het ODC beval op 30 juli 2021 de blinding op te heffen nadat de voor PFS vooraf vastgelegde superioriteitsgrens van effectiviteit ( $P < 0,000204$ ) overschreden was. De interimanalyse berust op een informatiefraction van ongeveer 70%. De definitieve PFS analyse vindt plaats bij  $\geq 335$  PFS events indien geen superioriteit zou worden aangetoond bij de interimanalyse.<sup>29</sup> De PFS is tevens in subgroepen onderzocht, gestratificeerd op respectievelijk hormoonreceptorstatus, voorgaande behandeling met pertuzumab, viscerale ziekte, aantal lijnen voorgaande behandeling (0-1 en  $\geq 2$ ) en stabiele hersenmetastasen. OS, door ODC en onderzoekers beoordeelde OR (complete en gedeeltelijke respons) en door onderzoekers beoordeelde PFS waren secundaire uitkomstmaten. De eerste interimanalyse van OS vond plaats nadat de PFS de significantiegrens had overschreden. De volgende interimanalyse van OS wordt uitgevoerd bij 153 OS events. Indien daarbij geen significantie wordt aangetoond, vindt nog een definitieve analyse plaats bij 250 OS events.<sup>29</sup> Kwaliteit van leven werd onderzocht, zonder expliciete categorisering in exploratieve of secundaire uitkomstmaat, met behulp van vragenlijsten (EORTC quality of life QLQ-C30 (primary patient reported outcome [PRO], QLQ-BR45, EQ-5D-5L).<sup>29</sup>

De mediane leeftijd van de studiepopulatie was 54 jaar in beide studiearmen. Dit is jonger dan de mediane leeftijd van ~61 jaar bij diagnosticering van borstkanker in Nederland.<sup>30</sup> Echter, de mediane leeftijd voor gevorderde HER2-positieve borstkanker in Nederland is niet bekend. Mogelijk ligt deze lager dan bij borstkanker in het algemeen. Zo werd in een Finse studie de mediane leeftijd voor HER2-positieve borstkanker op 53-56 jaar geschat.<sup>31</sup> Daarnaast was de mediane leeftijd van de patiënten gelijk in beide armen. Het mogelijke effect van de lagere leeftijd wordt daarom als niet relevant beschouwd.

De studiepopulatie bestond voornamelijk uit Aziatische (58,2% in de trastuzumab-deruxtecan-arm vs 61,6% in de controle-arm) en Kaukasische (27,2% in de trastuzumab-deruxtecan-arm vs 27,4% in de controle-arm) patiënten.<sup>29</sup> Echter, ras en etnische afkomst hebben geen klinisch significant effect op de blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan of afgegeven deruxtecan.<sup>1</sup> Ook wordt de fractie Europese patiënten voldoende geacht voor interpretatie van de resultaten voor de Europese behandelsetting.<sup>25</sup>

Alle patiënten hadden bij baseline reeds minstens één kankerbehandeling ondergaan. In beide groepen had 99,6% van de patiënten trastuzumab en een taxaan ontvangen. In de trastuzumab-deruxtecan-arm had 62,1% van de patiënten pertuzumab, 16,1% een anti-HER2 tyrosine kinase inhibitor en 0,8% een ander anti-HER2 antilichaam of antilichaam-geneesmiddel conjugaat ontvangen in de voorgaande behandeling(en). In de trastuzumab-emtansine-arm had respectievelijk 60,1%, 13,7% en 1,1% van de patiënten deze behandelingen gekregen in de

voorgaande lijn(en).<sup>29</sup>

Het mediane aantal voorgaande behandelingen in de gemetastaseerde behandelsetting was één (1) in de trastuzumab-deruxtecan groep en twee (2) in de trastuzumab-emtansine groep. In zowel de trastuzumab-deruxtecan- (49,8%) als de trastuzumab-emtansine-arm (46,8%) had de grootste fractie patiënten in de gemetastaseerde behandelsetting bij baseline reeds één (1) kankerbehandeling gekregen. Ondanks het verschil in het mediane aantal voorgaande behandelingen zijn er geen relevante verschillen tussen de studiearmen.

De voorbehandeling van de totale studiepopulatie komt overeen met de plaatsbepaling van trastuzumab-deruxtecan (zie 1.2.3. *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de totale studiepopulatie uit DESTINY-Breast03 studie.

### 3.3 **Gunstige effecten interventie**

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

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

#### <Uitkomstmaat 1>

##### **Algehele overleving (OS)**

Ten tijde van de interimanalyse was de vooraf voor OS vastgestelde superioriteitsgrens van  $p < 0,000265$  niet bereikt. Deze is daarom immatuur. In totaal zijn 33 van de 261 (12,6%) patiënten in de trastuzumab-deruxtecan-arm en 53 van de 263 (20,2%) patiënten in de trastuzumab-emtansine-arm overleden (HR 0,55; 95% BI: 0,36-0,86;  $p=0,007$ ). De mediane OS was bij data cutoff in beide armen nog niet bereikt.<sup>29</sup>

De relatieve effectschatting voldoet aan de PASKWIL-criteria. Wel wordt er met één (1) niveau afgewaardeerd voor onzekerheid omdat het betrouwbaarheidsinterval de relevantiegrens (0,7) overschrijdt.

De mediane follow-up bedroeg ~16 maanden ten tijde van deze interim-analyse. De definitieve OS analyse wordt uitgevoerd bij 250 OS events, of indien na interim-analyse bij 153 OS events significantie aangetoond wordt.<sup>25</sup>

Er is sprake van een interimanalyse met aanzienlijk minder gegevens (informatiefractie: 34%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Het effect op het moment van de interim-analyse is niet-significant. ZIN acht het risico op bias derhalve hoog.<sup>32</sup> Dit wil zeggen dat er substantiële onzekerheid is over de effectschatting. Er wordt daarom met nog één (1) niveau afgewaardeerd.

De mediane behandelduur met trastuzumab-deruxtecan of trastuzumab-emtansine bedroeg respectievelijk ~14 en ~7 maanden.<sup>29</sup>

Vervolgbehandelingen verschilden tussen behandelarmen en bestonden met name uit andere niet gespecificeerde systemische behandelingen (trastuzumab-deruxtecan vs trastuzumab-emtansine: 15,3% vs 47,9%), andere anti-HER2 behandeling (respectievelijk: 6,1% vs 27,8%), trastuzumab (respectievelijk: 8,8% vs 25,1%) en trastuzumab-emtansine (respectievelijk: 16,5% vs 6,5%).<sup>33</sup> Tucatinib-trastuzumab-capecitabine heeft de voorkeur in de derde lijn wanneer trastuzumab-emtansine in een eerdere lijn gebruikt is. Echter, er wordt niet gespecificeerd welke andere anti-HER2 behandelingen gebruikt worden. Ook kunnen patiënten op basis van voorgaande behandelingen (waaronder de behandelingen van DESTINY-Breast03 studie) een andere vervolgbehandeling ontvangen. Door deze onzekerheden is de relevantie van het verschil in vervolgbehandelingen onduidelijk.

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

#### Gradeconclusie:

Mede door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval en het immature bewijs is het (nog) *onzeker* of trastuzumab-deruxtecan kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte (bewijs van lage kwaliteit).

#### <Uitkomstmaat 2>

##### **Progressievrije overleving (PFS)**

Volgens de onafhankelijk vastgestelde PFS resulteerde behandeling met trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine in een 72% lagere kans op progressie over een mediane follow-up van 15,5 maanden in trastuzumab-deruxtecan en 13,9 maanden in trastuzumab-emtansine (HR 0,28; 95% BI: 0,22-0,37;  $p < 0,001$ ).<sup>25,29</sup> Het absolute verschil in mediane PFS kon niet vastgesteld worden omdat de mediane PFS van trastuzumab-deruxtecan nog niet bereikt was (95% BI: 18.5-niet te bepalen). De mediane PFS voor trastuzumab-emtansine was 6,8 maanden (95% BI: 5.6-8.2). Het is, gezien de mediane PFS follow-up duur van 15,5 maanden voor trastuzumab-deruxtecan, in combinatie met een mediane PFS van 6,8 maanden in trastuzumab-emtansine, echter zeker dat het absolute verschil in PFS meer dan 3 maanden bedraagt.<sup>25</sup>

In alle subgroep-analyses werden vergelijkbare HR waarden gevonden na stratificatie op basis van respectievelijk hormoonreceptorstatus, voorgaande behandeling met pertuzumab, viscerale ziekte, aantal lijnen in voorgaande behandeling (0-1 en  $\geq 2$ ) en stabiele hersenmetastasen. De laagste en hoogste HR werden gezien bij stratificatie op basis van stabiele hersenmetastasen. Bij de groep patiënten zonder stabiele hersenmetastasen werd de laagste HR vastgesteld (HR 0,27; 95% BI: 0,19-0,37); bij de groep patiënten met stabiele hersenmetastasen de hoogste (HR 0,38; 95% BI: 0,23-0,64).<sup>29</sup>

De interimanalyse is uitgevoerd op basis van overschrijding van de vooraf vastgelegde superioriteitsgrens ( $p < 0,000204$ ) voor het effect op PFS. Om deze reden is de interimanalyse de definitieve analyse voor PFS. De interimanalyse heeft een informatiefraction van ~70%. Er is daarom sprake van een mature interim-analyse.

Zowel de absolute winst op PFS als de relatieve effectschatting voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een klinisch relevant effect. Ook na stratificatie blijven de absolute winst en de relatieve effectschattingen van alle subgroepen voldoen aan de criteria.

Veel patiënten werden gecensoreerd in de PFS analyse in beide behandelarmen

(trastuzumab-deruxtecan-arm 66,7% vs trastuzumab-emtansine-arm 39,9%). In beide armen waren de voornaamste redenen 'doorlopend zonder event' (respectievelijk 49,0% vs 18,6%) en 'adequate tumor beoordeling niet meer beschikbaar' (respectievelijk 10,3% vs 11,8%). Verdere censorredenen kwamen niet voor in frequenties hoger dan 5%.<sup>33</sup> Sensitiviteitsanalyses om de invloed van de censoring-regels of het effect te bestuderen gaven geen afwijkend resultaat.<sup>25</sup>

De bias als gevolg van de open-label setting van de studie heeft geen relevant effect op de onafhankelijk bepaalde PFS.

**Gradeconclusie:**

Trastuzumab-deruxtecan resulteert in een klinisch relevant effect op de PFS (bewijs van hoge kwaliteit).

**<Uitkomstmaat 3>**

**Kwaliteit van leven**

Het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven werd d.m.v. de EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 en EQ-5D-5L vragenlijsten beoordeeld. Het invullen van de vragenlijsten werd nageleefd door 97% van de patiënten bij baseline, 83-87% bij de derde cyclus, en minder dan 50% vanaf cyclus 21 in trastuzumab-deruxtecan en vanaf cyclus 9 bij trastuzumab-emtansine.<sup>25</sup>

Kwaliteit van leven gegevens zijn in deze interim-analyse niet gerapporteerd.

Volgens de EPAR suggereren PROs dat trastuzumab-deruxtecan de kwaliteit van leven in stand hield en mogelijk zelfs verbeterde.<sup>25</sup>

Er ontbreekt bewijs voor de kwaliteit van leven. GRADE-beoordeling van de kwaliteit van bewijs is daardoor niet mogelijk.

**Gradeconclusie:**

Het effect van trastuzumab-deruxtecan op de kans op verbetering van de kwaliteit van leven is onbekend, omdat bewijs ontbreekt voor deze uitkomstmaat.

**3.3.1**

***Overige overwegingen***

De interim-analyse is uitgevoerd op basis van het overschrijden van de significantiegrens van  $p=0,000204$  voor PFS. Aangezien PFS events plaatsvinden vóór OS events is voor het aantonen van een significant effect op OS een langere follow-up nodig dan voor PFS. Dit uit zich in een lagere informatiefraction voor OS (34%) dan voor PFS (~70%). Als gevolg hiervan is het mogelijk dat de significantie (nog) niet aangetoond wordt voor OS bij het behalen van de significantiegrens van PFS. De minimaal benodigde follow-up van ~30 maanden (zie 3.1.1. PICO) is met de huidig gepubliceerde follow-up nog niet bereikt. Om deze reden is het te verwachten dat de OS resultaten nog niet matuur zijn. Het bewijs voor effectiviteit van PFS kan in dit geval als surrogaat uitkomstmaat helpen om een uitspraak te doen over het (nog) niet-significante effect op de OS.

Er wordt een effect op OS aangetoond (HR 0,55; 95% BI 0,36-0,86) maar door de lage informatiefraction (34%) en het niet behalen van de significantiegrens heerst nog onzekerheid over de omvang van dit effect. Deze onzekerheid is ook zichtbaar in het brede betrouwbaarheidsinterval. De breedte van het interval zal naar verwachting afnemen bij toename van het aantal events. ZIN acht het waarschijnlijk dat, met oog op het effect op PFS, trastuzumab-deruxtecan ook een positief effect zal hebben op de OS.

**3.4**

**Ongunstige effecten**

Bijwerkingen van graad 3 en hoger (ongeacht of dit gerelateerd was aan de



behandeling) kwamen voor bij 52,1% van de patiënten in de trastuzumab-deruxtecan-arm en bij 48,3% van de patiënten in de trastuzumab-emtansine-arm. Er werden in beide groepen geen behandeling-gerelateerde graad 5 bijwerkingen gevonden.<sup>25</sup> Alopecia werd vaker in de trastuzumab-deruxtecan-arm (41,3%) waargenomen dan in de trastuzumab-emtansine-arm (3,1%).<sup>25</sup>

**Tabel 2:** Ongunstige effecten van trastuzumab-deruxtecan vergeleken met trastuzumab-emtansine bij patiënten met 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

	trastuzumab-deruxtecan	trastuzumab-emtansine
meest frequent (>20%)	Misselijkheid, vermoeidheid, braken, neutropenie, alopecia, anemie, leukopenie, verminderde eetlust, trombocytopenie, diarree, ASAT verhoogd, constipatie	Trombocytopenie, ASAT verhoogd, vermoeidheid, misselijkheid, ALAT verhoogd,
ernstig	Interstiële longziekte, pneumonitis	Interstiële longziekte, pneumonitis

#### <Uitkomstmaat 4>

##### **Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten**

Er werden meer interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten gezien in de trastuzumab-deruxtecan-arm (10,9%) dan in de trastuzumab-emtansine-arm (6,1%). Ook werden er meer graad  $\geq 3$  interventiegerelateerde bijwerkingen gezien in de trastuzumab-deruxtecan-arm (45,1%) dan in de trastuzumab-emtansine-arm (39,8%). De meest gemelde interventiegerelateerde bijwerkingen van graad 3 en hoger ( $\geq 5\%$ ) tijdens behandeling met trastuzumab-deruxtecan waren neutropenie (19,1%), anemie (7,4%), trombocytopenie (7,4%), leukopenie (6,6%), misselijkheid (6,6%) en vermoeidheid (5,8%). Dit verschilde klinisch significant van het bijwerkingenprofiel van de trastuzumab-emtansine-arm, waarin trombocytopenie (25,7%), toegenomen transaminasewaarden (7,7%) en anemie (5,7%) de meest voorkomende graad  $\geq 3$  interventiegerelateerde bijwerkingen waren.<sup>25</sup>

De door ZIN op basis van de gepubliceerde percentages interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten berekende risk ratio (RR) bedroeg 1,77 (95% BI: 0,99 tot 3,20). Hiermee is de puntschatter groter dan de default grenswaarde (1,25), maar overlapt het betrouwbaarheidsinterval deze waarde nog wel. Er wordt daarom met één (1) niveau afgewaardeerd voor onzekerheid.

Er is een risico op bias voor het vaststellen van behandeling-specifieke ongunstige effecten als gevolg van de open-label setting. Er wordt daarom met nog één (1) niveau afgewaardeerd voor onzekerheid.

##### Gradeconclusie:

Mede door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker of trastuzumab-deruxtecan kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit).

#### <Uitkomstmaat 5>

##### **Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten**

Er waren meer stakers als gevolg van ongunstige effecten in de trastuzumab-deruxtecan-arm (13,6%) dan in de trastuzumab-emtansine-arm (7,3%).<sup>29</sup> De voornaamste interventiegerelateerde bijwerkingen die tot staking van behandeling leidden in de trastuzumab-deruxtecan- en trastuzumab-emtansine arm waren ILZ

(respectievelijk 8,2% vs 1,1%), pneumonitis (respectievelijk 1,2% vs 0,4%) en trombocytopenie (respectievelijk 0,8% vs 2,7%).<sup>25</sup> De door ZIN berekende HR op basis van de gepubliceerde percentages bedroeg 1,87 (95% BI: 1,10-3,18). Hiermee is de puntschatter groter dan de default grenswaarde (1,25) maar overlapt het betrouwbaarheidsinterval deze waarde nog wel. Er wordt daarom met één (1) niveau afgewaardeerd voor onzekerheid.

Er is een risico op bias voor het vaststellen van behandeling-specifieke ongunstige effecten als gevolg van de open-label setting. Dit heeft ook effect op het staken als gevolg van ongunstige effecten. Er wordt daarom met nog één (1) niveau afgewaardeerd voor onzekerheid.

**Gradeconclusie:**

Trastuzumab-deruxtecan resulteert weliswaar in een statistisch significant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten maar het is *onzeker* of trastuzumab-deruxtecan kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit).

**3.4.1**

*Overige overwegingen*

De ongunstige effecten in patiënten met een verleden van niet-infectieuze ILZ of pneumonitis waarvoor corticosteroïden gebruikt zijn is niet onderzocht omdat deze uitgesloten werden.

Trastuzumab-deruxtecan wordt hepatisch gemetaboliseerd. De ongunstige effecten zijn niet onderzocht in patiënten met een leveraandoeningen. Dit effect zal volgens het Risk Management Plan onderzocht worden bij patiënten met een gematigd verzwakte leverfunctie. Het effect in patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is evenmin onderzocht.<sup>25</sup>

**3.5**

**Ervaring**

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

Tabel 3: Ervaring met trastuzumab-deruxtecan vergeleken met trastuzumab-  
emtansine

	<i>trastuzumab-deruxtecan</i>	<i>trastuzumab-emtansine</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		2014
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		

**3.6**

**Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.<sup>1</sup> Deze paragraaf beschrijft alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

### *Contra-indicaties*

Geen.

### *Specifieke groepen*

#### Verminderde nierfunctie

Bij trastuzumab-deruxtecan werd een hogere incidentie van graad 1 en 2 ILZ of pneumonitis gemeld in patiënten met een matige nierfunctiestoornis.

Daarentegen is het in beide behandelingen noodzakelijk om patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis zorgvuldig te monitoren op bijwerkingen.

### *Interacties*

Bij behandeling van trastuzumab-emtansine dient bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) te worden vermeden vanwege een mogelijk verhoogde emtansine-blootstelling en -toxiciteit. Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers onvermijdelijk is, dient indien mogelijk uitstel overwogen te worden van behandeling met trastuzumab-emtansine tot ongeveer 3 eliminatiehalfwaardetijden van de sterke CYP3A4-remmers.

Bij behandeling van trastuzumab-deruxtecan is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdig gebruik van remmers van CYP3A, OATP1B of P-gp.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

#### Bloedbeeld

Bij beide behandelingen wordt aanbevolen om voorafgaand aan iedere toediening het bloedbeeld te bepalen:

- Bij trastuzumab-deruxtecan zijn gevallen van neutropenie, waaronder febrile neutropenie gemeld. Afhankelijk van de ernst van de neutropenie dient de behandeling onderbroken of de dosis verlaagd te worden.
- Bij trastuzumab-emtansine is trombocytopenie de meest voorkomende bijwerking die leidt tot het staken van de behandeling. Wanneer het aantal trombocyten is afgenomen tot graad  $\geq 3$  ( $< 50.000/mm^3$ ) mag geen trastuzumab-emtansine worden toegediend totdat het aantal trombocyten zich heeft hersteld tot graad 1 ( $\geq 75.000/mm^3$ ).

#### Bloedingen

Bij behandeling met trastuzumab-emtansine zijn hemorragische voorvallen, waaronder hemorragie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsstelsel en maag-darmstelsel gemeld. Enkele van deze bloedingen hadden een fatale afloop. In sommige gevallen hadden patiënten trombocytopenie, of werden ze gelijktijdig behandeld met anticoagulantia of antitrombocytenbehandeling. Bij gelijktijdig gebruik van deze middelen is voorzichtigheid geboden en indien medisch noodzakelijk is aanvullende controle nodig.

#### Levertoxiciteit

Trastuzumab-emtansine kan levertoxiciteit tot gevolg hebben. Deze komt voornamelijk voor in de vorm van asymptomatische verhoging van ASAT- en ALAT-spiegels. Er zijn gevallen, waarvan sommige met fatale afloop, van nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever vastgesteld. Behandeling van patiënten met serumtransaminasespiegels  $> 3 \times$  de normale bovengrens en gelijktijdig totaalbilirubine  $> 2 \times$  de normale bovengrens dient permanent te worden gestaakt. Voorzichtigheid moet worden betracht bij de behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie.

Er zijn weinig tot geen gegevens bekend over het gebruik van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met een respectievelijk matige en ernstige

leverfunctiestoornis. Omdat deruxtecan hepatisch gemetaboliseerd wordt en uitscheiding via de gal plaatsvindt dient trastuzumab-deruxtecan met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis.

#### Neurotoxiciteit

Bij behandeling van trastuzumab-emtansine is perifere neuropathie, voornamelijk graad 1 en overwegend sensorisch, gemeld in klinische onderzoeken. Patiënten dienen de behandeling tijdelijk te staken in geval van perifere neuropathie van graad 3 of 4, totdat de symptomen verbeterd zijn tot graad  $\leq 2$ . Patiënten moeten voortdurend klinisch gecontroleerd worden op symptomen van neurotoxiciteit.

### 3.7

#### **Gebruiksgemak**

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

Tabel 4: Gebruiksgemak van trastuzumab-deruxtecan vergeleken met trastuzumab-emtansine

	<i>trastuzumab-deruxtecan</i>	<i>trastuzumab-emtansine</i>
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit	Eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Trastuzumab-deruxtecan is geïndiceerd 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.

De ESMO-richtlijn beveelt trastuzumab-deruxtecan aan 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.

In dit rapport wordt antwoord gegeven op de vraag of trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Uit het literatuuronderzoek kwam één studie die voldeed aan de in- en exclusiecriteria: DESTINY-Breast03. In deze studie werd trastuzumab-deruxtecan vergeleken met trastuzumab-emtansine. Patiënten met actieve hersenmetastasen werden geëxcludeerd; patiënten met stabiele hersenmetastasen niet (23,8% in trastuzumab-deruxtecan vs 19,8% in trastuzumab-emtansine). Ook patiënten met een verleden van ILZ met corticosteroïdengebruik werden geëxcludeerd. Vrijwel iedere patiënt (99,6% in beide armen) had trastuzumab in combinatie met een taxaan ontvangen in de voorgaande behandeling(en). Deze voorbehandeling komt overeen met zowel de Nederlandse als ESMO-richtlijnen en is representatief voor de Nederlandse patiëntpopulatie.

Op grond van de DESTINY-Breast03 studie kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. Trastuzumab-deruxtecan resulteert ten opzichte van trastuzumab-emtansine in een klinisch relevant effect op PFS bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. Het effect, d.w.z. het absolute verschil in mediane PFS (nog niet bereikt voor trastuzumab-deruxtecan vs. 6,8 maanden voor trastuzumab-emtansine bij een mediane follow-up van respectievelijk 15,5 en 13,9 maanden) en de puntschatting van de hazard ratio van 0,28 (95% BI: 0,22–0,38;  $p < 0,001$ ) voor PFS, is aanzienlijk. Zowel het absolute als het relatieve effect voldoen ruimschoots aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies over de behandeling. Deze effecten zijn afkomstig uit een interimanalyse. Door de hoge informatiefraction (~70%) van deze interimanalyse is het onwaarschijnlijk dat dit effect zal veranderen in volgende analyses.
2. Hoewel de puntschatter voor OS (HR 0,55; 95% BI: 0,36–0,86;  $p = 0,007$ ), afkomstig uit een interimanalyse voor OS, ten tijde van de finale analyse van PFS, onder de klinische relevantiegrens ligt, is de data immatuur en onzeker. De vooraf voor OS vastgestelde significantiegrens van  $p < 0,000265$  was niet overschreden. Het effect is daarom (nog) niet statistisch significant. Desondanks concludeert ZIN, gelet op het grote effect op PFS als surrogaat uitkomstmaat voor OS dat als belangrijke aanvulling op de richting van het effect uit de immature interimanalyse van OS dient, dat het voldoende aannemelijk is dat het effect van trastuzumab-deruxtecan op OS klinisch relevant zal zijn. Ook verwacht ZIN dat de significantie van het effect in de interim-analyse voor OS

- ( $p=0,007$ ), afgaand op het effect op de PFS, in de definitieve analyse niet zal afnemen tot een niet-significant ( $p>0,05$ ) verschil.
3. Kwaliteit van leven gegevens werden niet gerapporteerd. Volgens de EPAR van trastuzumab-deruxtecan suggereren PROs dat trastuzumab-deruxtecan de kwaliteit van leven in stand hield en mogelijk zelfs verbeterde.
  4. Het effect van trastuzumab-deruxtecan op de kans op verbetering van de kwaliteit van leven is (nog) niet aangetoond door het ontbreken van bewijs.
  5. Het bijwerkingenprofiel van trastuzumab-deruxtecan komt niet overeen met en wordt als slechter beschouwd dan dat van trastuzumab-emtansine. ILZ treedt vaker op bij trastuzumab-deruxtecan en dient derhalve tijdig herkend en behandeld te worden. Er was een (niet-significant) verhoogd effect van trastuzumab-deruxtecan op de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. De kans op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten was significant. Echter, het is (nog) onzeker of deze negatieve effecten ook klinisch relevant zijn.

In de Nederlandse en ESMO-richtlijnen is trastuzumab-emtansine naast de tweede lijn ook in derde en latere lijnen gepositioneerd, indien het in eerdere lijnen nog niet gebruikt was. In de derde en latere lijnen bestaat geen specifieke voorkeur voor een behandeling.

Momenteel wordt een studie uitgevoerd waarbij trastuzumab-deruxtecan vergeleken wordt met behandelingen naar keuze van de behandelend arts in patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorheen met trastuzumab-emtansine behandeld zijn. Naar verwachting zal deze studie in Q4 2022 bij de EMA ingediend worden. ZIN vindt het ontbreken van de data van effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van behandelingen naar keus van de behandelende arts en derhalve nádat trastuzumab-emtansine is gebruikt, niet zwaarwegend. Deze afweging is gemaakt gezien de positionering van trastuzumab deruxtecan, dat primair geplaatst zal worden in de tweede lijn als alternatief voor trastuzumab-emtansine. Overigens bleek uit de DESTINY-Breast03 studie dat indien gestratificeerd werd naar ontvangen voorgaande behandelingslijnen (0-1 vs  $\geq 2$ ) er geen verschil in effect op PFS gezien werd tussen de subgroepen.

Ondanks de onzekerheid omtrent de interimanalyse voor OS en een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel weegt het grote effect op de PFS, als surrogaat uitkomstmaat voor de OS, zwaar mee in de eindbeoordeling. Alles tezamen genomen concludeert ZIN dat er voldoende vertrouwen is dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan zal leiden tot een klinisch relevante verbeterde overleving waardoor een mogelijk negatiever bijwerkingenprofiel acceptabel is.

## 4.2

### Eindconclusie

Trastuzumab-deruxtecan bij 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, voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in augustus 2022 met de volgende zoektermen:

((Trastuzumab deruxtecan[Title/Abstract]) OR (T-DXd[Title/Abstract]) OR (Enhertu[Title/Abstract])) AND ((Trastuzumab emtansine[Title/Abstract]) OR (T-DM1[Title/Abstract] OR (Kadcyla[Title/Abstract]))) AND (breast cancer[Title/Abstract]) AND (HER2[Title/Abstract]) AND (metastatic[Title/Abstract])  
Filter: clinical trial





## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
---	---	-------------------------	-------------------------	---	--------------------------------	---------------------------------

<p>Cortés J, 2022</p>	<p>Fase 3, multicenter, internationale, gerandomiseerde, open-label, parallel groep studie</p>	<p>Totaal: 524 (1:1 gerandomiseerd)</p>	<p>Patiënten met niet reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die ten minste 1 voorafgaande anti HER2-behandelingschema met trastuzumab en taxanen hebben gekregen of binnen 6 maanden na het ontvangen van neoadjuvante of adjuvante behandeling met trastuzumab of taxanen progressie vertoonden.</p> <p>Patiënten met hersenmetastasen werden geïnccludeerd indien de metastasen stabiel en voorheen behandeld waren.</p> <p>Exclusiecriteria waren symptomatische hersenmetastasen, hersenmetastasen die behandeling vereisen, voorgaande behandeling met HER2 antilichaam conjugaten (waaronder trastuzumab-emtansine) in de gemetastaseerde behandelsetting, een geschiedenis van niet-infectieuze interstitiële longziekten (ILZ) waarvoor glucocorticoid ontvangen werd of het vermoeden van ILZ dat na beeldvorming niet kon worden uitgesloten.</p>	<p>Interventie: Trastuzumab deruxtecan 5,4 mg per kg lichaamsgewicht IV op dag 1 van elke 3-wekelijks cyclus.</p> <p>Vergelijkende behandeling: trastuzumab-emtansine 3,6 mg per kg lichaamsgewicht IV op dag 1 van elke 3-wekelijkse cyclus.</p>	<p>Primair: PFS in de totale populatie (op basis van geblindeerde centrale review)</p> <p>Secundair: -OS, ORR en ongunstige effecten in de totale populatie, -PFS in de totale populatie (op basis van oordeel onderzoeker),</p>	<p>Er is een risico van bias ten gevolge van de open-label setting van de studie. Deze heeft voornamelijk effect op de KwL. Mogelijk heeft het ook effect op de bijwerkingen, aangezien behandelaren en patiënten meer op hun hoede kunnen zijn voor behandeling-specifieke bijwerkingen. Het effect op de OS is niet significant. Het effect op PFS wordt als niet significant beschouwd omdat deze uitkomstmaat beoordeeld wordt door een onafhankelijke geblindeerde commissie.</p>
-----------------------	--	---	--	---	--	--

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Modi S, 2019	Open-label, enkelarmige fase 2 studie naar trastuzumab-deruxtecan in patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker na behandeling van trastuzumab-emtansine. Omdat trastuzumab-emtansine in een fase 3 RCT is onderzocht is deze studie geëxcludeerd.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieë | 24 november 2022

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken trastuzumab-deruxtecan
EMA / CBG	2022	European Public Assessment Report (EPAR) trastuzumab-deruxtecan
NABON ESMO	2020 2022	Richtlijn Borstkanker Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer
NHG	2021	Standaard

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën | 24 november 2022








## Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Cortes 2022 (DESTINY_Breast03)	
	Totale studiepopulatie (n=524)	
	Trastuzumab- deruxtecan (n=261)	Trastuzumab- emtansine (n=263)
Leeftijd, mediaan	54	54
HER2 status, %		
3+	89,7	88,2
2+ met HER2 ISH-positief	9,6	11,4
1+	0,4	0
ECOG performance score, %		
0	59,0	66,5
1	40,6	33,1
Hormoonreceptor status, %		
ER positief	50,2	51,0
ER negatief	49,8	49,0
Stabiele hersenmetastasen	23,8	19,8
Voorgaande behandeling voor borstkanker met hersenmetastasen	92,0	89,0
Aantal lijnen reeds gekregen behandelingen		
Mediaan (range)	1 (0-16)	2 (0-14)
Aantal lijnen, %		
0	0,8	1,1
1	49,8	46,8
2	21,5	24,7
3	13,4	13,3
4	5,7	7,2
≥5	8,8	6,8
Eerdere behandelingen, %		
Trastuzumab	99,6	99,6
Pertuzumab	62,1	60,1
Taxaan	99,6	99,6
Andere anti-HER2 antilichaam	16,1	14,4
Anti-HER2 tyrosine kinase inhibitor	16,1	13,7
Ander anti-HER2 antilichaam of antilichaam-geneesmiddelconjugaat	0,8	1,1
Hormoon behandeling	41,8	42,6
Andere systemische behandeling	99,6	99,6



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën | 24 november 2022

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
	Other bias						
Cortes 2022							

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieë | 24 november 2022

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking trastuzumab-deruxtecan versus trastuzumab-emtansine bij 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: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Trastuzumab-deruxtecan	Trastuzumab-emtansine	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	
<b>Algehele overleving (OS) (follow up: mediaan 15,9 maanden)</b>											
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a,b</sup>	Niet van toepassing	Niet van toepassing	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	33/261 (12.6%)	53/263 (20.2%)	<b>HR 0.55</b> (0.36 tot 0.86)	<b>Trastuzumab-deruxtecan:</b> mediane OS niet bereikt (95% BI: niet bereikt – niet bereikt) <b>Trastuzumab-emtansine:</b> mediane OS niet bereikt (95% BI: niet bereikt – niet bereikt)	⊕⊕○○ Laag
<b>Progressievrije overleving (PFS)</b>											
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>d</sup>	Niet van toepassing	Niet van toepassing	niet ernstig	niet gevonden	87/261 (33.3%)	158/263 (60.1%)	<b>HR 0.28</b> (0.22 tot 0.37)	<b>Trastuzumab-deruxtecan:</b> mediane PFS niet bereikt (95% BI: 18.5 – niet bereikt) <b>Trastuzumab-emtansine:</b> mediane PFS 6,8 (95% BI: 5.6 – 8.2)	⊕⊕⊕⊕ Hoog
<b>Kwaliteit van leven</b>											
1	Gerandomiseerde trials	-	-	-	-	-	Kwaliteit van leven gegevens zijn niet gerapporteerd. Volgens de EPAR suggereren PROs een trend richting van instandhouding of verbetering van kwaliteit van leven voor trastuzumab-deruxtecan.			-	

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

**Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten**

1	gerandomiseerde trials	Ernstig <sup>e</sup>	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	28/257 (10.9%)	16/261 (6.1%)	<b>RR 1.77*</b> (0.99 tot 3.20)	<b>38 meer per 1.000</b> (van 22 minder tot 106 meer)	⊕⊕○○ Laag
---	------------------------	----------------------	---------------------	---------------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	------------------------------------	--	--------------

**Percentage staker als gevolg van ongunstige effecten**

1	gerandomiseerde trials	Ernstig <sup>e</sup>	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Ernstig <sup>g</sup>	niet gevonden	35/257 (13.6%)	19/261 (7.3%)	<b>RR 1.87*</b> (1.10 tot 3.18)	<b>59 meer per 1.000</b> (van 7 meer tot 141 meer)	⊕⊕○○ Laag
---	------------------------	----------------------	---------------------	---------------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	------------------------------------	---	--------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; PROs: Patient Reported Outcomes.

\*Het relatieve risico met 95% betrouwbaarheidsinterval is door het Zorginstituut berekend aan de hand van de gepubliceerde proporties in de behandelarmen.

Argumentatie

- De bias als gevolg van de open-label setting van de studie heeft geen relevant effect op de OS.
- Er is sprake van een interimanalyse met aanzienlijk minder gegevens (34%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Het Zorginstituut schat het risico op bias gebaseerd op de publicatie van Shimura et al. (2019)<sup>32</sup> op hoog. Dit wil zeggen dat er substantiële onzekerheid is over de effectschatting.
- Het betrouwbaarheidsinterval van het effect overlapt de relevantiegrens van 0,7.
- De PFS is door een onafhankelijke geblindeerde commissie beoordeeld. De bias als gevolg van de open-label setting van de studie wordt daarom als niet relevant beschouwd.
- De bias als gevolg van de open-label setting van de studie kan een relevant effect hebben op de screening van behandeling-specifieke bijwerkingen.
- De door ZIN berekende HR is niet statistisch significant omdat het betrouwbaarheidsinterval de significantiegrens overschrijdt.
- De door ZIN berekende HR is statistisch significant maar overlapt het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens.

## Literatuur

- 1 EMA. *SmPC Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan*. 2021. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_nl.pdf)]
- 2 Staatscourant. *r. 7360*. 2021 [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/binaries/content/assets/horizonscan/12feb-stcrt-2021-7360.pdf>]
- 3 EMA. *Summary of opinion (post authorization) Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-enhertu-ii-14\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-enhertu-ii-14_en.pdf)]
- 4 NHS. *Breast cancer in women*. 2019 [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer>]
- 5 NCBI Bookshelf. *Breast Cancer (StatPearls)*. 2021. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>]
- 6 Indini A, Rijavec E, Grossi F, *Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors*. *Int J Mol Sci*. 2021 May; 22(9): 4774.
- 7 NHG-Richtlijnen. *Borstkanker*. 2021. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/borstkanker#volledige-tekst-epidemiologie>]
- 8 UpToDate. *Treatment of early HER2-positive breast cancer*. 2021 (Beyond the Basics) [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-early-her2-positive-breast-cancer-beyond-the-basics/print>]
- 9 Agostinetto E, Montemurro F, Puglisi F et al., *Immunotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Clinical Evidence and Future Perspectives*. *Cancers*. 25 maart 2022. 14: 2136
- 10 IKNL. *Locaties van uitzaaiingen*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://iknl.nl/uitgezaaide-kanker/bijlage>]
- 11 IKNL. *Overleving*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/overleving>]
- 12 KWF. *Borstkanker in cijfers in Nederland*. 2021 [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.kwf.nl/kanker/borstkanker>]
- 13 Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A, *HER2 as a prognostic factor in breast cancer*. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:67-72.
- 14 Patel A, Unni N, Peng Y, *The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer*. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug; 12(8): 2081.
- 15 Ibragimova, K.I.E., et al., *Survival before and after the introduction of pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive advanced breast cancer, a study of the SONABRE Registry*. *Breast Cancer Res Treat*, 2021. 188(2): p. 571-581.
- 16 Gobbin, E., et al., *Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort*. *Eur J Cancer*, 2018. 96: p. 17-24.
- 17 Garcia-Alvarez A, Andri Papakonstantinou A, Oliveira M, *Brain Metastases in HER2-Positive Breast Cancer: Current and Novel Treatment Strategies*. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 11;13(12):2927
- 18 IKNL. *Incidentie*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>]
- 19 IKNL. *Prevalentie*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/prevalentie>]
- 20 Richtlijndatabase. *Borstkanker. Doelgerichte therapie. Richtlijn*. 2020. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: ]

- [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/gemetastaseerde\\_borstkanker/systemische\\_therapie\\_bij\\_afstandsmetastasen/doelgerichte\\_therapie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/gemetastaseerde_borstkanker/systemische_therapie_bij_afstandsmetastasen/doelgerichte_therapie.html)]
- 21 CieBOM. *Adviezen commissie BOM*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.nvmo.org/bom/tucatinib-trastuzumab-en-capecitabine-bij-het-gemetastaseerd-her2-positief-mammacarcinoom/?meta>]
  - 22 ESMO. *First and second lines*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guidelines/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/first-and-second-lines>]
  - 23 ESMO. *Third line and beyond*. 2022. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guidelines/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/third-line-and-beyond>]
  - 24 Richtlijndatabase. *Systemische therapie bij hersenmetastasen mammacarcinoom. Richtlijn*. 2020. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hersenmetastasen/behandeling\\_-\\_hersenmetastasen/systemische\\_therapie\\_bij\\_hersenmetastasen\\_mammacarcinoom.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hersenmetastasen/behandeling_-_hersenmetastasen/systemische_therapie_bij_hersenmetastasen_mammacarcinoom.html)]
  - 25 EPAR. *Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan Assessment Report*. 2022 [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0014-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf)]
  - 26 EuroQol 5D. *Meetinstrumenten in de zorg*. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: EuroQol 5D – Meetinstrumenten in de zorg (meetinstrumentenzorg.nl) ]
  - 27 EuroQol 5D. *Meetinstrumenten in de zorg*. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/european-organization-for-research-and-treatment-for-cancer-quality-of-life-questionnaire/> ]
  - 28 GRADE Handbook (gdt.gradeopro.org) [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://gdt.gradeopro.org/app/handbook/handbook.html>]
  - 29 Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al., *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer*. *N Engl J Med* 2022;386:1143-54.
  - 30 RIVM. *Breast Cancer in the Netherlands*. 2018. [geciteerd 2022; Beschikbaar vanuit: <https://www.rivm.nl/en/breast-cancer-screening-programme/breast-cancer-in-netherlands>]
  - 31 Karihtala P, Jääskeläinen A, Roininen N, et al., *Real-world, single-centre prospective data of age at breast cancer onset: focus on survival and reproductive history*. *BMJ Open* 2021;11.
  - 32 Shimura M. et al., *Reducing overestimation of the treatment effect by interim analysis when designing clinical trials*. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Apr;44(2):243-248.
  - 33 Supplement to: Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, et al., *Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer*. *N Engl J Med* 2022;386:1143-54.



Zorginstituut Nederland

## Budgetimpactanalyse van trastuzumab- deruxtecan (Enhertu®) voor de indicatie volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 24 november 2022

Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2022026604
Volgnummer	2022033423
Contactpersoon	Mr. Drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. dr. H.A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
2.4	Aannames—11
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—13</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—15</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—17</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland (ZIN) advies uitbrengen over de verwachte kosten voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.

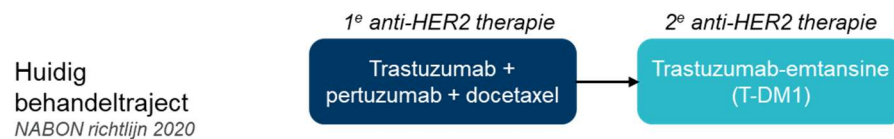
Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk daarmee behandeld zouden worden. Indien relevant wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) is geregistreerd voor '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'.<sup>[1]</sup>

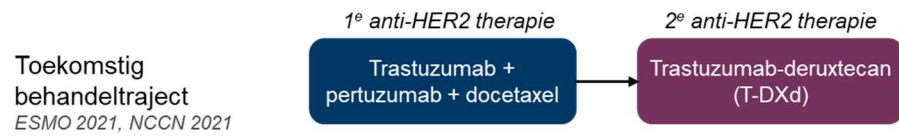
### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Op basis van de Nederlandse behandelrichtlijn krijgen patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker in de eerste lijn doorgaans de combinatietherapie bestaande uit trastuzumab, pertuzumab en docetaxel.<sup>[2]</sup> Bij intolerantie voor docetaxel kan wekelijks paclitaxel een alternatief zijn. In de tweede lijn wordt behandeling met trastuzumab-emtansine aanbevolen. Bij progressie onder trastuzumab, wordt het voortzetten van anti-HER2 behandeling met trastuzumab in combinatie met een vervolgbehandeling geadviseerd.<sup>[2]</sup> Het huidige behandeltraject is weergegeven in **figuur 1**.



**Figuur 1: Huidig behandeltraject gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker**

Naar verwachting zal trastuzumab-deruxtecan voornamelijk als tweedelijnsbehandeling ingezet worden en minder in latere lijnen, omdat de meest effectieve behandelingen in een zo vroeg mogelijke lijn worden gegeven. In het toekomstige behandeltraject zal trastuzumab-deruxtecan dus voornamelijk trastuzumab-emtansine substitueren (**figuur 2**). Op basis van de ESMO richtlijn is trastuzumab-deruxtecan al de geprefereerde tweedelijnsbehandeling bij gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.<sup>[3]</sup> Bij zowel patiënten met actieve hersenmetastasen als patiënten zonder of met stabiele hersenmetastasen heeft trastuzumab-deruxtecan een plek in de tweede lijn.



**Figuur 2: toekomstig behandeltraject gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker**

In latere lijnen wordt momenteel een combinatie van chemotherapie met trastuzumab, een combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab of een combinatie van lapatinib met capecitabine aanbevolen.<sup>[2]</sup> In de praktijk wordt voornamelijk trastuzumab in combinatie met capecitabine gebruikt.<sup>[4]</sup> Recent is tucatinib opgenomen in het pakket, wat in combinatie met trastuzumab en capecitabine na twee eerdere anti-HER2 therapieën gebruikt kan worden.<sup>[4, 5]</sup> In de ESMO-richtlijn is trastuzumab-deruxtecan ook opgenomen in de derde lijn en latere lijnen (naast nog een aantal andere middelen die hier niet zijn genoemd).<sup>[3]</sup>

In de Nederlandse behandelrichtlijn staat aangegeven dat de keuze van de behandeling gemaakt dient te worden op grond van verschillende factoren waaronder voorbehandelingen, eerdere respons, bijwerkingen en kwaliteit van leven.<sup>[2]</sup>

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

#### Incidentie

In de periode 2017-2021 werden er jaarlijks 14.706 personen in Nederland gediagnosticeerd met invasieve borstkanker.<sup>[6]</sup> De stadiumverdeling bij diagnose is als volgt: 46,6% stadium I, 38,7% stadium II, 9,1% stadium III en 5,7% stadium IV.<sup>[6]</sup> Stadia I-III worden gedefinieerd als een vroege diagnose; bij stadium IV is sprake van metastasering naar andere delen van het lichaam. In de beoordeling van trastuzumab-emtansine is op basis van gegevens van het IKNL, aangenomen dat respectievelijk 9,4%, 13,9% en 19,7% van de tumoren in stadium I, II en III HER2-positief is.<sup>[7]</sup> Op basis van input van klinische experts is in de beoordeling van tucatinib aangenomen dat bij 15% van de HER2-positieve diagnoses in stadium I-III metastasering plaatsvindt op een later moment.<sup>[4]</sup> Deze aannames zijn overgenomen in deze BIA. Van de diagnoses die al gemetastaseerd zijn bij diagnose (stadium IV) is ongeveer 20% HER2-positief.<sup>[4]</sup> In **tabel 1** is een overzicht van de genoemde percentages weergegeven. In totaal komt de incidentie van gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker per jaar uit op 422 (97+118+40+167) diagnoses. In deze BIA wordt aangenomen dat dit aantal constant blijft over de komende jaren.

**Tabel 1: Incidentie naar stadium**

	<b>Stadium I</b>	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b>	<b>Stadium IV</b>
Verdeling bij diagnose <sup>[6]</sup>	46,6%	38,7%	9,1%	5,7%
% HER2-positief <sup>[7, 4]</sup>	9,4%	13,9%	19,7%	20%
% metastases op een later moment (bij HER2-positieven) <sup>[4]</sup>	15%	15%	15%	n.v.t.
Aantal patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker	97	118	40	167

De percentages zijn vermenigvuldigd met een incidentie van 14.706 diagnoses.

Van de patiënten die in aanmerking komen voor een anti-HER2 therapie, wordt aangenomen dat 90% een eerstelijns anti-HER2 therapie krijgt<sup>[4]</sup> en dat daarvan 80% een tweedelijns anti-HER2 therapie krijgt.<sup>[8]</sup>

#### Prevalentie

Naar verwachting zal ook een deel van de prevalentie populatie, die al meer dan twee anti-HER2 therapieën hebben gehad, gebruik gaan maken van trastuzumab-deruxtecan. Deze patiënten hebben doorgaans trastuzumab-emtansine als tweedelijnsbehandeling gehad. Op basis van gegevens van het SONABRE register wordt in deze BIA aangenomen dat 81% van de patiënten die een tweedelijnsbehandelingen gehad hebben, nog een derde behandeling krijgen.<sup>[8]</sup> Hiervan ontvangt 74% vervolgens nog een vierde behandeling en daarvan nog 77% een vijfde behandeling.<sup>[8]</sup>

Op basis van de Nederlandse behandelrichtlijn zijn er meerdere behandelingen beschikbaar in de derde, vierde en vijfde lijn.<sup>[2]</sup> In de praktijk gaat de voorkeur meestal uit naar trastuzumab + capecitabine. Recent is tucatinib (in combinatie met trastuzumab en capecitabine) beschikbaar gekomen. Tijdens een adviesraad die

georganiseerd werd door de registratiehouder, hebben klinische experts aangegeven dat zij verwachten dat in de toekomst het grootste deel van de derdelijnsbehandelingen bestaat uit trastuzumab + capecitabine + tucatinib (80%) en nog een klein deel uit trastuzumab in combinatie met chemotherapie of endocriene therapie (20%) (nadat deze patiënten trastuzumab-deruxtecan hebben gehad). Trastuzumab-emtansine zal dan waarschijnlijk nog bij een klein aantal patiënten in de derde lijn gebruikt worden. De klinische experts vonden het lastig om in te schatten hoe vaak trastuzumab-deruxtecan in de derde lijn en latere lijnen ingezet zal worden bij patiënten die trastuzumab-emtansine in de tweede lijn gehad hebben. De registratiehouder nam aan dat dit bij 29% van de patiënten het geval zal zijn. Dit percentage was gebaseerd op het percentage patiënten dat in de huidige setting trastuzumab-emtansine in de derde lijn of latere lijnen krijgt. De beroepsgroep geeft echter aan dat zij verwachten dat met trastuzumab-deruxtecan een extra lijn wordt toegevoegd voor patiënten die al trastuzumab-emtansine in de tweede lijn hebben gehad: 75% van de patiënten zal volgens hen gebruik maken van trastuzumab-deruxtecan na gebruik van trastuzumab-emtansine. De beroepsgroep geeft hierbij expliciet aan dat zij verwachten dat er hierdoor geen substitutie plaatsvindt maar dat er dus enkel een extra behandellijn bij komt. ZIN gaat mee in deze aannames van de beroepsgroep. Vanwege het grote effect op de progressievrije overleving in de klinische registratiestudie<sup>[9]</sup> acht ZIN het aannemelijk dat trastuzumab-deruxtecan in de praktijk veelvuldig ingezet zal worden.

Naar verwachting wordt de behandeling van deze prevalentie patiënten binnen een jaar gestart. Dit betreft 427 prevalentie patiënten in jaar 1, waarvan 185 in de derde lijn ( $304 \cdot 81\% \cdot 75\%$ ), 137 in de vierde lijn ( $304 \cdot 81\% \cdot 74\% \cdot 75\%$ ) 105 in de vijfde lijn ( $304 \cdot 81\% \cdot 74\% \cdot 77\% \cdot 75\%$ ), zie **tabel 2**. Aangezien alle prevalentie patiënten die in aanmerking komen voor trastuzumab-deruxtecan dit middel in het eerste jaar krijgen en aangezien trastuzumab-deruxtecan bij incidentie patiënten al in de tweede lijn ingezet wordt, zullen er in jaar 2 en 3 geen prevalentie patiënten meer zijn die gebruik zullen maken van dit middel.

#### Marktpenetratie

Twee klinische experts, die geconsulteerd zijn door de registratiehouder, hebben aangegeven dat zij een hoge marktpenetratie verwachten. Trastuzumab-deruxtecan is al middels een coulancessprogramma beschikbaar. Daardoor is er al enige ervaring mee opgedaan. Ook is er overtuigend bewijs van de effectiviteit daarvan gepubliceerd en wordt het internationaal al als standaardbehandeling in de tweede lijn gezien.<sup>[9, 3]</sup> Er wordt daarom aangenomen dat de marktpenetratie 60%, 80% en 100% zal zijn in respectievelijk jaar 1, jaar 2 en jaar 3 na opname in het pakket. Voor de prevalentie patiënten wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 100%.

**Tabel 2: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker	422	422	422
eerstelijnsbehandeling (90%)	380	380	380
tweedelijnsbehandeling (80%)	304	304	304
Marktpenetratie	60%	80%	100%
Prevalentie gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker (behandeling na tweede lijn) <sup>§</sup>	427 $((304 \cdot 81\%) + (304 \cdot 81\% \cdot 74\%) + (304 \cdot 81\% \cdot 74\% \cdot 75\%))$	0	0



	*77%)*75%)		
<b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks met trastuzumab-deruxtecan zal starten</b>	<b>609</b>	<b>243</b>	<b>304</b>

§ betreft patiënten die in de tweede lijn trastuzumab-emtansine hebben gehad

### Indicatieuitbreidingen

Er worden op dit moment meerdere fase-3 studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van trastuzumab-deruxtecan bij de volgende indicaties<sup>[10]</sup>:

- Patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand twee of meer anti-HER2 therapieën hebben gehad waaronder trastuzumab-emtansine (DESTINY-Breast02)
- Patiënten met HER2-positieve borstkanker met invasieve restziekte na neoadjuvante therapie (DESTINY-Breast05)
- Patiënten met gemetastaseerde HER2-low, hormoonreceptorpositieve borstkanker met progressie ondanks endocriene behandeling (DESTINY-Breast06)
- Als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker (DESTINY-Breast09)
- Als neoadjuvante behandeling voor patiënten met vroeg-stadium HER2-positieve borstkanker (DESTINY-Breast11)
- Patiënten met HER2-positieve maag- of gastro-oesofageale junctie adenocarcinoom na progressie ondanks een trastuzumab-bevattende therapie (DESTINY-Gastric04)
- Als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker met HER2-mutaties (DESTINY-Lung04)

Recent zijn de resultaten van de DESTINY-Breast04 studie gepubliceerd waarin de effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan is onderzocht bij patiënten met eerder behandelde HER2-*low* gevorderde borstkanker.<sup>[11]</sup> De resultaten van deze studie lijken positief.

Daarnaast lopen er nog een aantal fase-1 en fase-2 studies naar dit geneesmiddel bij andere indicaties.<sup>[10]</sup>

## **2.2 Substitutie**

In de tweede lijn zal trastuzumab-deruxtecan trastuzumab-emtansine volledig substitueren. Daarnaast neemt ZIN aan dat er in latere lijnen (bij prevalentie patiënten) geen substitutie plaatsvindt maar dat trastuzumab-deruxtecan als een extra behandellijn ingezet wordt alvorens er andere middelen toegepast worden. Hiermee worden andere behandelingen dus uitgesteld en niet gesubstitueerd. Om deze reden worden er dus geen substitutiekosten in derde en latere lijnen meegenomen in deze BIA. Omdat trastuzumab-deruxtecan voor prevalentie patiënten een extra behandellijn vormt, is het mogelijk dat er in die lijn een aantal patiënten overlijdt waardoor er mogelijk minder patiënten gebruik zullen maken van de overige latere behandelingen dan zonder trastuzumab-deruxtecan het geval is. Hiermee is in deze BIA geen rekening gehouden. ZIN verwacht dat dit geen groot effect heeft op de schattingen van de budgetimpact.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Trastuzumab-deruxtecan

Trastuzumab-deruxtecan is beschikbaar in flacons van 100 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €1.800 per flacon. De aanbevolen dosering is 5,4 mg per kg lichaamsgewicht.<sup>[11]</sup> In overeenstemming met het farmaco-economische rapport wordt in deze BIA aangenomen dat het gemiddelde gewicht van de patiënt 72 kg is. Trastuzumab-deruxtecan wordt eenmaal per behandelcyclus van 21 dagen intraveneus toegediend.<sup>[11]</sup> De registratiehouder geeft aan dat de gemiddelde relatieve dosisintensiteit (RDI) 92,1% was tijdens de DESTINY-Breast03 studie. Op basis van het gemiddelde lichaamsgewicht, de RDI, de dosering en de AIP, bedragen de kosten van trastuzumab-deruxtecan €7.200,00 per behandelcyclus (4 flacons van €1.800). Er wordt uitgegaan van spillage van de overgebleven substantie. De behandeling dient gestaakt te worden in het geval van ziekteprogressie of onbeheersbare toxiciteit.

De registratiehouder heeft voor het bepalen van de gemiddelde behandelduur de 'time to treatment discontinuation' curve van de DESTINY-Breast03 studie<sup>[9]</sup> geëxtrapoleerd met behulp van de log normale distributie (zie paragraaf 2.3.1 van het FE-rapport voor meer informatie). Op basis van deze extrapolatie komt de gemiddelde behandelduur van trastuzumab-deruxtecan uit op 30,0 maanden (43,45 behandelcycli). Hiermee bedragen de totale kosten per behandeling €312.857,14 (zie **tabel 3**). ZIN merkt echter op dat dit bedrag marginaal verschilt van de in de FE-analyse berekende kosten.

### Trastuzumab-emtansine

Trastuzumab-emtansine is beschikbaar in flacons van 100 mg en 160 mg, die respectievelijk €1.671,21 en €2.736,31 kosten.<sup>[12]</sup> Trastuzumab-emtansine wordt ook intraveneus toegediend, met een dosering van 3,6 mg per kg lichaamsgewicht.<sup>[13]</sup> De registratiehouder geeft aan dat de gemiddelde relatieve dosisintensiteit (RDI) 95,5% was tijdens de DESTINY-Breast03 studie. Met een gemiddeld lichaamsgewicht van 72 kg, wordt aangenomen dat er een flacon van 100 mg en een flacon van 160 mg per toediening gebruikt wordt ( $72 \times 3,6 \times 95,5\% = 248$  mg). De behandelcyclus heeft een duur van 21 dagen en trastuzumab-emtansine wordt eenmalig per cyclus toegediend. De kosten per behandelcyclus bedragen €4.407,52 (1.671,21 + 2.736,31). Er wordt uitgegaan van spillage van de overgebleven substantie. Bij gemetastaseerde ziekte is er geen specifieke behandelduur gedefinieerd: de behandeling dient gestaakt te worden bij ziekteprogressie of onbeheersbare toxiciteit. Op basis van de geëxtrapoleerde 'time to treatment discontinuation' curve van de DESTINY-Breast03 studie<sup>[9]</sup> (log normale distributie; zie FE-rapport voor meer informatie) komt de gemiddelde behandelduur van trastuzumab-emtansine uit op 11,2 maanden (16,22 behandelcycli). De totale kosten per behandeling bedragen €71.499,77 (zie **tabel 3**). ZIN merkt op dat ook dit bedrag marginaal verschilt van de in de FE-analyse berekende kosten.

**Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine**

	trastuzumab-deruxtecan	trastuzumab-emtansine
Dosering	5,4 mg/kg	3,6 mg/kg
Gemiddeld lichaamsgewicht	72 kg	72 kg
Relatieve dosisintensiteit	92,1%	95,5%
Benodigde hoeveelheid per infusie	358 mg	259 mg
Benodigd aantal flacons	4x 100 mg	1x 100 mg, 1x 160

		mg
AIP per flacon	€1.800,00	100 mg: €1.671,21 160 mg: €2.736,31
Aantal infusies per cyclus	1	1
Cylcusduur	21 dagen	21 dagen
Kosten per cyclus	€7.200,00	€4.407,52
Behandelduur (cycli)	43,45	16,22
<b>Totale kosten per patiënt</b>	<b>€312.857,14</b>	<b>€71.499,77</b>
<b>Kosten per maand per patiënt</b>	<b>€10.428,57</b> (365/12)*(7.200/21)	<b>€6.383,91</b> (365/12)* (4.407,52/21)

AIP: apotheekinkoopprijs

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In totaal metastaseert 15% van de HER2-positieve, stadium I-III borstkankers.
- Van stadium IV borstkankers is ongeveer 20% HER2-positief.
- 90% van de patiënten krijgt een eerstelijns HER2-gerichte behandeling en daarvan krijgt 80% een tweedelijns HER2-gerichte behandeling.
- Wanneer patiënten nog trastuzumab-emtansine in de tweede lijn hebben gekregen, zullen de behandelingen, die in de oude situatie in de derde lijn gegeven worden, een lijn opschuiven. Trastuzumab-deruxtecan zal bij deze patiënten als een extra behandelijn ingezet worden.
- In het eerste jaar na opname in het pakket zullen er naast incidente patiënten ook 427 prevalentie patiënten in aanmerking komen voor behandeling met trastuzumab-deruxtecan.
- Alleen de behandelingen waarin substitutie plaatsvindt met trastuzumab-deruxtecan worden meegenomen in de BIA.
- De marktpenetratie is 60%, 80% en 100% in respectievelijk jaar 1, jaar 2 en jaar 3 voor nieuwe patiënten. De marktpenetratie voor prevalentie patiënten is 100%.
- Gemiddeld weegt een patiënt met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker 72 kg.
- Er vindt spillage plaats van de overgebleven substantie in de flacons.
- De gemiddelde behandelduur van trastuzumab-deruxtecan bedraagt 30 maanden; van trastuzumab-emtansine 11,2 maanden.
- Patiënten starten halverwege het jaar hun behandeling.



### 3 Budgetimpactanalyse

In **tabel 5** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer trastuzumab-deruxtecan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn buiten beschouwing gelaten.

In de berekeningen wordt aangenomen dat alle patiënten gemiddeld halverwege het jaar hun behandeling starten. In werkelijkheid zal elke patiënt op een ander moment in het jaar de behandeling starten. In jaar 1 bedraagt de totale budgetimpact €31,1 miljoen; in jaar 3 €105,9 miljoen.

**Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van trastuzumab-deruxtecan aan het behandelarsenaal voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>Trastuzumab-deruxtecan<sup>§</sup></b>			
Startende behandelingen (6 mnd)	€38.106.000 (609*6*10.429)	€15.204.857 (243*6*10.429)	€19.021.714 (304*6*10.429)
Voortgezette behandelingen (12 mnd)	n.v.t.	€76.212.000 (609*12*10.429)	€30.409.714 (243*12*10.429)
Voortgezette behandelingen (12 mnd)	n.v.t.	n.v.t.	€76.212.000 (609*12*10.429)
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€38.106.000</b>	<b>€91.416.857</b>	<b>€125.643.429</b>
<b>Trastuzumab-emtansine<sup>†</sup></b>			
Startende behandelingen (6 mnd)	€6.971.227 (182*6*6.384)	€9.307.738 (243*6*6.384)	€11.644.248 (304*6*6.384)
Voortgezette behandelingen (5,2 mnd)	n.v.t.	€6.041.730 (182*5,2*6.384)	€8.066.706 (243*5,2*6.384)
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€6.971.227</b>	<b>€15.349.468</b>	<b>€19.710.954</b>
<b>Budgetimpact</b>	<b>€31.134.773</b>	<b>€76.067.389</b>	<b>€105.932.474</b>

Het product van de weergegeven berekeningen wijkt af van de weergegeven kosten wegens afronding.

<sup>§</sup> de gemiddelde behandelduur van trastuzumab-deruxtecan is 30 maanden. Startend halverwege jaar 1 bedraagt de behandelduur in jaar 1 dus 6 maanden, in jaar 2 is de behandelduur vervolgens 12 maanden en in jaar 3 ook 12 maanden.

<sup>†</sup> de gemiddelde behandelduur van trastuzumab-emtansine is 11,2 maanden. Startend halverwege jaar 1 bedraagt de behandelduur in dat jaar dus 6 maanden, in jaar 2 is de behandelduur vervolgens nog 5,2 maanden (6+5,2=11,2 maanden).



## 4 Conclusie

Toepassing van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker zal gepaard gaan met meerkosten van €105,9 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Per jaar zullen 243 tot 609 patiënten starten met deze behandeling.

Er heerst onzekerheid rondom het aantal patiënten, de verdeling van de middelen die gesubstitueerd worden in de derde lijn, de uiteindelijke behandelduur in de praktijk en de marktpenetratie.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 november 2022.*





## 5 Referenties

1. EMA. SmPC Enhertu 2022.
2. NABON. Borstkanker - Landelijke Richtlijn 2018.
3. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 1475-95.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij HER2-positieve borstkanker. 2022. Geraadpleegd op 19 augustus via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/17/pakketadvies-tucatinib-tukysa-bij-her2-positieve-borstkanker>.
5. Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 12 augustus 2022, kenmerk 3418314-1033568-Z, houdende wijziging Regeling zorgverzekering in verband met de tijdelijke toelating van tucatinib tot het basispakket. 2022. Geraadpleegd op 24 augustus 2022 via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2022-21841.html>.
6. IKNL. Incidentie borstkanker. 2022. Geraadpleegd op 19 augustus 2022 via <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) bij vroege HER2-positieve borstkanker. 2020. Geraadpleegd op 19 augustus 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/pakketadvies-trastuzumab-emtansine-kadcyla>.
8. SONABRE. SONABRE data on file 2021.
9. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1143-54.
10. Daiichi Sankyo. Our pipeline. 2022. Geraadpleegd op 23 augustus 2022 via <https://www.daiichisankyo.com/rd/pipeline/>.
11. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9-20.
12. Z-index. G-standaard augustus 2022
13. EMA. SmPC Kadcyla 2020.



Farmaco-economisch rapport voor  
trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de  
behandeling van patiënten met niet-  
reseceerbare of gemetastaseerde HER2  
positieve borstkanker die voorafgaand een of  
meer behandelingschema's op basis van anti-  
HER2-therapieën hebben gekregen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum        24 november 2022  
Status       Definitieft

## Colofon

Zaaknummer	2022026604
Volgnummer	2022033465
Contactpersoon	Mr. Drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. P.C.G. Klein, mevr. H.A. Geuzinge
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	AstraZeneca BV



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1</b>	<b>Inleiding—11</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—11
1.4	Onderzoeksvraag—12
1.5	Literatuurstudie—12
<b>2</b>	<b>Methoden—13</b>
2.1	PICO—13
2.2	Modelsettings—16
2.3	Inputgegevens—17
2.3.1	Transities tussen gezondheidstoestanden—17
2.3.2	Utiliteiten—27
2.3.3	Kosten—29
2.3.4	Modelaannames—37
2.4	Validatie—39
2.4.1	Validatie van het conceptuele model—39
2.4.2	Technische validatie—40
2.4.3	Output validatie—40
2.5	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—40
2.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—40
2.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—41
2.5.3	Scenarioanalyses—41
2.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—43
<b>3</b>	<b>Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—45</b>
3.1	Ziektelast—45
3.2	Incrementele en totale effecten—45
3.3	Incrementele en totale kosten—46
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—47
3.5	Gevoeligheidsanalyses—47
3.5.1	Deterministische gevoeligheidsanalyses—47
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—49
3.5.3	Scenarioanalyses—50
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—51
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—53</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—55</b>
	<b>Bijlage—59</b>



## Samenvatting

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

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

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

Trastuzumab-deruxtecan is geïndiceerd voor behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) dienaangaande een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.

ZIN is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Kosteneffectiviteitsanalyse**

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 20-24 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 42 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De registratiehouder geeft aan dat de gekozen tijdshorizon levenslang is. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de kosteneffectiviteitsanalyse is trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) vergeleken met trastuzumab-emtansine (Kadcyla®).

## Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren. De registratiehouder rapporteert een gemiddeld aantal QALYs van 4,35 per patiënt door inzet van trastuzumab-deruxtecan. Bij trastuzumab-emtansine is dit 2,65 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,70 QALYs per patiënt ten opzichte van trastuzumab-emtansine. De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten in de trastuzumab-deruxtecan groep langer leven en omdat patiënten langer in de progressievrije gezondheidstoestand doorbrengen.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 6,09 door inzet van trastuzumab-deruxtecan. Vergeleken met 3,84 levensjaren bij trastuzumab-emtansine betekent dit een totale incrementele gezondheidswinst van 2,25 levensjaren per patiënt.

## Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €457.697 voor trastuzumab-deruxtecan en €209.439 voor trastuzumab-emtansine. De incrementele kosten per patiënt bedragen €248.258. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door hogere geneesmiddelenkosten in de trastuzumab-deruxtecan arm van het model.

## Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €110.529 per gewonnen levensjaar en van €146.296 per gewonnen QALY ten opzichte van trastuzumab-emtansine.

De deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA) van de registratiehouder laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de gebruikte schatting voor de OS hazard rate (HR). Andere parameters hebben weinig tot geen invloed op de hoogte van de ICER vergeleken met de OS HR parameter.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA) van de registratiehouder laten zien dat de kans dat trastuzumab-deruxtecan kosteneffectief is ten opzichte van trastuzumab-emtansine bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY ongeveer 2,8% is. De ICER van de 1.000 simulaties, die de registratiehouder uitvoerde, was €144.406 per gewonnen QALY.

De scenarioanalyses met de grootste invloed op de ICER zijn de scenario's waarin andere distributies (met name Weibull- en Gompertz-distributies) gebruikt zijn voor de extrapolatie van de OS-data alsmede het scenario met een tijdschhorizon van 10 jaar.

## Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder besproken. De overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Volgens ZIN is (vermoedelijk) sprake van **bias** bij het volgende aspect in het model. ZIN vindt het gemodelleerde verschil in OS erg optimistisch op basis van de data die



op dit moment beschikbaar is. De gevoeligheidsanalyses laten zien dat de hazard ratio van de OS bij uitstek de meest invloedrijke parameter is in het model. De hazard ratio die is gebruikt voor het modelleren van de OS van trastuzumab-deruxtecan (ten opzichte van trastuzumab-emtansine) loopt in de base case analyse maximaal op tot een waarde van 0,61 binnen 48 maanden na interim data cut-off van de DB03-studie. Na deze periode blijft de hazard ratio constant. Dat is volgens ZIN erg optimistisch. ZIN heeft daarom de registratiehouder gevraagd om in een aanvullend scenario de toename van de HR van 10% na 48 maanden lineair door te trekken tot de HR een waarde van 1,0 bereikt, waarna de HR constant blijft. Zodoende schetst de registratiehouder een realistischer scenario waarin de nog onzekere OS winsten die behaald worden in de verdere toekomst enerzijds geringer zijn en anderzijds meer veroorzaakt worden door winsten in de progressievrije gezondheidstoestand. Dit scenario resulteert in een ICER van €167.116 per gewonnen QALY.

### **Eindconclusie**

ZIN concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten daarvan gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De registratiehouder rapporteert een ICER van €146.296 per gewonnen QALY. ZIN is van mening dat het bovenstaande scenario met een ICER van €167.116 een betere schatting van de kosteneffectiviteit weergeeft. Op basis van deze ICER- zou de prijs met 45% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 te vallen. Er blijft echter substantiële onzekerheid bestaan rondom de extrapolatie van OS uitkomsten in het kosteneffectiviteitsmodel. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen, die vermeld staan in het rapport.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 november 2022.*



## Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
AST	Aspartaat aminotransferase
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DB03	DESTINY-Breast03 studie
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EPAR	European public assessment report
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
IKNL	Integraal kankercentrum Nederland
ILD	Interstitiële longziekte
IV	Intraveneus
iDBC	iMTA Disease Burden Calculator
KM	Kaplan-Meier
LVEF	Linkerventrikel ejectiefractie
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
RDI	Relatieve dosis intensiteit
SC	Subcutaan
TTD	Tijd tot discontinuatie/ stoppen van de behandeling
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay (referentiewaarde)
ZIN	Zorginstituut Nederland



## 1 Inleiding

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

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) voor de indicatie voor behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. ZIN beoordeelt de kosteneffectiviteit op basis van analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

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

- Vergelijkende behandeling
- Analysetechniek
- Inputgegevens
- Validatie en gevoeligheidsanalyse

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

*Behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.<sup>[1]</sup>*

Trastuzumab-deruxtecan is nog niet eerder geregistreerd in Nederland.

### 1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

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

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

HER2-positieve tumoren zijn vaak agressieve tumoren. Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

### 1.3 **Epidemiologie**

Jaarlijks worden ongeveer 15.000 personen in Nederland gediagnosticeerd met invasieve borstkanker.<sup>[2]</sup> De stadiumverdeling bij diagnose is als volgt: 46,6% stadium I, 38,7% stadium II, 9,1% stadium III en 5,7% stadium IV.<sup>[2]</sup> Uit gegevens van het IKNL blijkt dat 9,4%, 13,9% en 19,7% en ongeveer 20% van de tumoren in respectievelijk stadium I, II, III en IV HER2-positief is.<sup>[3]</sup> Zie voor meer informatie en precieze aantallen hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

#### **1.4 Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van trastuzumab-deruxtecan in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de kosten daarvan in verhouding staan tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die dit bewerkstelligt.

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

#### **1.5 Literatuurstudie**

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van MEDLINE® In-Process ([www.Pubmed.com](http://www.Pubmed.com)). Het literatuuronderzoek bestond uit de volgende delen:

- Economische modellen met betrekking tot gevorderde borstkanker in Nederland
- Epidemiologie en langetermijnoverleving in de Nederlandse populatie
- Kosten en zorggebruik bij gevorderde borstkanker in Nederland.

Daarnaast is gezocht naar eerdere beoordelingen van ZIN op het gebied van borstkanker.

In de tabellen B1-B3 in de bijlage zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de gevonden economische modellen.

## 2 Methoden

### 2.1 PICO

In tabel 1 staat de PICO beschreven. De PICO is gebaseerd op de DESTINY-Breast03 studie (DB03).<sup>[4]</sup> Dit is een fase 3, multicenter, gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde studie waarin trastuzumab-deruxtecan direct vergeleken is met trastuzumab-emtansine voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.<sup>[4]</sup> Voor het farmaco-economisch rapport zijn de volgende uitkomstmaten het belangrijkste: algehele overleving (OS), progressievrije-overleving (PFS), kwaliteit van leven (KvL) en interventie-gerelateerde graad  $\geq 3$  ongunstige effecten. De patiëntkenmerken en de effectiviteit worden in tabel 2 en 3 weergegeven.

Tabel 1. PICO

<b>Patiëntenpopulatie</b>	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
<b>Interventie</b>	Trastuzumab-deruxtecan
<b>Controle-interventie</b>	Trastuzumab-emtansine
<b>Uitkomsten</b>	Algehele overleving (OS) Progressievrije overleving (PFS) Kwaliteit van leven (KvL) Interventie gerelateerde graad $\geq 3$ ongunstige effecten

HER2, humane epidermale-groefactorreceptor-2

De patiëntkenmerken uit de DB03 studie staan in tabel 2. Daarin heeft de registratiehouder de DB03-patiëntkenmerken vergeleken met beschikbare Nederlandse gegevens uit de studie van Ibragimova et al.<sup>[5]</sup> Dit is een real-world survival trend studie met betrekking tot patiënten met HER2-positieve gevorderde borstkanker voorafgaand aan de introductie van pertuzumab en trastuzumab-emtansine, gebaseerd op het 'SOutheast Netherlands Advanced BREast cancer' (SONABRE)-register van het Maastricht UMC+. SONABRE is een anonieme verzameling van gegevens van patiënten met uitgezaaide borstkanker in 12 ziekenhuizen in Zuidoost Nederland.

De baseline-karakteristieken die werden gerapporteerd in zowel de studie van Ibragimova et al.<sup>[5]</sup> als de DB03-studie<sup>[4]</sup> zijn leeftijd en hormoonreceptorstatus. De registratiehouder stelt dat de DB03-studiepopulatie de Nederlandse patiëntenpopulatie weerspiegelt in termen van deze baseline-karakteristieken. Er was geen informatie beschikbaar over het gewicht van de Nederlandse patiëntenpopulatie. Daarom werd het gewicht van patiënten in de DB03-studie vergeleken met het gemiddelde gewicht van vrouwen ( $\geq 20$  jaar) in Nederland (respectievelijk 62,4 (DB03) versus 72,0 kg).<sup>[6]</sup> Het gewicht van de DB03-patiëntenpopulatie lag dus lager dan dat van de gemiddelde Nederlandse populatie. De registratiehouder hanteert in de base case een gemiddeld gewicht van 72 kilogram. Het gemiddelde gewicht van patiënten in de DB03 studie (62,4 kg) is meegenomen in een scenarioanalyse. De gemiddelde lengte van vrouwen in Nederland is 167,4 cm.<sup>[6]</sup> In het model gebruikt de registratiehouder een gemiddelde van 167,4 cm. Deze keuze is niet verder toegelicht. Met betrekking tot

andere baseline-karakteristieken bevestigden Nederlandse experts dat de DB03-patiëntenpopulatie een afspiegeling was van de Nederlandse patiëntenpopulatie.

Ongeveer 60% van de patiënten in de DB03 studie was Aziatisch en slechts 20% van de geïncludeerde patiënten was van Europese afkomst. In de EPAR is geconcludeerd dat het aantal Europese patiënten in de DB03-studie voldoende is om de studie binnen een Europese context te interpreteren. De Nederlandse klinische experts hebben dit beaamd.

In lijn met de gemiddelde leeftijd van patiënten in het SONABRE register, heeft de registratiehouder een populatie gemodelleerd van 58 jaar oud.

De behandelingen (e.g. trastuzumab, pertuzumab, taxaan en hormoontherapie) die patiënten kregen voorafgaand aan de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker in de DB03-studie waren vergelijkbaar met de aanbevolen behandelingsregimes in de Nederlandse richtlijnen.<sup>[7]</sup>

**Tabel 2. Patiëntkenmerken bij behandeling met trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) en trastuzumab-emtansine (Kadcyla®)**

	Trastuzumab-deruxtecan (n = 261) <sup>[4]</sup>	Trastuzumab-emtansine (n = 263) <sup>[4]</sup>	Nederlandse patiëntenpopulatie (SONABRE) <sup>[5]</sup>
<b>Leeftijd – in jaren</b>			
Mediaan	54,3	54,2	58
Range	27,9-83,1	20,2-83,0	58-61
<b>Geslacht (%)</b>			
Vrouw	99,6	99,6	Niet beschikbaar
Man	0,4	0,4	Niet beschikbaar
<b>Regio (%)</b>			
Europa	20,7	19,0	100,0
Azië	57,1	60,8	0,0
Noord-Amerika	6,5	6,5	0,0
Rest van de wereld	15,7	13,7	0,0
<b>Gewicht (kg)</b>			
Gemiddelde (SD)	62,8 (14,1)	62,0 (12,5)	Niet beschikbaar
Mediaan	59,3	60,7	Niet beschikbaar
Range	39,7-120,7	32,1-103,0	Niet beschikbaar
<b>HER2 status (IHC<sup>a</sup>, %)</b>			
3+	89,7	88,2	Niet beschikbaar
2+ (ISH geamplificeerd)	9,6	11,4	Niet beschikbaar
1+   Niet evalueerbaar   Niet onderzocht	0,4   0,4   0	0   0,4   0	Niet beschikbaar
<b>Baseline ECOG performance status (%)</b>			
0	59,0	66,5	Niet beschikbaar
1	40,6	33,1	Niet beschikbaar
Missing	0,4	0,4	Niet beschikbaar
<b>Hormoonreceptor status (%)</b>			
Positief	50,2	51,0	68



DEFINITIEFT | Farmaco-economisch rapport voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) bij de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die voorafgaand een of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gek | 24 november 2022

Negatief	49,8	49,0	32
<b>Stabiele hersenmetastasen (%)</b>			
Ja	23,8	19,8	Niet beschikbaar
Nee	76,2	80,2	Niet beschikbaar
<b>Viscerale ziekte (%)</b>			
Ja	70,5	70,3	Niet beschikbaar
Nee	29,5	29,7	Niet beschikbaar
<b>Eerder behandeld voor gemetastaseerde borstkanker (%)</b>			
Ja	92,0	89,0	Niet beschikbaar
Nee	8,0	11,0	Niet beschikbaar
<b>Aantal eerdere behandellijnen (incl. 'rapid progressors')<sup>p</sup> (%)</b>			
0	0,8	1,1	Niet beschikbaar
1	49,8	46,8	Niet beschikbaar
2	21,5	24,7	Niet beschikbaar
3	13,4	13,3	Niet beschikbaar
4	5,7	7,2	Niet beschikbaar
≥5	8,8	6,8	Niet beschikbaar
<b>Eerdere ontvangen behandeling<sup>c</sup> (%)</b>			
Trastuzumab	99,6	99,6	Niet beschikbaar
Pertuzumab	62,1	60,1	Niet beschikbaar
Taxaan	99,6	99,6	Niet beschikbaar
Hormoontherapie	41,8	42,6	Niet beschikbaar
Andere systemische behandeling	99,6	99,6	Niet beschikbaar
Andere anti-HER2 therapie			
Anti-HER2 TKI	16,1	13,7	Niet beschikbaar
Andere anti-HER2 antilichaam of ADC	0,8	1,1	Niet beschikbaar

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

ADC, antilichaam-geneesmiddelconjugaat (antibody-drug conjugate); ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, Humane epidermale-groefactorreceptor-2; IHC, Immunohistochemie; ISH, In situ hybridisatie; mBC, gemetastaseerd borstkanker; SD, standaard deviatie; TKI, tyrosine-kinase inhibitor

a) HER2-status is in een centraal laboratorium geëvalueerd;

b) 'Rapid progressors' zijn patiënten met progressie op (neo)adjuvante therapie binnen 6 maanden of binnen 12 maanden als het schema pertuzumab bevatte. De therapielijns omvat geen endocriene therapie;

c) Alle patiënten ontvingen minstens 1 eerdere behandeling voor kanker. 1 patiënt was voorbehandeld met trastuzumab-emtansine en is foutief in de trastuzumab-deruxtecan arm geïnccludeerd.

De primaire uitkomstmaat in de DB03 studie is progressievrije overleving (PFS). Overall survival (OS) is meegenomen als secundaire uitkomstmaat.<sup>[4]</sup> Tabel 3 geeft de resultaten van deze uitkomstmaten weer.

**Tabel 3. Effectiviteit van trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine**

	<b>Trastuzumab-deruxtecan (n=261)</b>	<b>Trastuzumab-emtansine (n=263)</b>	<b>Hazard ratio (HR)</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Primaire uitkomstmaat<sup>[4]</sup></b>				
PFS, mediaan, in maanden (95% BI)	NR (18,5-NE)	6,8 (5,6-8,2)	0,28	<0,001

% PFS na 12 maanden (95% BI)	75,8 (69,8-80,7)	34,1 (27,7-40,5)	-	-
<b>Secundaire uitkomstmaat<sup>41</sup></b>				
OS, in maanden (95% BI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	0,55	0,007
% OS na 12 maanden (95% BI)	94,1 (90,3-96,4)	85,9 (80,9-89,7)	-	-

BI, betrouwbaarheidsinterval; HR, hazard ratio; NE, niet evalueerbaar; NR, niet bereikt; OS, algehele overleving (overall survival); PFS, progressievrije overleving (progression-free survival)

*Overige secundaire uitkomstmaten:*

Bijwerkingen werden gecodeerd volgens de Medical Dictionary for Regulatory Activities, versie 23.0, en werden geclassificeerd volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0.

Utiliteitsscores voor de gezondheidstoestanden (progressievrij en postprogressie) werden gemeten met de EuroQol-vragenlijst met vijf dimensies (EQ-5D-5L).

## 2.2

### Modelsettings

De registratiehouder heeft een partitioned survivalmodel met drie gezondheidstoestanden gebruikt: progressievrij, postprogressie en dood. Alle patiënten beginnen in de progressievrije gezondheidstoestand. Binnen elke modelcyclus kunnen patiënten progressievrij blijven, doorgaan naar de postprogressie gezondheidstoestand of overlijden. Zodra patiënten de postprogressie-gezondheidstoestand binnengaan, kunnen ze niet teruggaan naar de progressievrije gezondheidstoestand. Of ze blijven in de postprogressie gezondheidstoestand of ze overlijden. De gezondheidstoestand dood is absorberend. Dat betekent dat patiënten in deze gezondheidstoestand blijven vanaf het moment dat ze deze bereiken. De tijd in elke gezondheidstoestand en de duur van de behandeling wordt bepaald door het gebied onder de tijd tot discontinuatie/stoppen van de behandeling (TTD), PFS en OS curves.

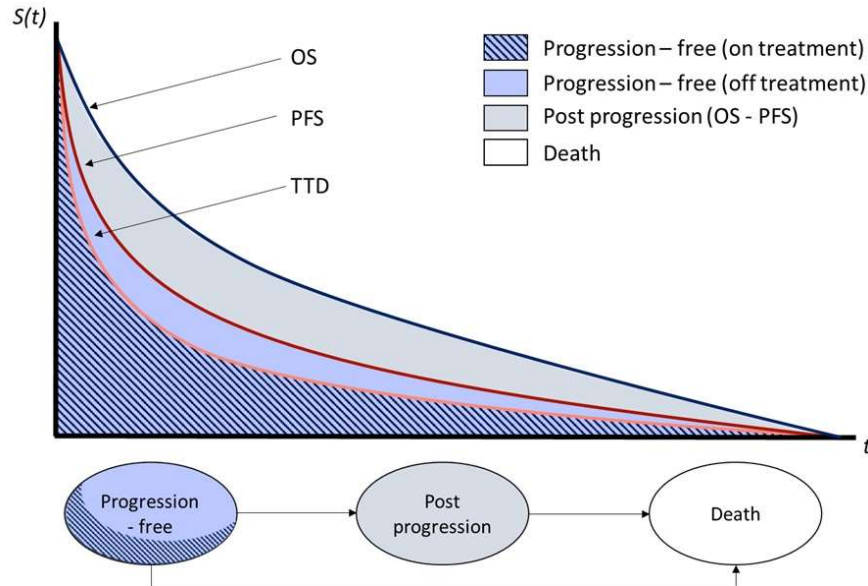
In tabel 4 staan de belangrijkste modelparameters. In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

**Tabel 4. Modelsettings**

Type model	Partitioned survival model
Gezondheidstoestanden	Progressie vrij, post progressie en dood
Cyclusduur	3 weken (21 dagen)
Cohortgrootte	1
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten beginnen in de progressie vrije gezondheidstoestand
Tijdshorizon	42 jaar
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kostenutiliteit (KUA)/ kosteneffectiviteit (KEA)

ZIN kan zich vinden in de gekozen modelsettings. .

**Figuur 1. Modelstructuur van het partitioned survival model**



OS, algehele overleving; PFS, progressievrije overleving; TTD, tijd tot discontinuatie van de behandeling

De registratiehouder heeft de modelstructuur laten valideren door Nederlandse gezondheidseconomen en een klinische expert. ZIN heeft een samenvattend document van deze validatie ingezien. ZIN acht de modelstructuur gerechtvaardigd in deze context.

## 2.3 Inputgegevens

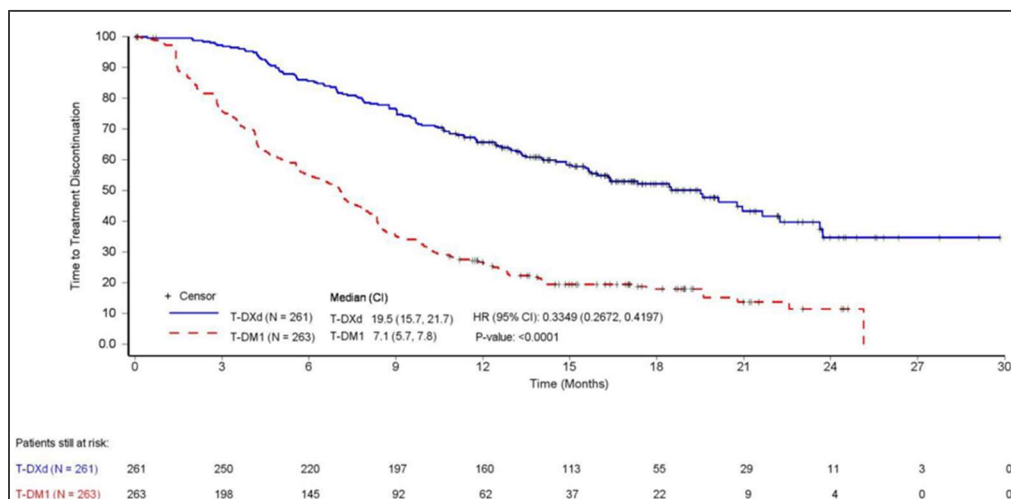
### 2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

De transitie van patiënten tussen de verschillende gezondheidstoestanden zijn (grotendeels) gebaseerd op gegevens van de DB03-studie.<sup>[4]</sup> De extrapolaties zijn grotendeels uitgevoerd volgens de benadering die wordt beschreven in het 'Technical Support Document for survival analysis', gepubliceerd door de NICE Decision Support Unit (DSU).<sup>[8]</sup> In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen: 1) toetsing van de proportional hazard assumptie om te besluiten of er aparte modellen voor de curves van beide behandelarmen moesten worden gefit en 2) statistische (AIC/BIC), klinische & visuele toetsing van verschillende parametrische survival modellen (Weibull, exponentieel, log normaal, log-logistisch, gamma, generalized gamma, Gompertz) op hun fit op de Kaplan Meier (KM) curves. De beste fit werd gekozen voor de base case analyse.

*Tijd tot discontinuatie/ stoppen met de behandeling (TTD)*

Figuur 2 toont de KM-data voor TTD.<sup>[4]</sup> De mediane TTD was 19,5 maanden (95% BI, 15,7-21,7) in de trastuzumab-deruxtecan-arm en 7,1 maanden (95% BI, 5,7-7,8) in de trastuzumab-emtansine-arm. De geschatte gemiddelde TTD (gebied onder de KM-curve) voor trastuzumab-emtansine was 9,2 maanden. Beide TTD KM-curves werden geëxtrapolerd. De curve van trastuzumab-emtansine was al volledig, maar de registratiehouder heeft deze curve toch geëxtrapolerd aangezien het aantal patiënten *at risk* laag is aan het einde van de TTD KM-curve.

**Figuur 2. Kaplan-Meier curves van de TTD van trastuzumab-deruxtecan versus trastuzumab-emtansine**



TTD, time to treatment discontinuation; HR, hazard rate; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; T-DM1, trastuzumab-emtansine

Volgens de registratiehouder gaat de aanname van proportionele hazards niet op voor TTD. Daarom werden individueel aangepaste modellen gebruikt voor TTD-modellering. Deze aanpak is bevestigd door Nederlandse gezondheidseconomen.

De *goodness of fit* van de individueel gefitte distributies voor trastuzumab-emtansine en trastuzumab-deruxtecan volgens de AIC en BIC is weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5. Goodness of fit van de DB03 TTD-data volgens AIC en BIC**

Distribution	Trastuzumab-deruxtecan		Trastuzumab-emtansine	
	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Exponential</b>	1084.75	1088.31	1409.80	1413.38
<b>Weibull</b>	1066.07	1073.20	1405.39	1412.53
<b>Gompertz</b>	1077.34	1084.47	1411.80	1418.94
<b>Log-Logistic</b>	1061.20	1068.33	1386.80	1393.95
<b>Log normal</b>	<b>1059.57</b>	<b>1066.70</b>	<b>1384.04</b>	<b>1391.19</b>
<b>Generalized gamma</b>	1061.39	1072.09	1386.01	1396.72
<b>Gamma</b>	1063.13	1070.26	1400.91	1408.05

AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; DB03, DESTINY-Breast03; TTD, tijd tot discontinuatie/ stoppen met de behandeling

Alle standaard parametrische functies (exponentieel, Weibull, Gompertz, log-logistisch, log normal, gegeneraliseerd gamma en gamma) zijn visueel geïnspecteerd door de registratiehouder. Ook heeft de registratiehouder de geobserveerde TTD van trastuzumab-emtansine vergeleken met de TTD van elke gefitte distributie (zie tabel 6). Uiteindelijk heeft de registratiehouder op basis van de statistische fit en klinische plausibiliteit ervoor gekozen om beide TTD-curves te extrapoleren met de log normale distributie. ZIN kan zich hier in vinden.

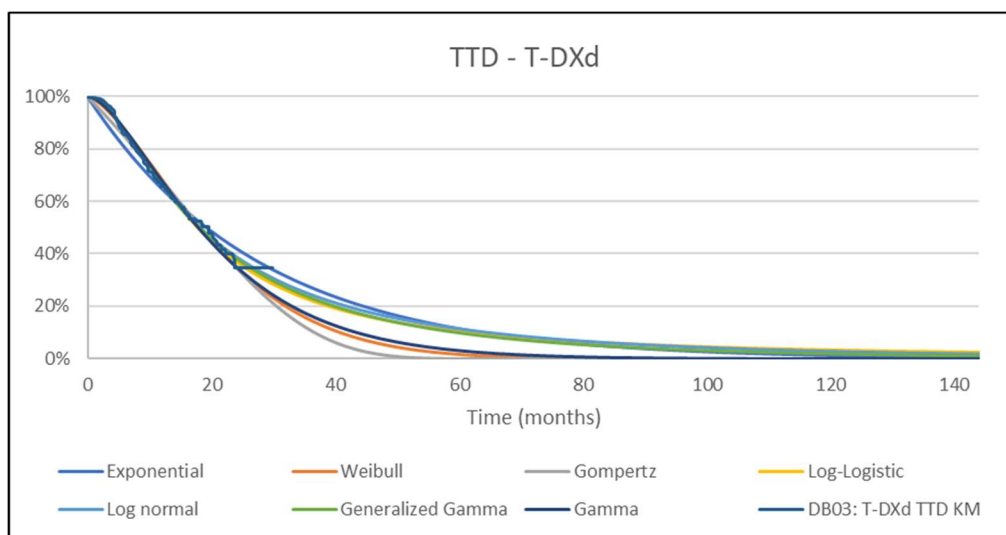
Alle andere verdelingen zijn getest in scenarioanalyses.

**Tabel 6. Gemiddelde TTD van de trastuzumab-emtansine extrapolation vergeleken met het geobserveerde gemiddelde TTD in DB03 voor trastuzumab-emtansine**

Distributie	Gemiddelde TTD
Geobserveerde gemiddelde TTD in DB03	9,2 maanden
Exponential	9,9 maanden
Weibull	9,4 maanden
Gompertz	9,7 maanden
Log-Logistic	12,3 maanden
Log normal	11,0 maanden
Generalized gamma	11,1 maanden
Gamma	9,4 maanden

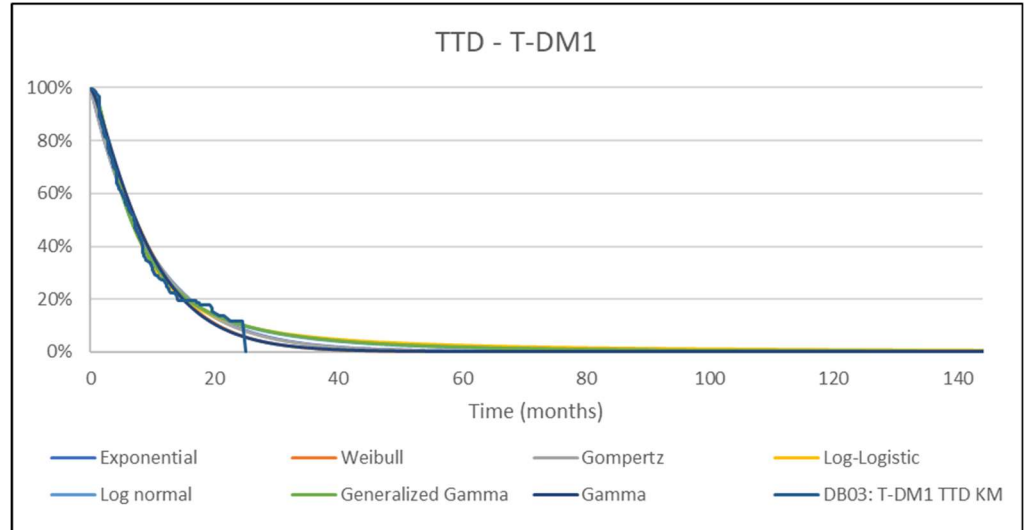
DB03, DESTINY-Breast03; PFS, progression-free survival; TTD, time-to-treatment discontinuation

**Figuur 3. Extrapolaties van trastuzumab-deruxtecan TTD individuele fit**



DB03, DESTINY-Breast03; KM, Kaplan-Meier; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; TTD, tijd tot discontinuatie/ stoppen met de behandeling

**Figuur 4. Extrapolaties van trastuzumab-emtansine TTD individuele fit**

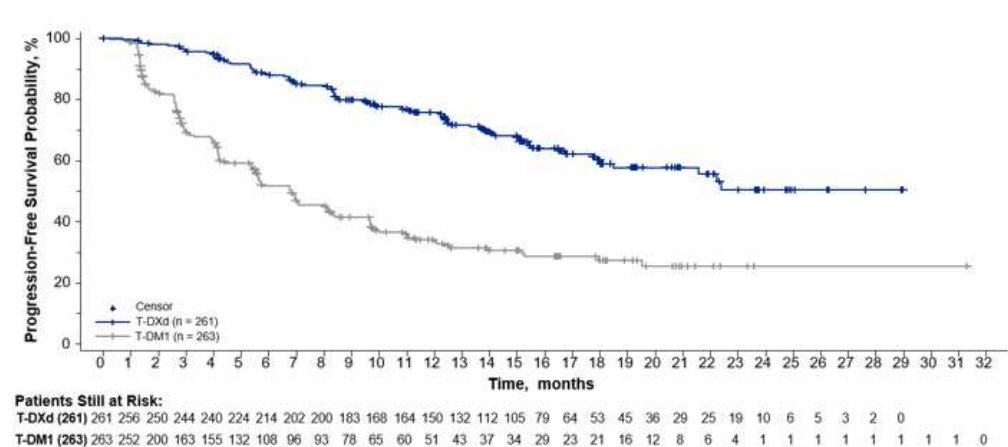


DB03, DESTINY-Breast03; KM, Kaplan-Meier; T-DM1, trastuzumab-emtansine; TTD, tijd tot discontinuatie/ stoppen met de behandeling

*Progressievrije overleving (PFS)*

In de DB03 studie is PFS gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de vroegste datum van ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook. De mediane PFS werd niet bereikt (NR) (95% BI, 18,5-NR) in de trastuzumab-deruxtecan arm en was 6,8 maanden (95% BI, 5,6-8,2) in de trastuzumab-emtansine arm. Dit resulteert in een hazard ratio (HR) van 0,28 (95% BI, 0,22-0,37,  $p < 0,001$ ) voor trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine. Zie Figuur 5 voor de KM curves voor de PFS van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine uit de DB03 studie.<sup>[4]</sup>

**Figuur 5. Kaplan-Meier curves van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine PFS**



PFS, progressievrije overleving; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan

Op basis van de log-cumulatieve hazardplot en de Schoenfeld-residuals, stelt de registratiehouder dat de aanname van proportionele hazards niet standhoudt voor PFS. Omdat de aanname van proportionele hazards voor PFS werd geschonden,

zijn de parametrische verdelingen individueel gefit op de KM-curves.

De *goodness of fit* van de individueel gefitte modellen volgens de AIC- en BIC-waarden zijn weergegeven in tabel 7.

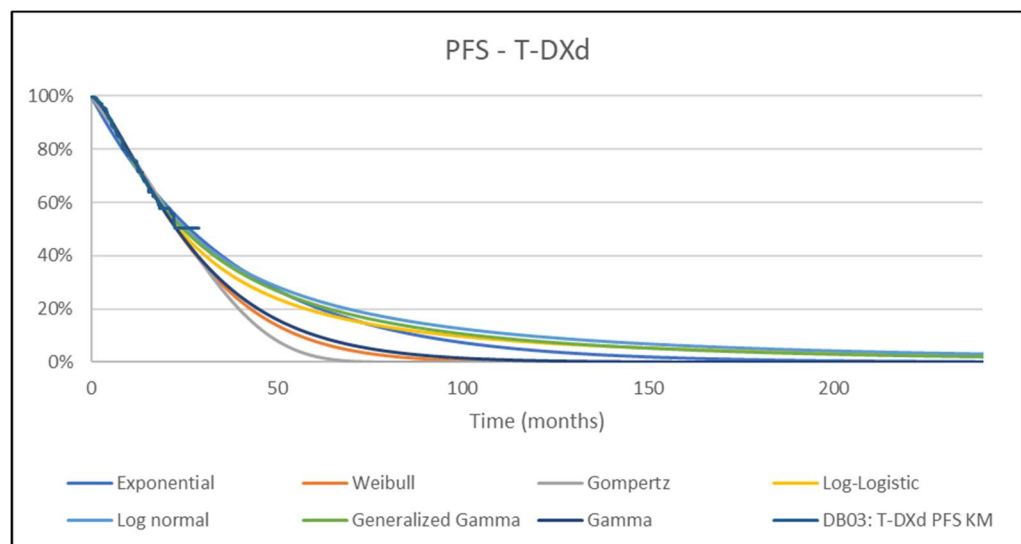
**Tabel 7. Goodness of fit van de DB03 PFS data middels AIC & BIC**

Distribution	Trastuzumab-deruxtecan		Trastuzumab-emtansine	
	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Exponential</b>	811,15	814,72	1091,10	1094,67
<b>Weibull</b>	804,18	811,31	1093,03	1100,17
<b>Gompertz</b>	809,64	816,77	1081,18	1088,33
<b>Log-Logistic</b>	802,00	809,13	1067,40	1074,54
<b>Log normal</b>	<b>800,83</b>	<b>807,96</b>	1058,42	1065,56
<b>Generalized gamma</b>	802,77	813,46	<b>1045,19</b>	<b>1055,91</b>
<b>Gamma</b>	811,15	814,72	1092,60	1099,74

AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

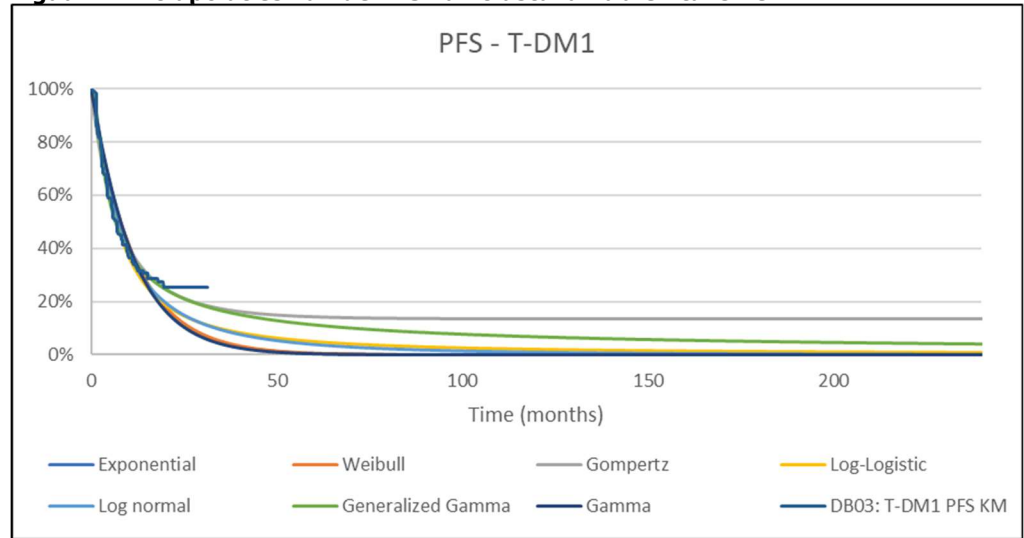
Op basis van de AIC- en BIC-waarden lijkt de generalized gamma distributie de best passende extrapolatie voor de PFS-gegevens van trastuzumab-emtansine. Voor trastuzumab-deruxtecan had de log normale verdeling de beste statistische fit. De distributies zijn weergegeven voor trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine in respectievelijk figuur 6 en figuur 7.

**Figuur 6. Extrapolaties van de PFS van trastuzumab-deruxtecan**



DB03, DESTINY-Breast03; KM, Kaplan-Meier; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan

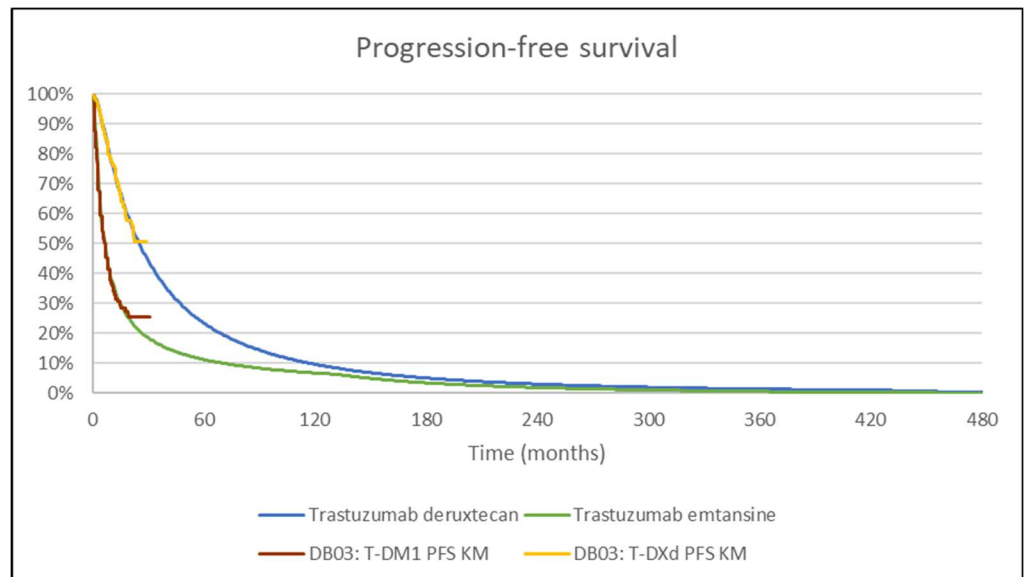
**Figuur 7. Extrapolaties van de PFS van trastuzumab-emtansine**



DB03, DESTINY-Breast03; KM, Kaplan-Meier; PFS, progression-free survival; T-DM1, trastuzumab-emtansine

Op basis van de statistische fit, visuele inspectie en klinische plausibiliteit heeft de registratiehouder gekozen voor de lognormal distributie en de generalized gamma distributie voor respectievelijk trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine. Hierbij heeft de registratiehouder gemodelleerd dat de twee geëxtrapolerde curves elkaar niet kunnen kruisen. Dit is in lijn met wat tijdens een adviesraad met klinische experts is besproken. ZIN is het eens met deze keuzes. De manier waarop de registratiehouder ervoor gezorgd heeft dat de curves elkaar niet kruisen heeft de registratiehouder niet toegelicht. Desalniettemin heeft ZIN dit toch kunnen valideren in het kosteneffectiviteitsmodel. Zie figuur 8 voor de extrapolaties van beide behandelingen. Alle andere verdelingen werden in scenarioanalyses meegenomen.

**Figuur 8. Base case PFS extrapolatie**



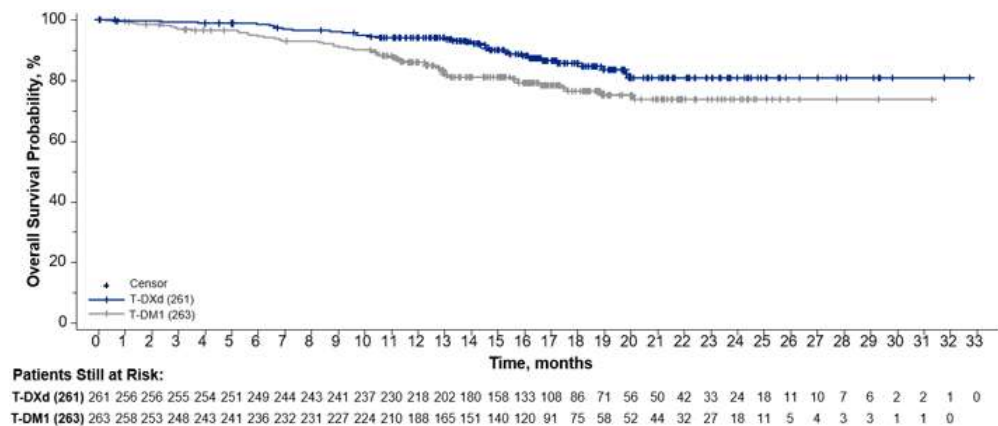
KM, Kaplan-Meier; PFS, progressievrije overleving; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan



### Overall survival (OS)

In de DB03 studie is OS gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden aan welke oorzaak dan ook. Als er geen overlijden was gemeld voor een deelnemer vóór de laatste gegevensverzameling voor OS-analyse, werd OS gecensord op de laatste contactdatum waarvan bekend was dat de deelnemer in leven was. OS-gegevens in de DB03 studie hebben een mediane follow-up voor trastuzumab-deruxtecan van 16,2 maanden en voor trastuzumab-emtansine van 15,3 maanden, waarbij de mediane OS niet wordt bereikt en als onvolledig wordt beschouwd. De gerapporteerde HR van de OS is 0,55 (95% BI: 0,36 tot 0,86,  $p = 0,007$ ). De KM curves van OS voor trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine uit de DB03 studie zijn vermeld in Figuur 9.

**Figuur 9. Kaplan-Meier curves van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine - OS**



OS, algehele overleving; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan

De registratiehouder stelt dat de aanname van proportionele hazards voor OS standhoudt op basis van de log-cumulatieve hazardplot en de Schoenfeld-residuals. Daarom zijn zeven parametrische verdelingen gezamenlijk gefit op de trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine OS data. De registratiehouder geeft aan dat de gemiddelde OS die op basis daarvan werd voorspeld, substantieel verschilde per gekozen distributie. Dit kan verklaard worden door de incomplete OS data van de DB03 studie. Op verzoek van ZIN heeft de registratiehouder de uitkomsten van de verschillende OS-extrapolaties aangeleverd. In scenarioanalyses zijn deze uitkomsten weergegeven. ZIN merkt op dat de variatie in de uitkomsten niet extremer lijkt te zijn dan in andere situaties.

Wegens bovenstaande argumenten koos de registratiehouder ervoor om de OS van patiënten in de DB03 studie te schatten met behulp van Kaplan Meier (KM) data uit de DB03 studie gecombineerd met overlevingsextrapolaties op externe data van trastuzumab-emtansine (de KM + tail methode).<sup>[9, 10]</sup> Deze methode houdt in dat voor de eerste 20 maanden van de OS extrapolatie gebruik gemaakt wordt van de DB03 KM data voor zowel trastuzumab-emtansine als trastuzumab-deruxtecan. Vanaf 20 maanden vlakken de KM curves af tot een plateau en wordt het aantal patiënten "at risk" in de KM data lager waardoor de onzekerheid over de data toeneemt. Dit plateau wordt niet klinisch plausibel geacht en is waarschijnlijk gerelateerd aan de beperkte follow-up van de DB03 studie en immaturiteit van de OS data. Daarom wordt de OS vanaf 20 maanden gemodelleerd op basis van de

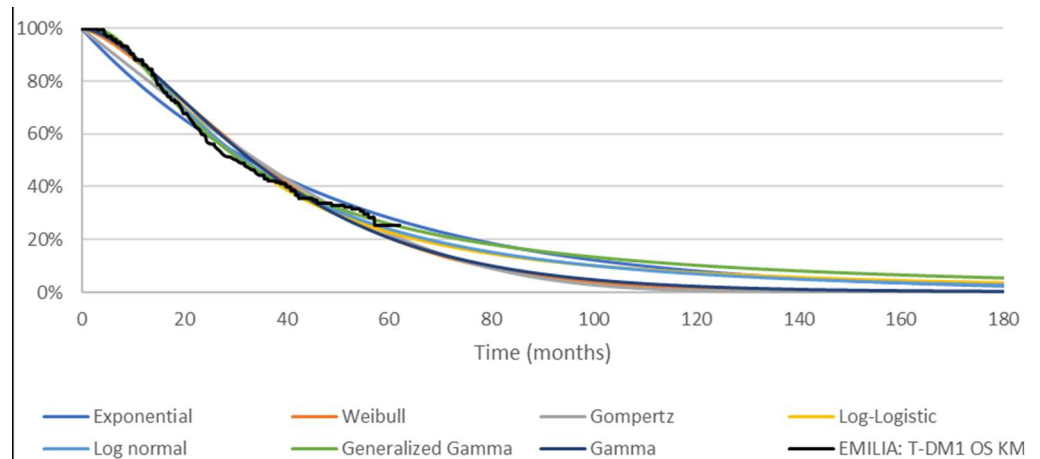
trastuzumab-emtansine arm uit de EMILIA studie.<sup>[10]</sup> De EMILIA studie is een fase 3-onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van trastuzumab-emtansine zijn beoordeeld. EMILIA vergeleek trastuzumab-emtansine versus lapatinib plus capecitabine bij patiënten met HER2-positieve gevorderde borstkanker die eerder waren behandeld met trastuzumab en een taxaan. De primaire eindpunten waren PFS, OS en veiligheid.

De registratiehouder verwijst ter onderbouwing van de KM + tail-methode naar Gong en Fang (2012)<sup>[9]</sup>, Tremblay et al. (2015)<sup>[11]</sup>, en de NICE TA423<sup>[12]</sup>.

- In Gong en Fang (2012) worden standaard parametrische modellen gefit op KM data van een hypothetische studie om de langetermijnoverleving te schatten voor de periode waarvoor geen KM data beschikbaar is.<sup>[9]</sup> Gong en Fang maken een gecombineerde overlevingscurve op basis van KM data en de extrapolaties op de KM data. Voor de eerste paar maanden worden de KM data gebruikt; tot aan het punt waar er niet langer genoeg patiënten at risk zijn om een goede schatting van OS te maken. Hierna wordt een staart ('tail') toegevoegd aan de KM data om de OS te schatten vanaf het punt waar geen beschikbare KM data is. Deze staart is gebaseerd op de parametrische modellen die gefit zijn op de KM data.
- In Tremblay et al. (2015) werden verschillende standaard parametrische modellen gefit op KM data van een case studie om zo de overleving van deze studie te extrapoleren.<sup>[11]</sup> Hierna werden de log-cumulatieve hazards van elk standaard parametrisch model vergeleken met de log-cumulatieve hazards van de KM data. In de volgende stap creëerden Tremblay et al. een gecombineerde (KM + tail) overlevingscurve door gebruik te maken van de KM data tot het einde van de studie en hierna de staart (tail) te modelleren op basis van het parametrisch model met de meest vergelijkbare hazards ten opzichte van de KM data.
- In TA423 van NICE werd in een sensitiviteitsanalyse een staart op de KM data gefit om overleving te extrapoleren.<sup>[12]</sup> De methodologie wordt niet in detail beschreven in TA423, omdat in plaats daarvan gerefereerd wordt aan de studie van Tremblay et al.

Om de OS voor trastuzumab-emtansine na 20 maanden te schatten, werden standaard parametrische modellen gefit op de OS-data van trastuzumab-emtansine uit EMILIA studie. De geschatte sterfttekansen op basis van de EMILIA data werden toegepast op het aantal patiënten dat na 20 maanden nog in leven was in de DB03 KM data van de trastuzumab-emtansine arm. Zie figuur 10 voor de parametrische distributies die zijn gefit op de EMILIA studie data.

**Figuur 10. Parametrische distributies gefit op de trastuzumab-emtansine OS data uit de EMILIA studie**



KM, Kaplan Meier; OS, overall survival; T-DM1, trastuzumab-emtansine

Voor trastuzumab-deruxtecan werd de OS-curve na 20 maanden berekend door de HR van DB03 (0,55 [95% BI: 0,36-0,86]) toe te passen op de geëxtrapoleerde OS van de trastuzumab-emtansine-arm. ZIN heeft de registratiehouder verzocht deze HR op te laten lopen naar 1 omdat een constante HR te optimistisch wordt geacht. In reactie daarop heeft de registratiehouder op basis van gegevens uit de CLEOPATRA studie en EMILIA studie aangenomen dat de HR met 10% toeneemt over de tijd.<sup>[13-15, 10, 16]</sup> In de CLEOPATRA studie was de HR van de OS na een periode van 100 maanden 7,8% hoger dan de HR van de eerste interim analyse.<sup>[13-15]</sup> In de EMILIA studie was de HR van de OS 11,3% hoger in eindresultaten ten opzichte van de interim analyse.<sup>[10, 16]</sup> In tabel 8 zijn de HR's van de OS van de CLEOPATRA studie en de EMILIA studie weergegeven. De registratiehouder neemt aan dat de HR van de OS van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine een vergelijkbare stijging laat zien: +10% (HR van 0,55 naar 0,61) in de periode 20 maanden t/m 48 maanden.

De registratiehouder heeft met betrekking tot deze HR en de toename daarvan over de tijd de volgende scenarioanalyses aangeleverd:

- een toename van 7,8% in de periode van 20 maanden t/m 100 maanden, waarna de HR constant blijft
- een toename van de HR van 20% over de periode 20 maanden t/m 48 maanden, waarna de HR constant blijft
- een constante HR over de tijd
- Een toename van 10% van 20 maanden t/m 48 maanden welke vervolgens lineair doorloopt totdat de HR een waarde van 1,0 bereikt
- Een toename van 20% van 20 maanden t/m 48 maanden welke vervolgens lineair doorloopt totdat de HR een waarde van 1,0 bereikt

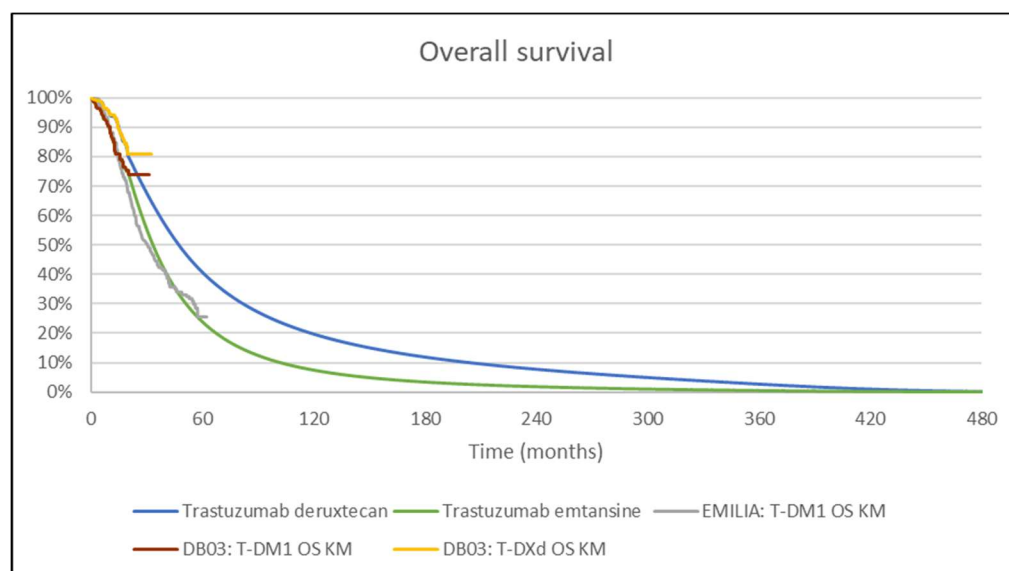
In figuur 11 is de extrapolatie van de OS van de base case weergegeven. Na 10 jaar is nog 20% van de trastuzumab-deruxtecan arm in leven. Na 20 jaar is nog 8% in leven. Na ongeveer 35 jaar lijkt de survival curve de 0% te bereiken. In de trastuzumab-emtansine arm bereikte de curve de 0% na ongeveer 25 jaar. ZIN blijft van mening dat het verschil in overleving tussen de twee behandelingen in de base case erg groot en optimistisch is.

**Tabel 8. OS HR in eerdere studies voor HER2-positieve metastatic breast cancer patiënten**

Analysis	CLEOPATRA <sup>[13-15]</sup>	EMILIA <sup>[10, 16]</sup>
Eerste interim analyse	0,64 (BI: 0,47-0,88)	0,62 (BI 0,48-0,81)
Bevestigende analyse	0,66 (BI 0,52-0,84)	0,68 (BI 0,55-0,85)
Definitieve OS analyse, niet gecorrigeerd voor cross-over	0,69 (BI 0,58-0,82)	0,75 (BI 0,65-0,88)
Definitieve OS analyse, gecorrigeerd voor cross-over	NR	0,69 (BI 0,59-0,82)

BI, betrouwbaarheidsinterval (95%); OS, algehele overleving; NR, niet gerapporteerd

**Figuur 11. Base case OS extrapolatie - Log-logistische distributie - KM + tail methode)**



KM, Kaplan-Meier; OS, algehele overleving; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan

### Bijwerkingen

In het model zijn verschillende bijwerkingen opgenomen om rekening te houden met de potentiële kosten en verlies van kwaliteit van leven door het ervaren van bijwerkingen tijdens de behandeling. Het opnamecriterium was een behandeling gerelateerde bijwerking van graad 3 of hoger die bij >5% van de patiënten in een behandelingsarm voorkwam. De registratiehouder geeft aan dat afname van de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) en interstitiële longziekte (ILD) van speciaal belang werden geacht in de DB03 studie en daarom ook in het model zijn opgenomen; ongeacht de incidentie of ernst van deze bijwerkingen. Klinische experts adviseerden om graad 2 ILD/pneumonie op te nemen in een scenarioanalyse, aangezien in de klinische praktijk is waargenomen dat patiënten al symptomen beginnen te ervaren bij graad 2. De incidentiecijfers van bijwerkingen uit de DB03 studie zijn weergegeven in tabel 9.

**Tabel 9. Ongunstige effecten die in het kosteneffectiviteitsmodel zijn geïncorporeerd**

	<b>Trastuzumab-deruxtecan (n=257)</b>	<b>Trastuzumab-emtansine (n=261)</b>
<b>Graad ≥3 ongunstige effecten, n (%)</b>		
Neutropenie	49 (19,1)	8 (3,1)
Anemie	15 (5,8)	11 (4,2)
Leukopenie	17 (6,6)	1 (0,4)
Trombocytopenie	18 (7,0)	65 (24,9)
Misselijkheid	17 (6,6)	1 (0,4)
Vermoeidheid	13 (5,1)	2 (0,8)
AST verhoogd	2 (0,8)	13 (5,0)
ILD/pneumonitis	2 (0,8)	0 (0,0)
<b>Ongunstige effecten van alle graden, n(%)</b>		
LVEF verlaging	7 (2,7)	1 (0,4)
<b>Scenario analyse, graad 2-4, n(%)</b>		
ILD/pneumonitis	20 (7,8)	1 (0,4)

AST, aspartaat aminotransferase; ILD, interstitiële longziekte; LVEF, linkerventrikel ejectionfractie

### 2.3.2

#### *Utiliteiten*

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de DB03 studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. Deze vragenlijsten zijn afgenomen op dag 1 van cyclus 1, dag 1 van cyclus 2, dag 1 van cyclus 3 en daarna om de 2 cycli (cycli 5, 7, 9 enzovoorts). Ook werden de vragenlijsten afgenomen bij afronding of stopzetting van de behandeling, op dag 49 na de laatste toediening of voor de start van een nieuwe behandeling (welke van deze twee data het eerst voorviel) en elke 3 maanden na dag 40 tot aan overlijden, bij intrekking van toestemming, bij het verliezen van een patiënt voor follow-up, of bij het sluiten van de studie.

Als eerste zijn de utiliteiten aangepast aan de hand van het Nederlandse tarief, zoals bepaald in Versteegh et al.<sup>[17]</sup>. Vervolgens zijn door middel van 'Generalized Estimating Equations' (GEE) (met een onafhankelijke correlatie structuur met gebruik van een 'robust sandwich variance estimator') de definitieve utiliteiten bepaald. Alle beschikbare EQ-5D-5L utiliteitscores van alle beschikbare tijdstippen waarop kwaliteit van leven is gemeten in de DESTINY-Breast03 studie, inclusief de baseline scores, zijn in de GEE regressie geïncorporeerd als afhankelijke variabele (dependent variable). De status van een patiënt (progressievrij versus postprogressie) op het moment van afname van de kwaliteit van leven vragenlijsten en de behandelarm werden stapsgewijs in de regressie geïncorporeerd als onafhankelijke variabelen (independent variables). Het model met de laagste 'quasi-likelihood under the independence model criterion' (QIC) (een vergelijkbare score als de AIC score voor parametrische modellen), is geselecteerd als het model met de beste fit. De gemiddelde utiliteit en het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval voor de progressievrije- en postprogressie gezondheidstoestanden werden van het model afgeleid op basis van 'least square means'. In tabel B4 in de bijlage zijn de regressiecoëfficiënten van twee modellen weergegeven. In model 1 is alleen progressiestatus als onafhankelijke variabele

toegevoegd; in model 2 zijn progressiestatus en behandelarm als onafhankelijke variabelen toegevoegd. Model 1 heeft uiteindelijk de voorkeur gekregen van de fabrikant. Aangezien er geen significant verschil in utiliteiten is waargenomen voor trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine, wordt in het model gebruik gemaakt van de utiliteiten van de gehele patiënten populatie voor beide armen.

Volgens de registratiehouder zijn voor de utiliteiten in de postprogressie gezondheidstoestand een beperkte hoeveelheid data verzameld, omdat een groot deel van de patiëntenpopulatie (vooral in de trastuzumab-deruxtecan-arm) nog geen ziekteprogressie had vertoond op het laatste moment van gegevensverzameling. Daarom is de utiliteit voor postprogressie berekend door DB03-baseline karakteristieken te verwerken in het algoritme van Lloyd et al.<sup>[18]</sup> In een scenario is de utiliteit van postprogressie wel gebaseerd op de DB03 data. In een tweede scenario waren zowel de progressievrije als de postprogressie utiliteiten gebaseerd op Lloyd et al.<sup>[18]</sup> In tabel 10 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze in het model zijn verwerkt.

**Tabel 10. Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.**

	<b>Utiliteit trastuzumab-deruxtecan</b>	<b>Utiliteit trastuzumab-emtansine</b>
<b>Base case analyse (DB03)</b>		
Progressievrij	0,8487	0,8387
Post-progressie	0,5403	0,5403
<b>Scenario 1 (DB03 (PF) + DB03(PP))</b>		
Progressievrij	0,8387	0,8387
Post-progressie	0,7931	0,7931
<b>Scenario 2 (Lloyd)</b>		
Progressievrij	0,7875	0,7875
Post-progressie	0,5403	0,5403

DB03 utiliteitsanalyses: Generalized Estimating Equations (GEE) regressies EQ-5D-5L Nederlandse utiliteitswaarden

Vervolgens heeft de registratiehouder de utiliteiten leeftijdsspecifiek gemaakt op basis van de studie van Versteegh et al.<sup>[17]</sup> De betreffende studie laat utiliteiten naar leeftijdsgroepen zien; voor alle leeftijdsgroepen samen worden de waardes uitgesplitst naar geslacht. Op basis van deze gegevens heeft de registratiehouder de utiliteiten van de leeftijdscategorieën gecorrigeerd voor vrouwen (door de gemiddelde utiliteit van vrouwen in de Nederlandse populatie te delen door de gemiddelde utiliteit van de gehele Nederlandse populatie: 0.858/0.869). Hetzelfde is gedaan om de utiliteiten van mannen per leeftijdsgroep te berekenen (correctiefactor: 1.01 (0.881/0.869)). Om de utiliteiten van 0.8387 voor de progressievrije gezondheidstoestand en 0.5403 voor de postprogressie gezondheidstoestand leeftijdsspecifiek te maken, zijn deze vermenigvuldigd met een correctiefactor die rekening houdt met de geobserveerde Nederlandse utiliteiten per leeftijdsgroep. In een scenarioanalyse zijn de utiliteiten van de populatie van het Verenigd Koninkrijk op basis van Szende et al. toegepast.<sup>[19]</sup>

ZIN kan zich vinden in bovenstaande methode voor het bepalen van de utiliteiten voor het model.

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast (zie tabel 11). Gegevens hierover komen uit verschillende aannames door de registratiehouder en eerdere pakketadviezen. Om rekening te houden met de impact van bijwerkingen op de kwaliteit van leven van patiënten, werden disutiliteiten aan het begin van de eerste cyclus toegepast als een eenmalige verlaging. Aangenomen werd dat de duur van de verlaging van de utiliteiten één cyclus bedraagt. De registratiehouder geeft aan dat bijwerkingen meestal korter dan 4 weken duren en dat dit dus een conservatieve aanpak is.

**Tabel 7. Overzicht van de in het model gebruikte disutiliteiten per bijwerking.**

Bijwerking	Disutiliteit	Bron	Duur	Bron
Neutropenie	-0,0007	ZIN pakketadvies trastuzumab- emtansine <sup>[3]</sup>	1 cyclus	Aanname
Anemie	-0,0030	ZIN pakketadvies trastuzumab- emtansine <sup>[3]</sup>	1 cyclus	Aanname
Leukopenie	-0,0007	Aanname: gelijk aan neutropenie	1 cyclus	Aanname
Trombocytopenie	-0,0007	Aanname: gelijk aan neutropenie	1 cyclus	Aanname
Misselijkheid	-0,0800	ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup>	1 cyclus	Aanname
Vermoeidheid	-0,0900	ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup>	1 cyclus	Aanname
AST toename	-0,0510	ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup>	1 cyclus	Aanname
ILD	-0,0900	ZIN pakketadvies nivolumab <sup>[21]</sup>	1 cyclus	Aanname
LVEF verlaging	-0,0590	Sandhu et al. <sup>[22]</sup>	1 cyclus	Aanname

AST, aspartaat aminotransferase; ILD, interstitiële longziekte; LVEF, linker ventrikel ejectie fractie

### 2.3.3

#### *Kosten*

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

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2021.

#### *Kosten binnen de gezondheidszorg*

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

De registratiehouder heeft de volgende kosten binnen de gezondheidszorg gemodelleerd: medicatiekosten (acquisitie), administratiekosten (toediening), kosten van ziektemanagement, kosten van bijwerkingen, 'end-of-life' kosten, en vervolghandelingkosten. Eveneens zijn indirecte medische kosten meegenomen in het model.

#### Medicatiekosten

De medicatiekosten heeft de registratiehouder berekend op basis van beschikbare formuleringen; verpakkingsgrootten, eenheidskosten en prijs per mg voor elke (combinatie van) behandeling in het model. De doseringsinformatie is afkomstig uit de SmPC's<sup>[1]</sup> van de betreffende geneesmiddelen. De apotheekinkooprijzen (AIPs) zijn afkomstig uit de Z-index.<sup>[23]</sup> In de base case wordt uitgegaan van verspilling (0% vial-sharing) voor intraveneuze behandelingen. In een scenario is de registratiehouder uitgegaan van geen verspilling (100% vial-sharing) De medicatiekosten voor beide behandelarmen staan in tabel 12.

**Tabel 8. Medicatiekosten**

Medicatie	Tablet dosis/ flacon concentratie	Grootte van verpakking	Kosten per verpakking	Bron
Trastuzumab- deruxtecan	100 mg	1	€1.800,00	AstraZeneca NL and Daiichi Sankyo
Trastuzumab- emtansine	100 mg	1	€1.671,21	Z-index <sup>[23]</sup>
	160 mg	1	€2.736,31	

kg, kilogram; mg; milligram

De aanbevolen dosis voor trastuzumab-deruxtecan is 5,4 mg/kg elke 21 dagen.<sup>[1, 4]</sup> De aanbevolen dosis voor trastuzumab-emtansine is 3,6 mg/kg elke 21 dagen.<sup>[1, 4]</sup> De relatieve dosisintensiteit (RDI) was volgens de registratiehouder 92,1% voor trastuzumab-deruxtecan en 95,5% voor trastuzumab-emtansine. Per modelcyclus kost trastuzumab-deruxtecan € 7,200.00 en trastuzumab-emtansine € 4,407.52.

#### Toedieningskosten

Voor de kosten van intraveneuze toediening heeft de registratiehouder aangenomen dat intraveneuze toediening altijd in het ziekenhuis plaatsvindt. De kosten van de intraveneuze toediening is dan ook gebaseerd op de kosten van één dagbehandeling bij een academisch en/of perifeer ziekenhuis.<sup>[20]</sup> Deze kosten staan in tabel 13 genoemd.

**Tabel 9. Toedieningskosten**

Toediening	Toelichting	Kosten per toediening	Bron
Oraal	Geen toedieningskosten	€0,00	ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup>
Intraveneus/Subcutaan	-	€240,67	ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup>

#### Kosten van vervolghandelingen

In het model worden ook kosten van vervolghandelingen meegenomen. Hierbij is aangenomen dat patiënten de volgende behandelingen krijgen (in de derde en vierde lijn):

- Trastuzumab + chemotherapie of trastuzumab + endocriene therapie wanneer patiënten trastuzumab-emtansine in de tweede lijn hebben



gehad.

- Trastuzumab-emtansine of trastuzumab + chemotherapie of trastuzumab + endocriene therapie of trastuzumab + capecitabine + tucatinib wanneer patiënten trastuzumab-deruxtecan in de tweede lijn hebben gehad. Klinische experts gaven dat zij het lastig vonden om in te schatten wat de verdelingen van de middelen in de derde lijn en vierde lijn zal zijn wanneer trastuzumab-deruxtecan beschikbaar komt. Om deze reden zijn er meerdere scenario's toegepast.

Volgens klinische experts zijn de kosten van chemotherapie en endocriene therapie vergelijkbaar. Om deze reden heeft de registratiehouder ervoor gekozen om voor de kosten van trastuzumab + chemotherapie en trastuzumab + endocriene therapie de kosten van trastuzumab + capecitabine aan te houden.

In tabel 14 zijn de verdelingen van de verschillende vervolgbehandelingen weergegeven.

**Tabel 14. Verdelingen van vervolgbehandelingen**

	Derde lijn		Vierde lijn	
	Trastuzumab-deruxtecan	Trastuzumab-emtansine	Trastuzumab-deruxtecan	Trastuzumab-emtansine
<b>Base case: tucatinib vergoed / 50% krijgt trastuzumab-emtansine na trastuzumab-deruxtecan en tucatinib</b>				
Trastuzumab-emtansine	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%
Trastuzumab + capecitabine	20,0%	20,0%	50,0%	100,0%
Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	80,0%	80,0%	0,0%	0,0%
<b>Scenario 1: tucatinib niet vergoed / 30% krijgt trastuzumab-emtansine na trastuzumab-deruxtecan</b>				
Trastuzumab-emtansine	30,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trastuzumab + capecitabine	70,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Scenario 2: tucatinib niet vergoed / 50% krijgt trastuzumab-emtansine na trastuzumab-deruxtecan</b>				
Trastuzumab-emtansine	50%	0%	0%	0%
Trastuzumab + capecitabine	50%	100%	100%	100%
<b>Scenario 2: tucatinib niet vergoed / 70% krijgt trastuzumab-emtansine na trastuzumab-deruxtecan</b>				
Trastuzumab-emtansine	70,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trastuzumab + capecitabine	30,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Tucatinib + trastuzumab +	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

capecitabine				
<b>Scenario 3: tucatinib vergoed / 50% krijgt trastuzumab-emtansine na trastuzumab-deruxtecan en tucatinib</b>				
Trastuzumab-emtansine	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%
Trastuzumab + capecitabine	20,0%	20,0%	50,0%	100,0%
Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	80,0%	80,0%	0,0%	0,0%
<b>Scenario 4: tucatinib vergoed / 30% krijgt trastuzumab-emtansine na trastuzumab-deruxtecan en tucatinib</b>				
Trastuzumab-emtansine	0,0%	0,0%	30,0%	0,0%
Trastuzumab + capecitabine	20,0%	20,0%	70,0%	100,0%
Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	80,0%	80,0%	0,0%	0,0%
<b>Scenario 5: tucatinib vergoed / 70% krijgt trastuzumab-emtansine na trastuzumab-deruxtecan en tucatinib</b>				
Trastuzumab-emtansine	0,0%	0,0%	70,0%	0,0%
Trastuzumab + capecitabine	20,0%	20,0%	30,0%	100,0%
Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	80,0%	80,0%	0,0%	0,0%

In tabel 15 is een overzicht van de kosten van de vervolgbehandelingen weergegeven. Er wordt in de berekening aangenomen dat er verspilling is van de overgebleven substantie in flacons (0% vial-sharing). De doseringen zijn gebaseerd op de EPAR van de betreffende middelen.<sup>[24-27]</sup> De AIPs zijn gebaseerd op de Z-index.<sup>[23]</sup> Bovenop de kosten die zijn weergegeven in de tabel, rekent de registratie €240,15 per intraveneuze toediening.

Voor trastuzumab-emtansine in de derde en vierde lijn is een behandelduur van 7,1 maanden aangenomen.<sup>[20]</sup> Voor trastuzumab + capecitabine is een behandelduur van 6,1 maanden aangenomen en voor trastuzumab + capecitabine + tucatinib een behandelduur van 9,3 maanden.<sup>[20, 28]</sup>

**Tabel 10. Doseringen en kosten van vervolghandelingen**

	Geneesmiddel	Dosering per toediening	Mg per toediening	Toedienings-frequentie	RDI	Beschikbare doseringen	AIP	Kosten per cyclus	Behandelduur
Trastuzumab- emtansine	Trastuzumab- emtansine	3,6 mg/kg (IV)	259 mg	1x elke 3 weken	95,5%	100 mg	€1.671,21	€4.407,52	7,1 maanden
		3,6 mg/kg (IV)	259 mg		95,9%	160 mg	€2.736,31		
Trastuzumab + capecitabine	Trastuzumab	6 mg/kg (IV)	432 mg	1x elke 3 weken	79,0%	150 mg	€397,83	€2.556,11	6,1 maanden
	Trastuzumab	6 mg/kg (IV)	432 mg		79,0%	420 mg	€1.098,14		
	Trastuzumab	600 mg (SC)	600 mg		79,0%	600 mg	€1.322,77		
	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> (oraal)	50.712 mg	Tweemaal daags voor 14 dagen	79,0%	150 mg	€27,04 (60 stuks)		
Trastuzumab + capecitabine + tucatinib	Tucatinib	300 mg (oraal)	12.600 mg	Tweemaal daags	88,5%	150 mg	€6.078,95 (84 stuks)	€7.935,98	9,3 maanden
	Trastuzumab	6 mg/kg (IV)	432 mg	1x elke 3 weken	73,9%	150 mg	€397,83		
	Trastuzumab	6 mg/kg (IV)	432 mg		73,9%	420 mg	€1.098,14		
	Trastuzumab	600 mg (SC)	600 mg		73,9%	600 mg	€1.322,77		
	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> (oraal)	50.712 mg		Tweemaal daags voor 14 dagen	73,9%	150 mg		

IV: intraveneus, SC: subcutaan, RDI: relatieve dosis intensiteit, AIP: apotheekinkoopprijs

### Kosten van bijwerkingen

Kosten van bijwerkingen zijn in het model als eenmalige kosten meegenomen. Het aandeel patiënten, dat een bijwerking ondervond, is vermenigvuldigd met de kosten per bijwerking. De kosten voor bijwerkingen en bijbehorende bronnen staan in tabel 16 weergegeven.

**Tabel 11. Kosten van bijwerkingen**

Bijwerkingen	Kosten	Bron
Neutropenia	€1.437,89	Bouwmans et al. <sup>[29]</sup>
Anemia	€2.016,30	Bouwmans et al. <sup>[29]</sup>
Leukopenia	€2.061,37	Yardley et al. <sup>[30]</sup>
Thrombocytopenia	€3.789,22	Bouwmans et al. <sup>[29]</sup>
Nausea	€87,17	Expert input <sup>[31]</sup> ; De kostenhandleiding <sup>[32]</sup>
Fatigue	€135,78	Abiraterone rapport <sup>[33]</sup>
Increased AST	€340,35	Campone et al. <sup>[34]</sup>
Interstitial lung disease (ILD)	€4,635,72	Rozenbaum et al. <sup>[35]</sup>
Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease	€1,305,84	Volksgezondheidszorg.info <sup>[36]</sup>

AST, aspartaat aminotransferase

### Kosten van ziektemanagement

De kosten van ziektemanagement zijn gebaseerd op het zorggebruik zoals volgt uit de (pragmatische) literatuurstudie uitgevoerd door de registratiehouder. De eenheidskosten en zorggebruik zijn door Nederlandse gezondheidseconomen geschikt geacht voor de Nederlandse praktijk. Tabel 17 vermeldt de kosten van ziektemanagement zoals de registratiehouder deze in het model opgenomen heeft.

**Tabel 12. Kosten van ziektemanagement**

Gezondheidstoestand	Type	Kosten	Frequentie per cyclus (% of patients)	Bron
Progressievrij	Oncologisch onderzoek	€100,76	0,50 (100%)	Hakkaart-van Roijen et al. <sup>[32]</sup> ; ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup> ; Expert input <sup>[31]</sup> : 1 onderzoek per 6 weken
	LVEF onderzoek: MUGA scan	€309,20	0,25 (100%)	NZa tarieven <sup>[37]</sup> ; ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup> ; Expert input <sup>[31]</sup> : 1 onderzoek per 12 weken
	CT scan	€142,83	0,25 (100%)	Hakkaart-van Roijen et al. <sup>[32]</sup> ; ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup> ; Expert input <sup>[31]</sup> : 1 onderzoek per 12 weken
Postprogressie	Oncologisch onderzoek	€100,76	0,50 (100%)	Hakkaart-van Roijen et al. <sup>[32]</sup> ; ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup> ; Expert input <sup>[31]</sup> : 1 onderzoek per 6 weken

Gezondheidstoestand	Type	Kosten	Frequentie per cyclus (% of patients)	Bron
	LVEF assessment: MUGA scan	€309,20	0,25 (100%)	NZa tarieven <sup>[37]</sup> ; ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup> ; Expert input <sup>[31]</sup> ; 1 onderzoek per 12 weken
	CT scan	€142,83	0,25 (100%)	Hakkaart-van Roijen et al. <sup>[32]</sup> ; ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup> ; Expert input <sup>[31]</sup> ; 1 onderzoek per 12 weken

CT, geautomatiseerde tomografie; LVEF, linker ventrikel ejectie fractie; MUGA, type hartfunctieonderzoek; NZa, Nederlandse Zorgautoriteit; ZIN, Zorginstituut Nederland

#### *End of life kosten*

De *end-of-life* kosten in het model zijn ontleend aan een studie van Frederix et al.<sup>[38]</sup>, waarin de maandelijkse kosten van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker patiënten in Nederland zijn onderzocht. Zij beschreven dat in de laatste maand van het leven de totale kosten bestonden uit: 69,5% ziekenhuisopnames, 13,1% therapiekosten, 4,7% bezoeken aan zorgverleners, en 6,5% radiotherapiekosten.<sup>[38]</sup> De registratiehouder berekent hiermee de totale *end-of-life* kosten van €5.055,86 per patiënt. Deze *end-of-life* kosten zijn eenmalig meegenomen in het model en worden toegedeeld zodra een patiënt overlijdt.

#### Patiënt- en familiekosten

Patiënt- en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouder heeft de volgende patiënt- en familiekosten gemodelleerd: reiskosten en mantelzorgkosten.

In het model worden reiskosten van en naar het ziekenhuis, de huisarts of de apotheek meegenomen. De reisafstanden zijn gebaseerd op de kostenhandleiding.<sup>[32]</sup> De reiskosten zijn berekend op basis van het zorggebruik waarbij een bezoek aan het ziekenhuis nodig was. Het aantal keren dat een patiënt het ziekenhuis bezoekt werd gelijkgesteld aan het totale zorggebruik per week. Dit komt neer op 0,33 bezoeken per week in zowel de progressievrije als de postprogressie gezondheidstoestand. De kosten per km zijn gelijk aan € 0,21 en voor elk bezoek zijn parkeerkosten van € 3,32 per bezoek gemodelleerd.<sup>[32]</sup> De reiskosten per gezondheidstoestand per cyclus zijn in tabel 18 weergegeven.

**Tabel 13. Reiskosten per gezondheidstoestand (per cyclus)**

Gezondheidstoestand	Kosten per cyclus
Progressievrij	€6,27
Postprogressie	€6,27

In de base case is aangenomen dat 75% van de patiënten in de progressievrije gezondheidstoestand en 90% van de patiënten in de postprogressie gezondheidstoestand 30 uur mantelzorg nodig hadden. Dit is gebaseerd op de input van Nederlandse klinische experts.<sup>[31]</sup> De kosten per uur mantelzorg zijn gebaseerd op de kostenhandleiding.<sup>[32]</sup> De aannames en kosten van mantelzorg per cyclus staan weergegeven in respectievelijk tabel 19 en tabel 20.

**Tabel 14. Parameters voor berekening mantelzorgkosten**

Parameter	Frequentie per cyclus	Bron
% van patiënten met mantelzorg, progressievrij	75	Aanname gebaseerd op ZIN pakketadvies tucatinib <sup>[20]</sup>
% van patiënten met mantelzorg, postprogressie	90	Aanname gebaseerd op klinische expert input <sup>[31]</sup>
Aantal uren mantelzorg per week, progressievrij	6,92	Aanname gebaseerd op klinische expert input <sup>[31]</sup>
Aantal uren mantelzorg per week, postprogressie	6,92	Aanname gebaseerd op klinische expert input <sup>[31]</sup>
Kosten per uur geleverde mantelzorg	€15,50	De kostenhandleiding <sup>[32]</sup>

**Tabel 20. Mantelzorgkosten per cyclus per gezondheidstoestand**

Gezondheidstoestand	Kosten per cyclus
Progressievrij	€241,46
Postprogressie	€289,75

De registratiehouder heeft ook een scenarioanalyse uitgevoerd op basis van de aannames in het ZIN dossier tucatinib<sup>[20]</sup> omtrent mantelzorg. In dit scenario wordt aangenomen dat 75% van de patiënten in de progressievrije en 100% in de postprogressie gezondheidstoestand gemiddeld 59 uur mantelzorg ontvangen per maand. De registratiehouder heeft dit aantal uren niet in de base case opgenomen omdat geconsulteerde klinische experts hebben aangegeven dat 59 uur een te hoge inschatting is.

#### Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

De registratiehouder heeft productiviteitskosten gemodelleerd. Productiviteitskosten zijn kosten die het gevolg zijn van het productiviteitsverlies dat door de ziekte wordt veroorzaakt. Omdat de leeftijd van de gemodelleerde patiëntenpopulatie (58 jaar) onder de pensioenleeftijd ligt (~68 jaar), zijn productiviteitskosten in het model meegenomen. Productiviteitskosten zijn berekend met de frictiekostenmethode en zijn in het model opgenomen als eenmalige kosten voor pas overleden patiënten. Gemiddeld werkt een persoon van 55-65 jaar oud in Nederland 25,8 uur per week (rekening houdend met de man-vrouwverhouding van de DB03 studie: 0,6% man; 99,4% vrouw).<sup>[39]</sup> De registratiehouder neemt aan dat de *work ability* van de gemodelleerde patiëntenpopulatie 35,9% is.<sup>[40]</sup> Op basis van een studie van Frederix et al. is aangenomen dat het absentisme bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker 56% is.<sup>[38]</sup> Hiermee komt het gemiddelde aantal uren van absentisme per week uit op 5,1 uur ( $25,8 \times 35,9\% \times 56\%$ ). De uitkomst hiervan wordt vervolgens vermenigvuldigd met een arbeidsparticipatie van 64,4% en kosten per uur van €35,02 (0,6% man; 99,4% vrouw).<sup>[39]</sup> De kosten van kortdurend verzuim zijn dan €350,89. Bij overlijden worden er kosten voor langdurig verzuim meegenomen in het model. Dit wordt berekend door het gemiddeld aantal werkuren in de Nederlandse populatie van 55-65 jaar (25,8 uur per week) te vermenigvuldigen met de *work ability rate* (35,9%), de arbeidsparticipatie (64,4%), de frictieperiode van 14,71 weken en de kosten per uur van €35,02 (0,6% man; 99,4% vrouw).

Een overzicht van de gebruikte parameters voor de berekening van de totale productiviteitskosten zijn gegeven in tabel 20. Tabel 21 laat de totale productiviteitskosten zien, die als eenmalige kosten meegenomen zijn in het kosteneffectiviteitsmodel. ZIN merkt op dat in het model ook na de pensioenleeftijd nog productiviteitskosten worden toegepast.

**Tabel 15. Overzicht van parameters voor berekening productiviteitskosten**

Parameter	Value	Source
Arbeidsparticipatie 55-65 jaar (%)	64,4	CBS Statline <sup>[39]</sup>
Werkvermogen (%)	35,9	De Boer et al. <sup>[40]</sup>
Absenteïsme (%)	56,0	Frederix et al. <sup>[38]</sup>
Uren verloren per week	4,08	Berekening op basis van arbeidsparticipatie, werkvermogen, aandeel werkenden en ziekteverzuim
Productiviteitskosten per uur (€)	35,02	CBS Statline <sup>[41]</sup>
Frictiekosten periode (weken)	14,71	Hakkaart-van Rooijen et al. <sup>[32]</sup> , CBS <sup>[42]</sup>

**Tabel 16. Totale productiviteitskosten**

	Enmalige kosten
Kortdurend verzuim	€350,89
Langdurig verzuim	€3.073,30

In een scenarioanalyse zijn ook nog indirecte medische kosten meegenomen. Deze zijn berekend met de PAID 1.3 tool.<sup>[43]</sup> De kosten, gestratificeerd voor leeftijd en geslacht, zijn toegeschreven aan alle levende patiënten, ongeacht hun gezondheidstoestand.

#### 2.3.4

##### Modelaannames

Tabel 22 vermeldt de aannames zoals gerapporteerd door de registratiehouder; inclusief uitleg in hoeverre deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses en duiding welke scenario's ZIN nog toegevoegd wil hebben.

**Tabel 22: Overzicht van gedane aannames**

	Aanname (inclusief bron)	Scenario
	<b>Algemeen</b>	
1	Patiëntkenmerken, werkzaamheid en veiligheid zijn afgeleid van de DB03-studie en werden verondersteld representatief te zijn voor de HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker populatie in Nederland.  In de base case is een gemiddeld gewicht van 72 kg en een BSA van 1,81 m <sup>2</sup> gehanteerd op basis van de Nederlandse bevolking.	Het gemiddelde gewicht en BSA uit de DB03 studie is meegenomen in een scenario analyse.
	<b>Modelstructuur</b>	
2	In het algemeen werd aangenomen dat de gezondheidstoestanden van het model de belangrijkste reeks gebeurtenissen vertegenwoordigden die patiënten kunnen ervaren in de loop van hun behandeling voor	Aangezien deze veronderstellingen klinisch het meest aannemelijk worden geacht, zijn er geen scenarioanalyses uitgevoerd om alternatieve aannames te testen.

	HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker. Er werd aangenomen dat deze gebeurtenissen progressief waren, elkaar wederzijds uitsluiten en onomkeerbaar waren (een patiënt met progressie kan niet meer progressievrij worden). Deze veronderstelling is consistent met de definities van PFS en OS uit klinische studies en de benadering die werd gebruikt in eerdere economische evaluaties bij HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker.	
3	Met betrekking tot de extrapolaties zijn de volgende aannames gedaan: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTD niet langer dan PFS kan zijn</li> <li>• PFS niet langer dan OS kan zijn</li> <li>• OS niet langer kan zijn dan dat van de algemene Nederlandse populatie</li> </ul>	Aangezien deze veronderstellingen klinisch het meest aannemelijk worden geacht, zijn er geen scenarioanalyses uitgevoerd om alternatieve aannames te testen.
4	De tijdshorizon is 42 jaar en representeert daarmee een levenslange tijdshorizon.	Scenario analyses zijn uitgevoerd met een tijdshorizon van 10, 20, 30 en 50 jaar.
	<b>Behandeling</b>	
5	Er vindt geen vial-sharing plaats (0% vial-sharing).	Er is een scenarioanalyse uitgevoerd waarin wordt uitgegaan van 100% vial-sharing
	<b>Vervolgbehandelingen</b>	
6	Het gebruik van vervolgbehandelingen na trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine is gebaseerd op klinische expert opinie. De kosten van trastuzumab + capecitabine zijn representatief voor de kosten van de verschillende behandelingen die in de klinisch praktijk worden gegeven (trastuzumab + chemotherapie of trastuzumab + endocriene therapie of trastuzumab + capecitabine + tucatinib). Het gebruik van vervolgbehandelingen is gevalideerd met klinische experts.	In scenario's zijn verschillende aannames getest rondom het gebruik (marktaandeel) van vervolgbehandelingen.
	<b>Effectiviteit</b>	
7	Er is aangenomen dat lange termijn data van trastuzumab-emtansine uit de EMILIA studie representatief is voor de lange termijn overleving van trastuzumab-emtansine in de DB03 studie. Deze aanname is gevalideerd met Nederlandse gezondheidseconomen en klinische experts.	In scenarioanalyses zijn verschillende distributies getest die gebruikt worden om de algehele overleving van trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine te modelleren
	<b>Veiligheid</b>	
8	Alle interventie gerelateerde graad $\geq 3$ bijwerkingen met een incidentie van $>5\%$ in een van de behandelarmen van de DB03 studie zijn geïnccludeerd in het model. Voor de bijwerking LVEF verlaging zijn alle graden	In een scenario analyse zijn ook graad 2 ILD bijwerkingen geïnccludeerd.



	geïnccludeerd, omdat dit een 'adverse event of special interest' was.	
	<b>Utiliteiten</b>	
9	Gepoolde utiliteiten voor trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine op basis van utiliteitsdata van de DB03 studie zijn toegepast in de progressievrije gezondheidstoestand.  De post-progressie utiliteiten zijn berekend op basis van de patiëntenkarakteristieken van de DB03 studie en het algoritme van Lloyd et al. <sup>[18]</sup>	Verschillende scenario's met betrekking tot utiliteiten zijn uitgevoerd.
10	De utiliteiten in het model worden gecorrigeerd voor leeftijd op basis van Versteegh et al. <sup>[17]</sup>	In een scenario analyse wordt de utiliteit voor leeftijd gecorrigeerd op basis van Szende et al., die utiliteiten van de populatie van het Verenigd Koninkrijk bevat. <sup>[19]</sup>
	<b>Kosten</b>	
11	De kosten in het laatste levensjaar die gerapporteerd zijn in de studie van Frederix et al. <sup>[38]</sup> worden representatief geacht voor de <i>end-of-life</i> kosten van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. Deze kosten zijn meegenomen als eenmalige kosten die worden toegekend zodra de patiënt in het model overlijdt.	Aangezien er geen betere bron van levensindekosten is geïdentificeerd is geen scenarioanalyse uitgevoerd met betrekking tot levensindekosten
12	Wat betreft mantelzorg is aangenomen dat 75% van de patiënten in de progressievrije gezondheidstoestand en 90% van de patiënten in de postprogressie gezondheidstoestand 30 uur mantelzorg per maand nodig heeft. Dit is gebaseerd op Nederlandse klinische expert input.	Het percentage patiënten dat mantelzorg nodig heeft en het aantal uur wordt gevarieerd in een scenario-analyse (75% progressievrij, 100% postprogressie, en 59 uur aan mantelzorg). Dit is gebaseerd op het ZIN pakketadvies voor tucatinib. <sup>[20]</sup>

## 2.4 Validatie

### 2.4.1 Validatie van het conceptuele model

Het gebruikte partitioned survival model is goedgekeurd door Nederlandse gezondheidseconomen en klinische experts<sup>[31]</sup> De gezondheidstoestanden weerspiegelen de progressieve aard van de ziekte.

Validatie van de input data

In overleg met Nederlandse gezondheidseconomen en klinische experts zijn zorggebruik, gebruik van vervolgbehandelingen, input voor mantelzorg, input voor productiviteit en survival analyses gevalideerd.<sup>[31]</sup>

De klinische experts valideerden de selectie van de base case survivalcurves voor PFS en OS. Volgens de registratiehouder is ook het gebruik van externe gegevens van de EMILIA studie door de klinische experts passend geacht voor de extrapolatie van de OS van trastuzumab-emtansine.. De distributie van vervolgbehandelingen, zorggebruik, mantelzorg, productiviteitskosten, en de utiliteiten voor de

gezondheidstoestanden en opgenomen bijwerkingen hebben zij ook gevalideerd. Ten slotte bevestigden zij dat de behandelingsduur (geschat op basis van het gebied onder de TTD-curve) geschikt was.

De gezondheidseconomen valideerden achtereenvolgens de survival extrapolatie (beoordeling van de proportional hazard, parametrische survivalmodel selectie en de KM + staart-methodologie), de methode die werd gebruikt om de utiliteiten per gezondheidstoestand te bepalen (aanpassing van de DB03-utiliteiten op basis van het Nederlandse EQ-5D-5L tarief en schatting van utiliteiten op basis van Llyod et al.<sup>[18]</sup>), en de criteria voor opname van de bijwerkingen.

Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat er een (pragmatische) literatuurstudie uitgevoerd is om de vergelijkbaarheid van de populatie in DB03 met de Nederlandse HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker patiënten te beoordelen. Er werden 6 retrospectieve studies in de Nederlandse bevolking geïdentificeerd en geëxtraheerd voor baseline-karakteristieken. Uiteindelijk heeft de registratiehouder gekozen voor een vergelijking van de DB03 patiëntkarakteristieken met die uit de studie van Ibragimova et al.<sup>[5]</sup> gebaseerd op gegevens uit het (zuid-) Nederlandse SONABRE register, waarin de overlevingstrends werden onderzocht bij Nederlandse HER2-positieve gevorderde borstkanker patiënten voor en na de introductie van pertuzumab en trastuzumab-emtansine. Meer uitleg over deze vergelijking is gegeven in hoofdstuk 2.1.

#### 2.4.2 *Technische validatie*

Volgens de registratiehouder is de technische validatie uitgevoerd door Ingress-health/Cytel. De registratiehouder geeft aan dat het model een goede compatibiliteit heeft en over het algemeen goed functioneert. De invoercellen zijn gebruiksvriendelijk en het model oogt duidelijk en functioneel. Ingress-health/Cytel heeft enkele kleine fouten gevonden bij de toepassing van de algemene bevolkingsmortaliteit en bij de berekening van postprogressie patiënten. De registratiehouder geeft aan dat de geïdentificeerde fouten zijn opgelost in de nieuwste versie van het model.

#### 2.4.3 *Output validatie*

De geschatte gemiddelde en incrementele overleving werden voor elke verdeling gevalideerd door Nederlandse klinische experts.<sup>[31]</sup> Ze bevestigden de aannames van de base case en de bijbehorende uitkomsten. De registratiehouder geeft aan dat er geen publicatie beschikbaar is van een kosteneffectiviteitsanalyse van trastuzumab-deruxtecan versus trastuzumab-emtansine. De registratiehouder heeft de resultaten van het model daardoor niet kunnen vergelijken met externe analyses.

#### Discussie validatie

ZIN kan zich vinden in de uitgevoerde validatie.

## 2.5 **Gevoeligheids- en scenarioanalyses**

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

### 2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Modelparameters zijn gevarieerd naar de

waarden zoals weergegeven in tabel B5 in de bijlage. Voor zover beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was, werd  $\pm 20\%$  van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout. Dat was voor veruit de meeste parameters het geval. Voor de PSA is gebruik gemaakt van dezelfde ranges.

De volgende parameters zijn door de registratiehouder geanalyseerd:

- OS risico verhouding van trastuzumab-deruxtecan versus trastuzumab-emtansine,
- Patiëntpopulatieparameters,
- Incidentie van bijwerkingen,
- Invoer voor utiliteiten:
  - o Per gezondheidstoestand,
  - o Disutiliteiten bijwerkingen,
- Zorggebruik in de progressievrij en postprogressie gezondheidstoestanden,
- Kosteninvoer,
  - o Toedieningskosten,
  - o Ziektemanagementkosten:
    - Kosten van oncologisch onderzoek,
    - LVEF onderzoek: MUGA scan,
    - CT scan,
  - o Kosten van (alle) bijwerkingen,
  - o Productiviteitskosten:
    - Arbeidsparticipatie,
    - Werkvermogen,
    - Absenteïsme,
    - Werkuren per week,
    - Mediane uurloon,
  - o Reiskosten:
    - Gemiddelde afstand naar ziekenhuis,
    - Aantal bezoeken aan ziekenhuis per week,
    - Aantal (%) patiënten met ziekenhuisbezoek(en),
    - Kosten per kilometer,
    - Parkeerkosten,
  - o Mantelzorgkosten:
    - Aantal (%) patiënten dat mantelzorg krijgt,
    - Mediane uurloon mantelzorger
    - Aantal uren mantelzorg per week
- Invoer van vervolgbehandelingen:
  - o Behandelduur,
  - o Relatieve doseringsintensiteit (RDI),
  - o Verdeling opties vervolgbehandeling in 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> lijn.

### 2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in tabel B6 in de bijlage. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties gerund.

### 2.5.3 *Scenarioanalyses*

In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan verschillende scenarioanalyses genoemd. In tabel 23 staan alle door de registratiehouder uitgevoerde scenario's.

**Tabel 17. Scenario analyses**

Parameter	Base case	Scenario
<b>Discontering</b>	Kosten: 4,0% Effecten: 1,5%	Kosten: 0,0% Effecten: 0,0%
<b>Tijdshorizon</b>	42 jaar (levenslang)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 jaar</li> <li>• 20 jaar</li> <li>• 30 jaar</li> <li>• 50 jaar</li> </ul>
<b>Leeftijd</b>	58 jaar	54,5 jaar op basis van de DB03 studie
<b>Gemiddeld gewicht &amp; BSA</b>	72 kg & 1,81 m <sup>2</sup> (Nederlandse populatie)	62,4 kg & 1,65 m <sup>2</sup> (DB03 <sup>[4]</sup> )
<b>PFS distributie trastuzumab-deruxtecan</b>	Log normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exponentieel</li> <li>• Weibull</li> <li>• Log-logistisch</li> <li>• Generalized gamma</li> <li>• Gamma</li> </ul> <p>Voor PFS is de Gompertz distributie niet geïncludeerd als scenarioanalyse, omdat deze distributie volgens de registratiehouder tot klinisch niet plausibele uitkomsten leidt zoals bevestigd door Nederlandse experts.</p>
<b>PFS distributie trastuzumab-emtansine</b>	Generalized gamma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exponentieel</li> <li>• Weibull</li> <li>• Log-logistisch</li> <li>• Generalized gamma</li> <li>• Gamma</li> </ul> <p>Ook hier in de Gompertz distributie niet geïncludeerd</p>
<b>OS distributie</b>	Log-logistisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exponentieel</li> <li>• Weibull</li> <li>• Gompertz</li> <li>• Log normal</li> <li>• Generalized gamma</li> <li>• Gamma</li> </ul>
<b>HR van de OS</b>	HR=0,55 tot 20 maanden, daarna loopt de HR tot 48 maanden lineair op naar 0,61. Na 48 maanden is de HR constant.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• +7,8% in de periode van 20 t/m 100 maanden, daarna constant</li> <li>• +20% in de periode 20 t/m 48 maanden, daarna constant</li> <li>• een constante HR over de tijd (HR=0,55)</li> <li>• +10% in de periode 20 t/m 48 maanden, daarna zelfde lineaire stijging tot HR=1,0</li> <li>• +20% in de periode 20 t/m 48 maanden, daarna zelfde lineaire stijging tot HR=1,0</li> </ul>
<b>TTD distributie</b>	Lognormal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exponentieel</li> <li>• Weibull</li> <li>• Gompertz</li> <li>• Log-logistisch</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gamma</li> <li>• Generalized gamma</li> </ul>
<b>Half-cycle correctie</b>	Ja	Nee
<b>Gemiddelde dosering DB03 &amp; vial-sharing</b>	T-DXd: 5,4 mg/kg T-DM1: 3,6 mg/kg 0% vial-sharing (spillage)	T-DXd: 5,0 mg/kg T-DM1: 3,4 mg/kg 100% vial-sharing (geen spillage)
<b>Vial-sharing</b>	0% (verspilling)	100% (geen verspilling)
<b>Perspectief</b>	Maatschappelijk	Gezondheidszorg
<b>Includeer indirecte medische kosten</b>	Nee	Ja
<b>Bijwerkingen: includeer ook ILD graad 2 op basis van expert input<sup>[31]</sup></b>	Nee	Ja
<b>Utiliteiten</b>	DESTINY-Breast03 <sup>[4]</sup> + Lloyd et al. <sup>[18]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DESTINY-Breast03<sup>[4]</sup></li> <li>• Lloyd et al.<sup>[18]</sup></li> </ul>
<b>Vervolgbehandelingen – tucatinib niet vergoed</b>	50% trastuzumab- emtansine na trastuzumab- deruxtecan	30% trastuzumab- emtansine na trastuzumab- deruxtecan
<b>Vervolgbehandelingen – tucatinib niet vergoed</b>	50% trastuzumab- emtansine na trastuzumab- deruxtecan	70% trastuzumab- emtansine na trastuzumab- deruxtecan
<b>Vervolgbehandelingen – tucatinib vergoed</b>	50% trastuzumab- emtansine na trastuzumab deruxtecan en tucatinib	30% trastuzumab- emtansine na trastuzumab- deruxtecan en tucatinib
<b>Vervolgbehandelingen – tucatinib vergoed</b>	50% trastuzumab- emtansine na trastuzumab- deruxtecan en tucatinib	70% trastuzumab- emtansine na trastuzumab- deruxtecan en tucatinib
<b>Mantelzorg</b>	Op basis van klinische expert opinie (75% en 90% in de progressievrije en postprogressie gezondheidstoestand ontvangen 30 uur mantelzorg per maand)	Op basis van ZIN dossier tucatinib (75% en 100% in de progressievrije en postprogressie gezondheidstoestand ontvangen 59 uur mantelzorg per maand)
<b>RDI trastuzumab</b>	Gebaseerd op de HER2CLIMB studie (79.0%)	Gebaseerd op de RDI van trastuzumab- emtansine in de DESTINY-Breast03 studie (99.9%)

T-DXd: trastuzumab-deruxtecan, T-DM1: trastuzumab-emtansine.

#### 2.5.4

##### *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van trastuzumab-deruxtecan. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van

verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

### 3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

#### 3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (zie tabel 24) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,00 ligt, acht ZIN een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

De registratiehouder heeft gebruikgemaakt van de iMTA Disease Burden Calculator (iDBC).<sup>[44]</sup> De volgende variabelen zijn ingevoerd:

- gemiddelde leeftijd van de Nederlandse patiëntenpopulatie: 58 jaar
- mannelijk aandeel van de gegevens van de centrale studie: 0,6% (afgerond op 1,0%)
- gemiddelde QALY's met de aandoening zonder nieuwe behandeling: 2,84

**Tabel 18. Berekening van de ziektebelasting**

Resterende QALYs met standaard behandeling	2,84
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	22,44
Absoluut QALY verlies (fair innings)	19,6
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,87</b>

#### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met trastuzumab-deruxtecan resulteert in een winst in levensjaren en QALYs ten opzichte van trastuzumab-emtansine (zie tabel 25). ZIN merkt op dat trastuzumab-deruxtecan nu ook resulteert in een winst in levensjaren en QALYs wanneer er al progressie is opgetreden en patiënten al gestopt zijn met de behandeling. ZIN heeft sterke twijfels over de aannemelijkheid hiervan. Op basis van de huidige, aangeleverde data kan dit OS voordeel na ziekteprogressie niet vastgesteld worden.

**Tabel 19. Incrementele effecten van behandeling met trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine**

	trastuzumab-deruxtecan	trastuzumab-emtansine (Kadcyla)	incrementeel
<b>Verdisconteerd (discontering 1,5%)</b>			
Gewonnen levensjaren	6,09	3,84	2,25
Progressievrij	3,77	2,05	1,73
Post-progressie	2,31	1,80	0,52
QALYs	4,35	2,65	1,70
Progressievrij	3,12	1,69	1,42
Post-progressie	1,23	0,96	0,27
<b>Niet verdisconteerd</b>			
Gewonnen levensjaren	6,77	4,09	2,68
QALYs	4,81	2,84	1,97

### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met trastuzumab-deruxtecan resulteert in €248.258 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 26 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Het belangrijkste kostenverschil wordt gemaakt in de geneesmiddelkosten. Deze kosten zijn hoger voor trastuzumab-deruxtecan, aangezien patiënten gedurende een langere tijd worden behandeld en progressievrij blijven in vergelijking met trastuzumab-emtansine en doordat de prijs van trastuzumab-deruxtecan hoger is. ZIN merkt echter op dat de totale behandelkosten niet overeenkomen met de budgetimpactanalyse.

Ook zijn de kosten voor informele zorg hoger voor trastuzumab-deruxtecan dan voor trastuzumab-emtansine omdat patiënten daarop langer leven in vergelijking met trastuzumab-emtansine, en zij gedurende deze additionele levensjaren informele zorg nodig blijven hebben. De kosten in ziektemanagement voor progressievrije patiënten verdrievoudigen en de toedieningskosten verdubbelen, eveneens omdat patiënten langer in de progressievrije gezondheidstoestand verblijven en langer behandeld worden.

Kleine kostenbesparingen zijn geconstateerd in de kosten van ziektemanagement, kosten van bijwerkingen, kosten gerelateerd aan het levenseinde, en productiviteitskosten.

**Tabel 20. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) versus trastuzumab-emtansine (Kadcyla®), discontering 4%**

	trastuzumab-deruxtecan	trastuzumab-emtansine	incrementeel
<b>Kosten binnen gezondheidszorg</b>			
Medicijnkosten	€281.207	€68.956	€159.132
Toedieningskosten	€9.400	€3.765	€5.634
kosten ziektemanagement (progressievrij)	€9.504	€5.152	€4.352
Kosten ziektemanagement (postprogressie)	€5.343	€4.792	€551
Kosten van bijwerkingen	€880	€1.096	-€216
Kosten levenseinde	€4.001	€4.358	-€357
Kosten van vervolgbehandelingen	€88.952	€80.819	€8.133
<b>Patiënt- en familiekosten</b>			
Reiskosten	€569	€381	€188
Mantelzorg kosten	€23.521	€16.112	€7.409
<b>Kosten in andere sectoren</b>			
Productiviteitskosten	€34.319	€24.006	€10.313
<b>Totale kosten (verdisconteerd)</b>	<b>€457.697</b>	<b>€209.439</b>	<b>€248.258</b>
<b>Totale kosten (niet verdisconteerd)</b>	<b>€527.016</b>	<b>€227.059</b>	<b>€299.957</b>



### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende verdisconteerde incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): €110.529 per gewonnen levensjaar en €146.296 per gewonnen QALY voor trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) ten opzichte van trastuzumab-emtansine (Kadcyla®); zie tabel 27.

**Tabel 21. Incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) versus trastuzumab-emtansine (Kadcyla®)**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (verdisconteerd)	€110.529/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen QALY (verdisconteerd)	€146.296/gewonnen QALY

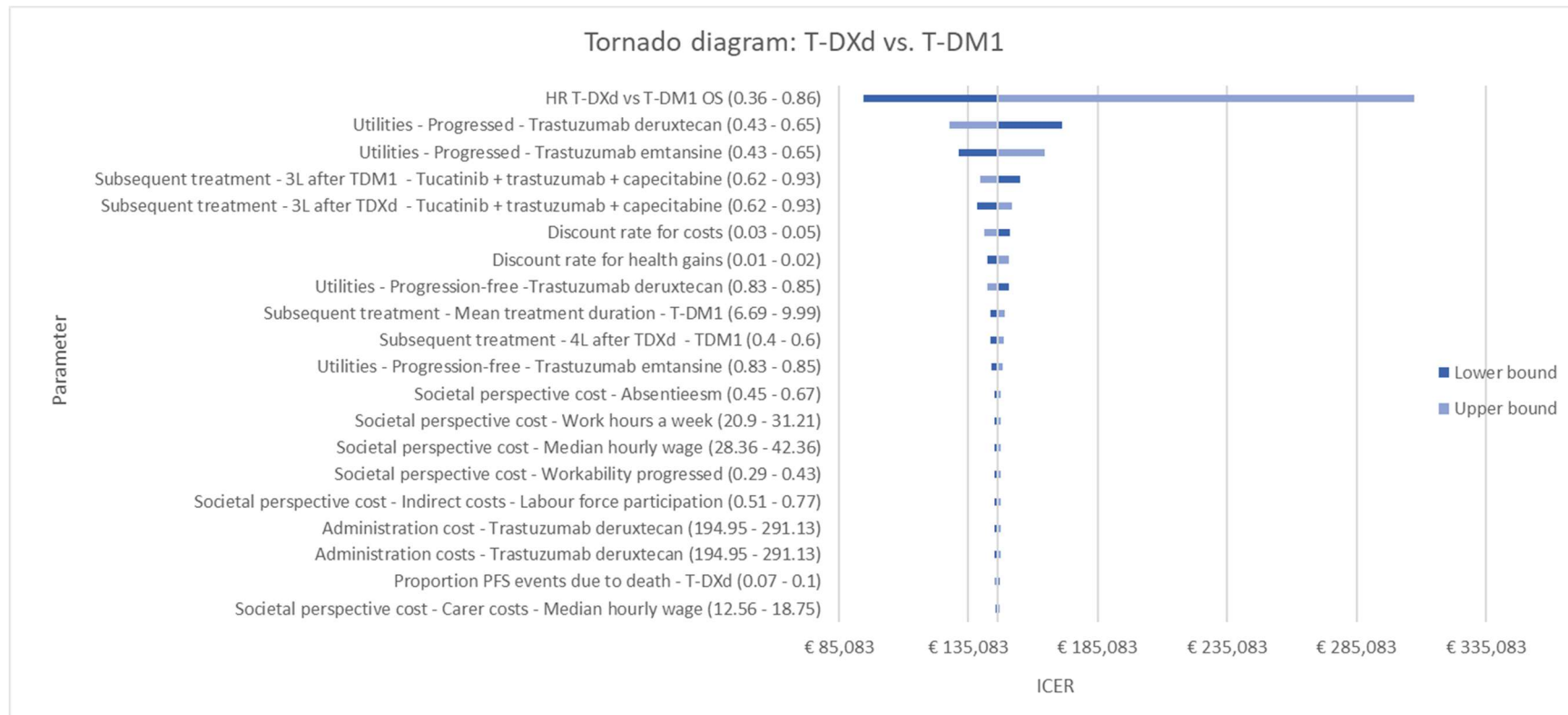
### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses*

Figuur 12 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Veruit de meest invloedrijke parameter is de OS HR trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine. Gezien de manier van extrapolatie van OS, door middel van de KM + tail methode in combinatie met een constante HR voor trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine, is de interpretatie van de resultaten uiterst onzeker. De invloed van andere parameters is minimaal ten opzichte van de HR OS parameter.

ZIN merkt op dat de registratiehouder voor de parameterlimieten rond de base case utiliteiten voor de progressievrije en postprogressie gezondheidstoestanden de standaard errors (SEs) gebruikt heeft zoals geobserveerd in de DB03 studie. Deze SEs zijn erg klein. Daardoor is de invloed van deze parameters in de ICER beperkt.

**Figuur 12. Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**



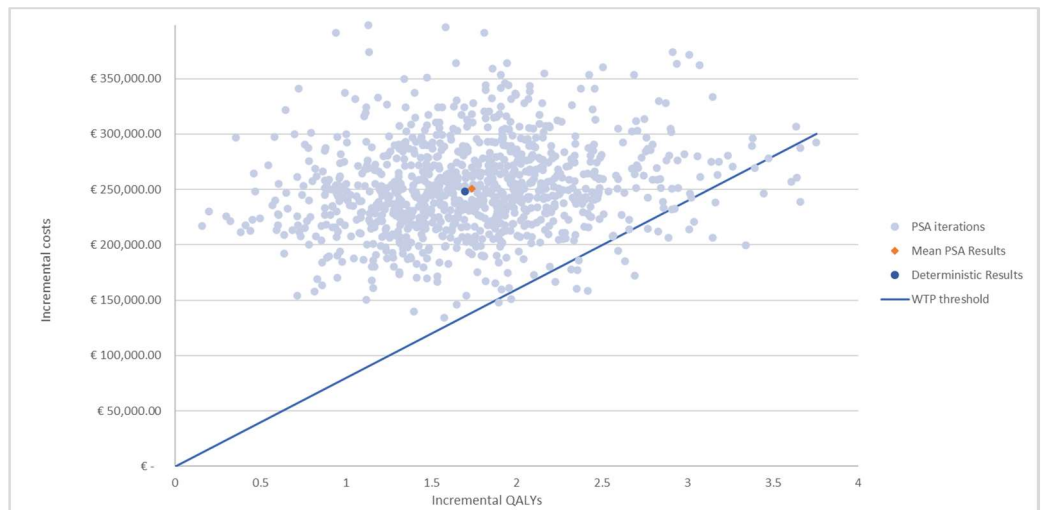
CT, computertomografie; HR, hazard ratio; HS, gezondheidstoestand; LVEF, linker ventrikel ejectie fractie; MUGA, hartfunctieonderzoek; OS, algemene overleving; PF, progressievrij; PFS, progressievrije overleving; RDI, relatieve dosisintensiteit; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; 3L, derde lijn

### 3.5.2

#### Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

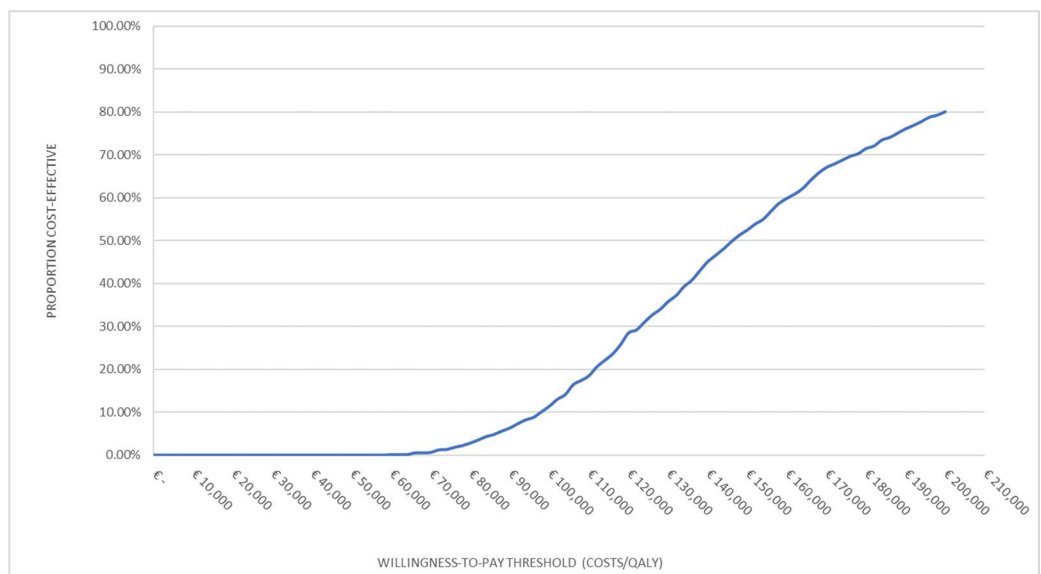
De ICER op basis van het gemiddelde verschil in kosten en gemiddelde verschil in effecten over de 1.000 simulaties is €144.406 per gewonnen QALY. Figuur 13 en Figuur 14 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van trastuzumab-emtansine weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat trastuzumab-deruxtecan kosteneffectief is ongeveer 2,8%. De PSA ICER is iets lager dan de deterministische ICER.

**Figuur 13. Incrementele kosten en effecten van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van trastuzumab-emtansine: PSA met 1000 simulaties.**



PSA, probabilistische gevoeligheidsanalyses; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; WTP, referentiewaarde; QALY, quality-adjusted life year

**Figuur 14. "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-emtansine (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).**



CEAC, "cost-effectiveness acceptability curve"; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; QALY, quality-adjusted life year

### 3.5.3

#### Scenarioanalyses

In tabel 28 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Uit de scenarioanalyses blijkt dat de resultaten het meest gevoelig zijn voor de scenario's waarin de Gompertz- of Weibull-distributie voor OS wordt toegepast en het scenario waarbij de tijdshorizon 10 jaar is. De registratiehouder geeft aan dat de OS-extrapolaties op basis van de Weibull- en Gompertz-extrapolaties als minder klinisch plausibel beschouwd worden in vergelijking met de base case-extrapolatie, omdat de Weibull en Gompertz beide de OS-EMILIA-gegevens op lange termijn van trastuzumab-emtansine onderschatten.

De laagste ICER wordt gevonden in het scenario waarin de Gompertz-distributie is toegepast voor TTD.

De scenarioanalyses met betrekking tot de HR van de OS laten zien dat hoe verder de HR oploopt, des te hoger de ICER wordt. Bij een constante HR van 0,55 is de ICER €133.356 per gewonnen QALY. Wanneer de HR op 48 maanden met 10% is toegenomen en daarna lineair blijft oplopen tot 1,0, komt de ICER uit op €167.116 per gewonnen QALY. ZIN acht dit laatstgenoemde scenario zeer relevant, mede door het overlevingsvoordeel dat in de base case behaald wordt in post-progressie (zoals beschreven in paragraaf 3.2 van dit rapport), wat in dit scenario in veel mindere mate aanwezig is.

**Tabel 22. Resultaten scenarioanalyses**

	<b>ICER (€/QALY)</b>
Base case	€ 146.296
Tijdshorizon – 10 jaar	€ 211.815
Tijdshorizon – 20 jaar	€ 164.481
Tijdshorizon – 30 jaar	€ 149.714
Tijdshorizon – 50 jaar	€ 146.289
Discount rates 0% voor kosten en effecten	€ 151.889
Gemiddelde gewicht en BSA: 62.4 kg en 1.65 m2 (DB03)	€ 147.228
Distributie PFS: Exponentieel	€ 135.384
Distributie PFS: Weibull	€ 139.826
Distributie PFS: Loglogistisch	€ 135.720
Distributie PFS: Lognormal	€ 125.705
Distributie PFS: Generalized gamma	€ 154.999
Distributie PFS: Gamma	€ 142.205
Distributie OS: Exponentieel	€ 160.241
Distributie OS: Weibull	€ 212.960
Distributie OS: Gompertz	€ 228.878
Distributie OS: Lognormaal	€ 152.774
Distributie OS: Generalized gamma	€ 140.056
Distributie OS: Gamma	€ 200.262
Distributie TTD: Exponentieel	€ 141.344
Distributie TTD: Weibull	€ 108.388
Distributie TTD: Gompertz	€ 99.163
Distributie TTD: Loglogistisch	€ 144.127
Distributie TTD: Generalized gamma	€ 136.806
Distributie TTD: Gamma	€ 112.711
Half-cycle correctie: Nee	€ 146.224
Gemiddelde dosering DB03 & Vial sharing: 100%	€ 123.127

Vial sharing: 100%	€ 131.997
Perspectief: Gezondheidszorg	€ 135.742
Includeer kosten van niet-gerelateerde ziekten: Ja	€ 153.211
Includeer ILD graad 2: Ja	€ 146.991
Utiliteitsdata: DESTINY-Breast03	€ 136.019
Utiliteitsdata: Lloyd (2006)	€ 154.249
Vervolgbehandelingen – tucatinib niet vergoed - 50% T-DM1 na T-DXd	€ 149.978
Vervolgbehandelingen – tucatinib niet vergoed - 30% T-DM1 na T-DXd	€ 145.976
Vervolgbehandelingen – tucatinib niet vergoed - 70% T-DM1 na T-DXd	€ 153.981
Vervolgbehandelingen – tucatinib vergoed - 30% T-DM1 na T-DXd en tucatinib	€ 142.294
Vervolgbehandelingen – tucatinib vergoed - 70% T-DM1 na T-DXd en tucatinib	€ 150.298
Mantelzorg: Gebaseerd op literatuur (tucatinib ZIN submittie)	€ 150.642
Leeftijd: Gebaseerd op DB03 studie (54,4)	€ 141.192
RDI van vervolgbehandeling trastuzumab+capecitabine – Gelijk aan T-DM1 RDI (99.9%)	€ 146.223
Extrapolatie DB03 data - Distributie OS: Exponentieel	€ 124.949
Extrapolatie DB03 data - Distributie OS: Weibull	€ 173.199
Extrapolatie DB03 data - Distributie OS: Gompertz	€ 264.128
Extrapolatie DB03 data - Distributie OS: Log-Logistic	€ 165.733
Extrapolatie DB03 data - Distributie OS: Log normal	€ 141.656
Extrapolatie DB03 data - Distributie OS: Generalized gamma	€ 155.894
Extrapolatie DB03 data - Distributie OS: Gamma	€ 163.016
Toename OS HR over tijd - Toename tot 0,60 (+7,8%) binnen 100 maanden	€ 140.078
Toename OS HR over tijd - Toename tot 0,67 (+20%) binnen 48 maanden	€ 160.348
OS HR over tijd – Geen toename	€ 133.356
Toename OS HR over tijd - Toename tot 0,61 (+10%) binnen 48 maanden, met daarna verdere lineaire stijging tot HR=1,0	€ 167.116
Toename OS HR over tijd - Toename tot 0,67 (+20%) binnen 48 maanden, met daarna verdere lineaire stijging tot HR=1,0	€ 195.135
Source of general population utilities for utility age adjustment: Szende et al. 2014	€ 149.866

BSA: lichaamsoppervlakte, TTD: tijd tot discontinuatie/ stoppen van de behandeling, PFS: progressievrije overleving, OS, algehele overleving, ILD, interstitiële longziekte, PP: postprogressie, T-DXd: trastuzumab-deruxtecan, T-DXd: trastuzumab-emtansine, RDI: relatieve dosis intensiteit.

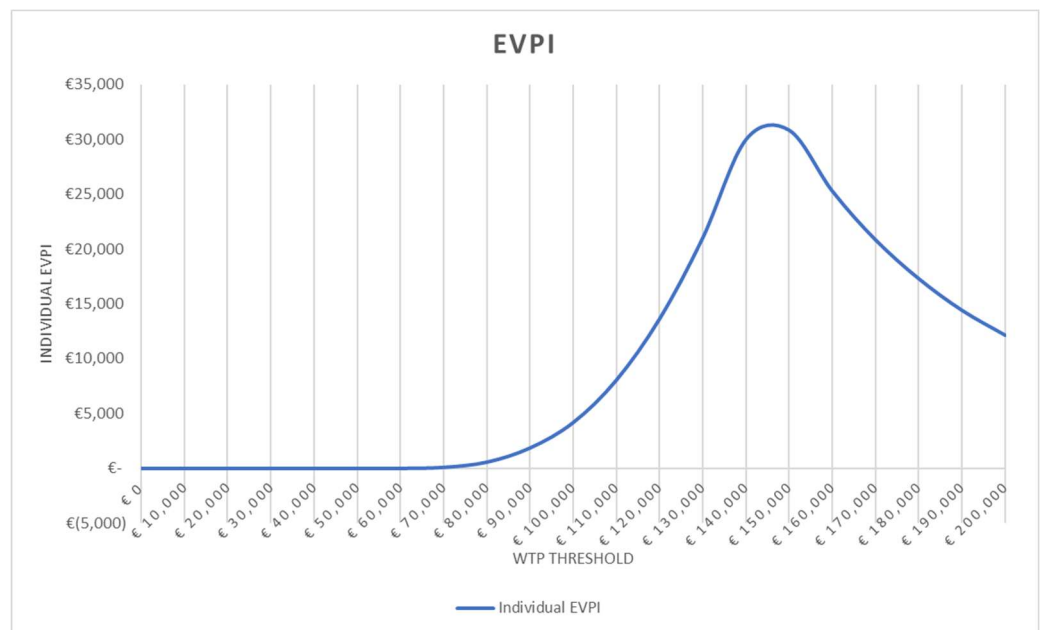
### 3.5.4

#### *Value Of Information (VOI) analyse*

De kans, dat trastuzumab-deruxtecan bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is, is 2,8% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor trastuzumab-deruxtecan bedraagt de EVPI per patiënt €574 (figuur 16). Deze waarde zou nog vermenigvuldigd moeten worden met het patiëntaantal en de relevante tijdsperiode om tot de populatie EVPI te komen.

Aangezien de ICER boven de referentiewaarde ligt, wordt er geconcludeerd dat het middel niet kosteneffectief is. Op basis van de genoemde onzekerheid is er een zeer kleine kans dat deze conclusie onjuist is (dus dat het middel toch kosteneffectief is). Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk weinig onzekerheid over de kosteneffectiviteit. Het is belangrijk om te beseffen dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige prijs van trastuzumab-deruxtecan in het model.

**Figuur 15. Resultaten van de VOI analyse, EVPI curve**



EVPI, expected value of perfect information; WTP, referentiewaarde

## 4 Discussie en Conclusies

### **Discussie**

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder besproken. De overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Volgens ZIN is (vermoedelijk) sprake van bias bij het volgende aspect in het model:

ZIN vindt het gemodelleerde verschil in OS erg optimistisch op basis van de data die op dit moment beschikbaar is. De gevoeligheidsanalyses laten zien dat de hazard ratio van de OS bij uitstek de meest invloedrijke parameter is in het model. De hazard ratio die is gebruikt voor het modelleren van de OS van trastuzumab-deruxtecan (ten opzichte van trastuzumab-emtansine) loopt in de base case analyse maximaal op tot een waarde van 0,61 binnen 48 maanden na interim data cut-off van de DB03-studie. Na deze periode blijft de hazard ratio constant. Dat is volgens ZIN erg optimistisch. ZIN heeft daarom de registratiehouder gevraagd om in een aanvullend scenario de toename van de HR van 10% na 48 maanden lineair door te trekken tot de HR een waarde van 1,0 bereikt, waarna de HR constant blijft. Zodoende schetst de registratiehouder een realistischer scenario waarin de nog onzekere OS winsten die behaald worden in de verdere toekomst enerzijds geringer zijn en anderzijds meer veroorzaakt worden door winsten in de progressievrije gezondheidstoestand. Dit scenario resulteert in een ICER van €167.116 per gewonnen QALY.

### **Eindconclusie**

ZIN concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten daarvan gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De registratiehouder rapporteert een ICER van €146.296 per gewonnen QALY. ZIN is van mening dat het bovenstaande scenario met een ICER van €167.116 een betere schatting van de kosteneffectiviteit weergeeft. Op basis van deze ICER- zou de prijs met 45% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 te vallen. Er blijft echter substantiële onzekerheid bestaan rondom de extrapolatie van OS uitkomsten in het kosteneffectiviteitsmodel. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen, die vermeld staan in het rapport.





## 5 Referenties

1. EMA. SmPC Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) - EMEA/H/C/005124 - II/0014. 2021. 2022: pagina's.
2. IKNL (2022). Incidentie borstkanker. Geraadpleegd op 19 augustus 2022 via <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>.
3. Nederland Z. Pakketadvies sluisgeneesmiddel trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) bij vroege HER2-positieve borstkanker. 2020. Geraadpleegd op 19 augustus 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/pakketadvies-trastuzumab-emtansine-kadcyla>.
4. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1143-54.
5. Ibragimova KI, Geurts SM, Croes S, et al. Survival before and after the introduction of pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive advanced breast cancer, a study of the SONABRE Registry. *Breast cancer research and treatment* 2021; 188: 571-81.
6. CBS. Lichaamsgroei 1981–2018; recent vooral gewichtstoename. 2019.
7. NIV N. Richtlijn Borstkanker 2020. Geraadpleegd via <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>.
8. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit. 2011.
9. Gong Q and Fang L. Asymptotic properties of mean survival estimate based on the Kaplan–Meier curve with an extrapolated tail. *Pharmaceutical statistics* 2012; 11: 135-40.
10. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 732-42.
11. Haines P, Tremblay G and Briggs A. A criterion-based approach for the systematic and transparent extrapolation of clinical trial survival data. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2015; 2: 147-60.
12. (NICE) NIfHaCE. Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens. 2016: pagina's. Geraadpleegd via [www.nice.org.uk/guidance/ta423](http://www.nice.org.uk/guidance/ta423).
13. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 109-19.
14. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England journal of medicine* 2015; 372: 724-34.
15. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The lancet oncology* 2013; 14: 461-71.
16. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine* 2012; 367: 1783-91.
17. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SM, et al. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. *Value in health* 2016; 19: 343-52.
18. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast

- cancer. British journal of cancer 2006; 95: 683-90.
19. Szende A, Janssen B and Cabases J. Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. 2014.
  20. Nederland Z. Pakketadvies tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij HER2-positieve borstkanker. 2021.
  21. Nederland Z. Pakketadvies sluisgeneesmiddel nivolumab (Opdivo®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker. 2015.
  22. Sandhu AT, Goldhaber-Fiebert JD, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of implantable pulmonary artery pressure monitoring in chronic heart failure. JACC: Heart Failure 2016; 4: 368-75.
  23. Z-index. 2022 [updated May]. 2022.
  24. EMA. Herceptin: EPAR - Product Information. 2010.
  25. EMA. Capecitabine Accord: EPAR - Product Information. 2012.
  26. EMA. Tukysa: EPAR - Product Information. 2021.
  27. EMA. Kadcyła: EPAR - Product Information. 2013.
  28. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014; 15: 689-99.
  29. Bouwmans C, Janssen J, Huijgens P, et al. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. Journal of medical economics 2009; 12: 164-9.
  30. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Advances in therapy 2013; 30: 870-84.
  31. AstraZeneca en Daiichi Sankyo. Notulen DESTINY-Breast03 adviesraad 2022.
  32. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie 2015: 12-64.
  33. College voor Zorgverzekeringen. CFH rapport 12/01: abiraterone (Zytiga®). 2012.
  34. Campone M, Yang H, Faust E, et al. Cost of adverse events during treatment with everolimus plus exemestane or single-agent chemotherapy in patients with advanced breast cancer in Western Europe. Journal of medical economics 2014; 17: 837-45.
  35. Rozenbaum MH, Mangan M-JJ, Huijts SM, et al. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: a nationwide retrospective claims database analysis. Vaccine 2015; 33: 3193-9.
  36. Volksgezondheidszorg.info (2022). Kosten van ziekten. Geraadpleegd via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/kosten-van-ziekten/infographic>.
  37. NZa. Dbc-pakket 2021 RZ21c [Internet]. 2021.
  38. Frederix G, Severens J, Hövels A, et al. Time-dependent resource use and costs associated with different states of disease in patients diagnosed with HER-2-positive metastatic breast cancer. Breast cancer research and treatment 2013; 139: 489-95.
  39. CBS. Arbeidsdeelname; kerncijfers. [Internet] 2021.
  40. De Boer A, Verbeek J, Spelten E, et al. Work ability and return-to-work in cancer patients. British journal of cancer 2008; 98: 1342-7.
  41. CBS. Werkgelegenheid; banen, lonen, arbeidsduur, SBI2008; kerncijfers. [Internet]. 2021.
  42. CBS. Vacatures; SBI 2008; naar economische activiteit en bedrijfsgrootte.

- 2022.
43. iMTA. PAID tool. Geraadpleegd via <https://www.imta.nl/paid/>.
  44. iMTA. The iMTA disease burden calculator [version 1.3 beta]. Geraadpleegd via <https://www.imta.nl/tools/idbc/>.
  45. Van Kampen R, Ramaekers B, Lobbezoo D, et al. Real-world and trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *European Journal of Cancer* 2017; 79: 238-46.
  46. Pouwels XG, Ramaekers BL, Geurts SM, et al. An economic evaluation of eribulin for advanced breast cancer treatment based on the Southeast Netherlands advanced breast cancer registry. *Acta Oncologica* 2020; 59: 1123-30.
  47. Nederland Z. Pakketadvies sluisgeneesmiddel palbociclib (Ibrance®) voor patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. 2017. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/04/11/pakketadvies-palbociclib>.
  48. Nederland Z. Trastuzumab (Herceptin) bij HER2-positieve vroege borstkanker. 2014. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2014/06/30/trastuzumab-herceptin-bij-her2-positieve-vroege-borstkanker>.
  49. Nederland Z. Pakketadvies pertuzumab (Perjeta) bij gemetastaseerde borstkanker. 2016. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/01/20/pakketadvies-pertuzumab-perjeta-bij-gemetastaseerde-borstkanker>.
  50. Squires H, Stevenson M, Simpson E, et al. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 673-80.
  51. Wang LC, Kuo CN and Ko Y. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in treating HER-2 positive advanced breast cancer in Taiwan. *The breast journal* 2020; 26: 2099-102.



## Bijlage

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

Publicatie	Indicatie	Populatie	Behandeling	Data die is gebruikt voor KEA T-DXd
Van Kampen et al. (2017) <sup>[45]</sup>	HER2 negatief gemetastaseerde borstkanker	650 patiënten met HER2 negatief gemetastaseerde borstkanker	Bevacizumab-taxaan of eerstelijns taxaan monotherapie	--
Pouwels et al. (2020) <sup>[46]</sup>	Gevorderde borstkanker	Patiënten met gevorderde borstkanker die $\geq 2$ eerdere chemotherapie behandelingen hebben ontvangen voor gevorderde borstkanker	Eribuline versus niet-eribuline	--

**Tabel B2: Samenvatting van ZIN vergoedingsdossiers voor borstkanker behandelingen**

Dossier	Populatie	Behandelingen	Modelstructuur	Tijdshorizon	Geïnccludeerde kosten	ICER	Kritiekpunten van ZIN	Data die is gebruikt voor KEA T-DXd
Tukysa® <sup>[20]</sup>	Patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker die twee eerdere anti-HER2 behandelingen hebben gekregen	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine versus placebo + trastuzumab + capecitabine	Partitioned survival model met 3 gezondheids-toestanden (progressievrij, post-progressie, overlijden)	Levenslang (10 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandelkosten</li> <li>2. Monitoringskosten</li> <li>3. Toedieningskosten</li> <li>4. Zorggebruik/ziekten management</li> <li>5. Kosten levenseinde</li> <li>6. Kosten van bijwerkingen</li> <li>7. Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, productiviteitskosten)</li> </ol>	€208,439 per QALY	Het document waarin de input parameters zijn gevalideerd door klinische experts is niet compleet en de validatie van het model is niet voldoende.	Kosten van zorggebruik, niet-medische kosten (workability score, absentie percentage, aantal uren mantelzorg)

Kadcyla® (2020) <sup>[3]</sup>	Patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker, waarbij sprake is van invasieve restziekte na een taxaan gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling	Trastuzumab emtansine versus trastuzumab	Partitioned survival model met 6 gezondheids-toestanden (invasieve ziektevrije overleving (met onderscheid on/off treatment), niet-gemetastaseerd recidief (locoregionaal recidief, contralaterale borstkanker), remissie van een niet-gemetastaseerd recidief, eerstelijns gemetastaseerde borstkanker, volgende behandelingslijnen (2L mBC en later, overlijden)	Levenslang (51 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandelkosten</li> <li>2. Monitoringskosten</li> <li>3. Toedieningskosten</li> <li>4. Zorggebruik/ziektemanagement</li> <li>5. Kosten levenseinde</li> <li>6. Kosten van bijwerkingen</li> <li>7. Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, productiviteitskosten)</li> </ol>	€196 per QALY	De kosten van zorggebruik voor de gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op gemiddelde DBC prijzen. Deze kosten zouden gebaseerd moeten worden op kostprijzen.	Toedieningskosten, kosten van levenseinde, kosten van bijwerkingen
Ibrance® <sup>[4]</sup> 7)	Patiënten met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder met hormonale therapie zijn behandeld (1L), en patiënten die eerder met hormonale therapie zijn behandeld (2L)	<p>1L: palbociclib + letrozol versus placebo + letrozol</p> <p>2L: palbociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant</p>	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden (progressievrij, postprogressie, overlijden)	Levenslang (25 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandelkosten</li> <li>2. Monitoringskosten</li> <li>3. Toedieningskosten</li> <li>4. Zorggebruik/ziektemanagement</li> <li>5. Kosten levenseinde</li> <li>6. Kosten van bijwerkingen</li> <li>7. Niet-medische kosten (reiskosten, mantelzorgkosten, productiviteitskosten)</li> </ol>	<p>1L: €160,166 per QALY</p> <p>2L: €173,186 per QALY</p>	<p>De bijwerkingen (effect op de utiliteiten) hadden apart in de modellen verwerkt moeten worden.</p> <p>De OS is onzorgvuldig verzameld of gebaseerd op een geheel ander geneesmiddel.</p>	Kosten van bijwerkingen

Herceptin® <sup>[48]</sup>	Patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker na chirurgie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing)	Trastuzumab + chemotherapie versus chemotherapie	Markov model met 4 gezondheidstoestanden (ziektevrije overleving, metastaserend, ziektevrije overleving cardiale gebeurtenis (alleen voor patiënten met behandeling), overlijden)	Levenslang (een patiënt wordt maximaal 100 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandelkosten</li> <li>2. Monitoringskosten</li> <li>3. Toedieningskosten</li> <li>4. Zorggebruik/ziekten management</li> <li>5. Niet-medische kosten (productiviteitskosten)</li> </ol>	€15,353 per QALY	<p>De (berekening van ) overgangskansen gebruikt in het model zijn niet adequaat beschreven.</p> <p>De methode om utiliteiten te berekenen is niet voldoende uitgelegd.</p> <p>Het is niet duidelijk hoe de resultaten van het uitkomstenonderzoek gebruikt worden om de kosten per gezondheidstoestand te berekenen.</p> <p>Sommige aannames zijn niet voldoende onderbouwd.</p>	--
Perjeta® <sup>[49]</sup>	Patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gekregen	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel versus trastuzumab + docetaxel	Partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden (progressievrij, post-progressie, overlijden)	Levenslang (25 jaar)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandelkosten</li> <li>2. Toedieningskosten</li> <li>3. Zorggebruik/ziekten management</li> <li>4. Kosten van bijwerkingen</li> <li>5. Niet-medische kosten (reiskosten, productiviteitskosten)</li> </ol>	€148,824 per QALY	<p>Geneesmiddelenkosten zijn berekend door proporties van flacons te nemen, terwijl in de praktijk veelal een aangebroken flacon niet (helemaal) opgebruikt wordt. In de praktijk zal hierdoor de hoeveelheid gebruikte flacons hoger liggen en zal de ICER hoger worden.</p>	Kosten van bijwerkingen

DBC, diagnose behandel combinatie; HER2, humane epidermale-groefactorreceptor-2; ICER, incrementele kosteneffectiviteitsratio; KEA, kosteneffectiviteitsanalyse; OS, algehele overleving; QALY, quality-adjusted life year; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan; ZIN, Zorginstituut Nederland; 1L, eerste lijn; 2L, tweede lijn

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

Publicatie	Indicatie	Jaar	Land	Behandellijn	Behandeling	Model structuur	QALYs	ICER (kosten per QALY)	Data die is gebruikt KEA T-DXd
Squires et al. <sup>[50]</sup>	HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker	2016	Verenigd Koninkrijk	Tweede lijn	T-DM1 versus lapatinib + capecitabine	State transitie model met 3 gezondheidstoestanden: Progressievrij, post-progressie, overlijden.	T-DM1 1.91 versus lapatinib+ capecitabine 1.45	£167,000 per QALY	-
Wang et al. <sup>[51]</sup>	HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker	2020	Taiwan	Tweede lijn	T-DM1 versus lapatinib + capecitabine	Markov model met 3 gezondheidstoestanden: Progressievrij, post-progressie, overlijden.	T-DM1 0.74 versus lapatinib+ capecitabine 0.60	NTD 5,704,717 per QALY	-

HER2, humane epidermale-groefactorreceptor-2; ICER, incrementele kosteneffectiviteitsratio; KEA, kosteneffectiviteitsanalyse, NTD, New Taiwan Dollar; QALY, quality-adjusted life year; T-DM1, trastuzumab-emtansine; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan



**Tabel B4. Regressiecoëfficiënten voor model 1 waarin progressiestatus als onafhankelijke variabele is geïncludeerd, en model 2, waarin progressiestatus en behandelarm als onafhankelijke variabelen zijn geïncludeerd (Nederlandse EQ-5D tarief)**

	<b>Model 1*</b>		<b>Model 2**</b>	
	<b>Regressie coëfficiënten (95% CI)</b>	<b>p-waarde</b>	<b>Regressie coëfficiënten (95% CI)</b>	<b>p-waarde</b>
Intercept	0.839 (0.826, 0.851)	<.0001	0.831 (0.814, 0.847)	<.0001
Behandelarm	n.v.t.	n.v.t.	0.013 (-0.011, 0.036)	0.2908
Progressiestatus	-0.046 (-0.075, -0.016)	0.0026	-0.041 (-0.069, -0.014)	0.0036

\*Goodness-of fit QIC model 1: 4663.34

\*\*Goodness-of fit QIC model 2: 4672.72

**Tabel B5. parameter limieten in de deterministische gevoeligheidsanalyses**

<b>Variable</b>	<b>Base value</b>	<b>Alternatieve low</b>	<b>Alternatieve high</b>	<b>Source of uncertainty estimates</b>
Discount rate for costs	0.040	0.032	0.048	Assumption
Discount rate for health gains	0.015	0.012	0.018	Assumption
Administration cost - Trastuzumab deruxtecan	240.673	194.955	291.134	95%CI based on ±20%
Administration cost - Trastuzumab emtansine	240.673	194.955	291.134	95%CI based on ±20%
Utilities - Progression-free - Trastuzumab deruxtecan	0.843	0.825	0.861	SE, DB03
Utilities - Progression-free - Trastuzumab emtansine	0.831	0.814	0.847	SE, DB03
Utilities - Progressed - Trastuzumab deruxtecan	0.802	0.771	0.831	SE, DB03
Utilities - Progressed - Trastuzumab emtansine	0.789	0.757	0.820	SE, DB03
Utilities - Disutilities AE - Trastuzumab deruxtecan	-0.013	-0.010	-0.015	95%CI based on ±20%
Utilities - Disutilities AE - Trastuzumab emtansine	-0.004	-0.003	-0.005	95%CI based on ±20%
Health state cost - Progression-free - Oncology assessment	100.757	81.617	121.882	95%CI based on ±20%
Health state cost - Progression-free - LVEF assessment: MUGA scan	309.199	250.464	374.029	95%CI based on ±20%
Health state cost - Progression-free - CT scan	142.831	115.699	172.778	95%CI based on ±20%
Health state cost - Post-progression - Oncology assessment	100.757	81.617	121.882	95%CI based on ±20%
Health state cost - Post-progression - LVEF assessment/MUGA scan	309.199	250.464	374.029	95%CI based on ±20%
Health state cost - Post-progression - CT scan	142.831	115.699	172.778	95%CI based on ±20%
Health state cost - End of	5055.858	4095.451	6115.913	95%CI based on

life - Death due to disease				±20%
AE cost - Neutrophil count decreased	1437.888	1164.747	1739.368	95%CI based on ±20%
AE cost - Anaemia	2016.297	1633.283	2439.052	95%CI based on ±20%
AE cost - White blood cell decrease	2061.373	1669.796	2493.578	95%CI based on ±20%
AE cost - Platelet count decreased	3789.217	3069.420	4583.697	95%CI based on ±20%
AE cost - Nausea	87.172	70.613	105.449	95%CI based on ±20%
AE cost - Fatigue	135.780	109.987	164.249	95%CI based on ±20%
AE cost - Increased AST	340.348	275.696	411.708	95%CI based on ±20%
AE cost - Interstitial lung disease (ILD)	4635.721	3755.122	5607.686	95%CI based on ±20%
AE cost - Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease	1305.840	1057.783	1579.634	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Neutrophil count decreased - Trastuzumab deruxtecan	0.191	0.154	0.231	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Anaemia - Trastuzumab deruxtecan	0.058	0.0469	0.0701	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - White blood cell decrease - Trastuzumab deruxtecan	0.066	0.0534	0.0798	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Platelet count decreased - Trastuzumab deruxtecan	0.070	0.0567	0.0846	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Nausea - Trastuzumab deruxtecan	0.066	0.0534	0.0798	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Fatigue - Trastuzumab deruxtecan	0.051	0.0413	0.0617	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Increased AST - Trastuzumab deruxtecan	0.008	0.00648	0.00968	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Interstitial lung disease (ILD) - Trastuzumab deruxtecan	0.008	0.00648	0.00968	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease - Trastuzumab deruxtecan	0.027	0.0219	0.0327	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Neutrophil count decreased - Trastuzumab emtansine	0.031	0.0251	0.0375	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Anaemia - Trastuzumab emtansine	0.042	0.0340	0.0508	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - White blood cell decrease - Trastuzumab emtansine	0.004	0.00324	0.00484	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Platelet count decreased - Trastuzumab emtansine	0.249	0.201	0.300	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Nausea - Trastuzumab emtansine	0.004	0.00324	0.00484	95%CI based on ±20%

AE - Incidence - Fatigue - Trastuzumab emtansine	0.008	0.00648	0.00968	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Increased AST - Trastuzumab emtansine	0.05	0.0405	0.0605	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Interstitial lung disease (ILD) - Trastuzumab emtansine	0.000	0.000	0.000	95%CI based on ±20%
AE - Incidence - Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease - Trastuzumab emtansine	0.004	0.00324	0.00484	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Indirect costs - Labour force participation	0.644	0.511	0.767	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Workability progressed	0.359	0.289	0.432	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Work hours a week	25.800	20.899	31.209	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Median hourly wage	35.016	28.364	42.358	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Absenteesm	0.560	0.447	0.670	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Travel costs - Proportion of patients incur travel costs	1.000	0.898	1.000	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Travel costs - Average distance to hospital	14.000	11.341	16.935	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Travel costs - Number of visits per week PF	0.333	0.270	0.403	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Travel costs - Number of visits per week PD	0.333	0.270	0.403	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Travel costs - Cost per km	0.210	0.170	0.254	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Travel costs - Parking costs	3.322	2.691	4.018	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Carer costs - % Patients in PF	0.750	0.586	0.883	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Carer costs - % Patients in PP	0.900	0.659	0.997	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Carer costs - Median hourly wage	15.501	12.556	18.751	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Carer costs - Hours a week in PF	6.923	5.608	8.374	95%CI based on ±20%
Societal perspective cost - Carer costs - Hours a week in PD	6.923	5.608	8.374	95%CI based on ±20%
Number of resources per cycle - PF HS - Oncology assessment	0.500	0.405	0.605	95%CI based on ±20%
Number of resources per	0.250	0.203	0.302	95%CI based on

cycle - PF HS - LVEF assessment: MUGA scan				±20%
Number of resources per cycle - PF HS - CT scan	0.250	0.203	0.302	95%CI based on ±20%
PF HS - One-off costs	0.000	0.000	0.000	95%CI based on ±20%
Number of resources per cycle - PD HS - Oncology assessment	0.500	0.405	0.605	95%CI based on ±20%
Number of resources per cycle - PD HS - LVEF assessment/MUGA scan	0.250	0.203	0.302	95%CI based on ±20%
Number of resources per cycle - PD HS - CT scan	0.250	0.203	0.302	95%CI based on ±20%
Number of resources per cycle - EOL - Death due to disease	1.000	0.810	1.210	95%CI based on ±20%
Patients (%) using resources - EOL - Death due to disease	1.000	0.898	1.000	95%CI based on ±20%
Relative dose intensity - Trastuzumab deruxtecan - 100	0.999	0.989	1.000	SE, DB03
Relative dose intensity - Trastuzumab emtansine - 100	0.999	0.989	1.000	SE, DB03
Relative dose intensity - Trastuzumab emtansine - 160	0.999	0.989	1.000	SE, DB03
Proportion PFS events due to death - trastuzumab-deruxtecan	0.0801	0.0651	0.0973	95%CI based on ±20%
Proportion PFS events due to death - trastuzumab-emtansine	0.0380	0.0307	0.0460	95%CI based on ±20%
HR trastuzumab-deruxtecan vs trastuzumab-emtansine OS	0.555	0.359	0.858	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - Mean treatment duration - trastuzumab-emtansine	7.103	5.754	8.593	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - Mean treatment duration - Trastuzumab + capecitabine	6.100	4.941	7.379	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - Mean treatment duration - Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	9.300	7.533	11.250	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - RDI - trastuzumab-emtansine	0.999	0.989	1.000	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - RDI - Trastuzumab + capecitabine	0.790	0.612	0.923	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - RDI - Tucatinib	0.885	0.657	0.993	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - RDI - Trastuzumab + capecitabine (with tucatinib)	0.739	0.579	0.872	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 3L	0.500	0.400	0.600	95%CI based on

after trastuzumab-deruxtecan - trastuzumab-emtansine				±20%
Subsequent treatment - 3L after trastuzumab-deruxtecan - Trastuzumab + capecitabine	0.500	0.400	0.600	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 3L after trastuzumab-emtansine - Trastuzumab + capecitabine	1.000	0.898	1.000	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 4L after TDXd - TDM1	0.000	0.000	0.000	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 4L after TDXd - Trastuzumab + capecitabine	1.000	0.898	1.000	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 4L after TDXd - Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	0.000	0.000	0.000	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 4L after TDM1 - TDM1	0.000	0.000	0.000	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 4L after TDM1 - Trastuzumab + capecitabine	1.000	0.898	1.000	95%CI based on ±20%
Subsequent treatment - 4L after TDM1 - Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	0.000	0.000	0.000	95%CI based on ±20%

AE. adverse event; AST. aspartate aminotransferase; CT. computerized tomography; EOL. end-of-life; HR. hazard ratio; HS. health state; km. kilometer; LVEF. left ventricular ejection fraction; MUGA. multigated acquisition scan; OS. overall survival; PD. post-progression; PF. pre-progression; PFS. progression-free survival; 3L. third line; 4L fourth line

<b>Tabel B6. parameter limieten in de probabilistische gevoeligheidsanalysesVariable</b>	<b>Base value</b>	<b>Standard error</b>	<b>Distributio n</b>
Average weight	72.0	7.347	Normal
End of life costs	5,055.86	515.904	Gamma
Administration cost - Trastuzumab deruxtecan	240.673	24.558	Gamma
Administration cost - Trastuzumab emtansine	240.673	24.558	Gamma
Utilities - Progression-free -Trastuzumab deruxtecan	0.843	0.009	Beta
Utilities - Progression-free - Trastuzumab emtansine	0.831	0.0083	Beta
Utilities - Progressed - Trastuzumab deruxtecan	0.802	0.0154	Beta
Utilities - Progressed - Trastuzumab emtansine	0.789	0.0161	Beta
Utilities - Disutilities AE - Trastuzumab deruxtecan	-0.013	-0.001	Beta
Utilities - Disutilities AE - Trastuzumab emtansine	-0.004	-0.000	Beta
Health state cost - Progression-free - Oncology assessment	100.757	10.281	Gamma
Health state cost - Progression-free - LVEF assessment: MUGA scan	309.199	31.551	Gamma
Health state cost - Progression-free - CT scan	142.831	14.575	Gamma
Health state cost - Post-progression - Oncology assessment	100.757	10.281	Gamma
Health state cost - Post-progression - LVEF assessment: MUGA scan	309.199	31.551	Gamma
Health state cost - Post-progression - CT scan	142.831	14.575	Gamma
Health state cost - End of life - Death due to disease	5055.858	515.904	Gamma
AE cost - Neutropenia	1437.888	146.723	Gamma
AE cost - Anemia	2016.297	205.745	Gamma
AE cost - Leukopenia	2061.373	210.344	Gamma
AE cost - Thrombocytopenia	3789.217	386.655	Gamma
AE cost - Nausea	87.172	8.895	Gamma
AE cost - Fatigue	135.780	13.855	Gamma
AE cost - Increased AST	340.348	34.729	Gamma
AE cost - Interstitial lung disease (ILD)	4635.721	473.033	Gamma
AE cost - Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease	1305.840	133.249	Gamma
AE - Incidence - Neutropenia - Trastuzumab deruxtecan	0.191	0.0195	Beta
AE - Incidence - Anemia - Trastuzumab deruxtecan	0.058	0.00592	Beta
AE - Incidence - Leukopenia - Trastuzumab deruxtecan	0.066	0.00673	Beta
AE - Incidence - Thrombocytopenia - Trastuzumab deruxtecan	0.070	0.00714	Beta
AE - Incidence - Nausea - Trastuzumab deruxtecan	0.066	0.00673	Beta
AE - Incidence - Fatigue - Trastuzumab	0.051	0.00520	Beta

deruxtecan			
AE - Incidence - Increased AST - Trastuzumab deruxtecan	0.008	0.000816	Beta
AE - Incidence - Interstitial lung disease (ILD) - Trastuzumab deruxtecan	0.008	0.000816	Beta
AE - Incidence - Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease - Trastuzumab deruxtecan	0.027	0.00276	Beta
AE - Incidence - Neutropenia - Trastuzumab emtansine	0.031	0.00316	Beta
AE - Incidence - Anemia - Trastuzumab emtansine	0.042	0.00429	Beta
AE - Incidence - Leukopenia - Trastuzumab emtansine	0.004	0.000408	Beta
AE - Incidence - Thrombocytopenia - Trastuzumab emtansine	0.249	0.0254	Beta
AE - Incidence - Nausea - Trastuzumab emtansine	0.004	0.000408	Beta
AE - Incidence - Fatigue - Trastuzumab emtansine	0.008	0.000816	Beta
AE - Incidence - Increased AST - Trastuzumab emtansine	0.050	0.00510	Beta
AE - Incidence - Interstitial lung disease (ILD) - Trastuzumab emtansine	0.000	0.000	Beta
AE - Incidence - Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease - Trastuzumab emtansine	0.004	0.000408	Beta
Societal perspective cost - Indirect costs - Labour force participation	0.644	0.0657	Beta
Societal perspective cost - Workability progressed	0.359	0.0366	Beta
Societal perspective cost - Work hours a week	25.800	2.633	Gamma
Societal perspective cost - Median hourly wage	35.016	3.573	Gamma
Societal perspective cost - Absenteesm	0.560	0.0571	Beta
Societal perspective cost - Travel costs - Proportion of patients incur travel costs	1.000	0.102	Beta
Societal perspective cost - Travel costs - Average distance to hospital	14.000	1.429	Gamma
Societal perspective cost - Travel costs - Number of visits per week PF	0.333	0.0340	Gamma
Societal perspective cost - Travel costs - Number of visits per week PP	0.333	0.0340	Gamma
Societal perspective cost - Travel costs - Cost per km	0.210	0.0215	Gamma
Societal perspective cost - Travel costs - Parking costs	3.322	0.339	Gamma
Societal perspective cost - Carer costs - % Patients in PF	0.750	0.0765	Beta
Societal perspective cost - Carer costs - % Patients in PP	0.900	0.0918	Beta
Societal perspective cost - Carer costs - Median hourly wage	15.501	1.581	Gamma
Societal perspective cost - Carer costs - Hours a week in PF	6.923	0.706	Gamma
Societal perspective cost - Carer costs - Hours a week in PP	6.923	0.706	Gamma
Number of resources per cycle - PF HS - Oncology assessment	0.500	0.0510	Gamma

Number of resources per cycle - PF HS - LVEF assessment: MUGA scan	0.250	0.0255	Gamma
Number of resources per cycle - PF HS - CT scan	0.250	0.0255	Gamma
PF HS - One-off costs	0.000	0.000	Gamma
Number of resources per cycle - PP HS - Oncology assessment	0.500	0.0510	Gamma
Number of resources per cycle - PP HS - LVEF assessment: MUGA scan	0.250	0.0255	Gamma
Number of resources per cycle - PP HS - CT scan	0.250	0.0255	Gamma
Number of resources per cycle - EOL - Death due to disease	1.000	0.102	Gamma
Patients (%) using resources - EOL - Death due to disease	1.000	0.102	Beta
Vial sharing	0.000	0.000	Beta
Relative dose intensity -Trastuzumab deruxtecan - 100	0.999	0.00511	Beta
Relative dose intensity -Trastuzumab emtansine - 100	0.999	0.005	Beta
Relative dose intensity -Trastuzumab emtansine - 160	0.999	0.005	Beta
Proportion PFS events due to death - T-DXd	0.080	0.008	Beta
Proportion PFS events due to death - T-DM1	0.038	0.004	Beta
HR T-DXd vs T-DM1 OS	0.555	1.249	Log-normal
Subsequent treatment - Mean treatment duration - T-DM1	7.103	0.725	Gamma
Subsequent treatment - Mean treatment duration - Trastuzumab + capecitabine	6.100	0.622	Gamma
Subsequent treatment - Mean treatment duration - Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	9.300	0.949	Gamma
Subsequent treatment - RDI - T-DM1	0.999	0.0048	Beta
Subsequent treatment - RDI - Trastuzumab + capecitabine	0.790	0.0806	Beta
Subsequent treatment - RDI - Tucatinib	0.885	0.0903	Beta
Subsequent treatment - RDI - Trastuzumab + capecitabine (with tucatinib)	0.739	0.0754	Beta

AE. adverse event; AST. aspartate aminotransferase; CT. computerized tomography; EOL. end-of-life; HR. hazard ratio; HS. health state; kg. kilogram; m. meter; m<sup>2</sup>. squared meter; LVEF. left-ventricular ejection fraction; MUGA. multigated acquisition scan; OS. overall survival; PD. post-progression; PF. pre-progression; PFS. progression-free survival; RDI. relative dose intensity; 3L. third line; 4L fourth line