



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2021049295

Datum 17 januari 2022
Betreft Pakketadvies tucatinib (Tukysa®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. dr. T.H.L. Tran
T +31 (0)6 120 014 12

Onze referentie
2021049295

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van tucatinib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Er is sprake van een effectieve behandelingscombinatie die zorgt voor een klinisch relevante winst in de algehele overleving. Het is echter geen kosteneffectieve behandeling en gaat tevens gepaard met aanzienlijke meerkosten voor het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut adviseert u om tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine op te nemen in het pakket, mits een prijsreductie van minstens 65% wordt behaald.

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket 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 we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie.

Het Zorginstituut heeft tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de genoemde indicatie beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹:

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de 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 voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
17 januari 2022

Onze referentie
2021049295

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

Tucatinib (Tukysa®) is onderzocht in de gerandomiseerde HER2CLIMB studie en vergeleken met placebo, in beide behandelarmen als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine. Op basis van deze studie kan worden geconcludeerd dat tucatinib als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving. Behandeling met tucatinib resulteerde ten opzichte van placebo, als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine, in een 34% lagere kans op overlijden (Hazard Ratio [HR] 0,66; 95% BI: 0,50-0,88). Het absolute verschil in mediane overleving bedroeg 4,5 maand in het voordeel van tucatinib. Dit betekent dat patiënten langer leven wanneer tucatinib wordt toegevoegd aan de combinatie van trastuzumab met capecitabine. De mediane progressievrije overleving nam significant toe met 2,2 maanden (HR 0,54; 95% BI: 0,42-0,71). In de vooraf gespecificeerde subgroep met hersenmetastasen bedroeg het verschil in mediane PFS eveneens 2,2 maanden (HR 0,48; 95% BI: 0,34 – 0,69). Zowel de absolute winst op algehele overleving als de relatieve effectschatting voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een klinisch relevant effect.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten kwamen vaker voor tijdens behandeling met tucatinib als toevoeging aan capecitabine en trastuzumab maar de incidentie voor staken van de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten was laag, zowel tijdens behandeling met tucatinib (4%) als met placebo (2,5%). Daarbij is er in de studie geen aanwijzing voor een verslechtering in kwaliteit van leven gevonden door de toevoeging van tucatinib aan de gebruikelijke behandeling met trastuzumab en capecitabine. In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten dan ook acceptabel.

Budgetimpact

Behandeling met tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker patiënten die ten minste twee voorafgaande HER2-gerichte behandelingen hebben ontvangen kost €84.983 per patiënt. De meerkosten van tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine worden geraamd op €14 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Het gaat om 218 patiënten in het derde jaar.

Kosteneffectiviteit

De aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyse is van voldoende methodologische kwaliteit. De kosteneffectiviteitsradio (ICER) is bepaald op €208.439 per QALY. Hiermee is de behandeling met tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine niet kosteneffectief en zou de prijs met minstens 65% moeten dalen om onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY te vallen.

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de genoemde indicatie op te nemen in het pakket mits een prijsreductie van minstens 65% wordt behaald.

Evaluatie

Als tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine in het verzekerde pakket instroomt, zal het Zorginstituut het gebruik van de genoemde combinatie monitoren. Wij zullen u uiterlijk in 2025 informeren over onze bevindingen.

Zorginstituut Nederland kijkt dan in de context van het behandellandschap naar:

- de overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- de kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

17 januari 2022

Onze referentie

2021049295

2021049066

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen

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

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. 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 12 december 2021 gesproken over de vraag of tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering heeft Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen de vereniging heeft ingebracht.

" De patiëntenvereniging is verheugd dat tucatinib een nieuw perspectief biedt met een overlevingswinst van 4,5 maand voor patiënten met eindstadium borstkanker en met behoud van kwaliteit van leven. De patiëntenvereniging ziet het als een doorbraak dat tucatinib ook effect heeft bij vrouwen met hersenmetastasen. De patiëntenvereniging pleit ervoor om haast te maken met de onderhandeling, zodat dit middel snel voor patiënten beschikbaar komt."

Ook de fabrikant Seagen heeft gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. *"Seagan focust op het ontwikkelen van medicijnen tegen kanker, wat een langdurig en kostbaar traject is. Seagen geeft aan in verhouding tot andere fabrikanten een groot deel (80%) van zijn omzet in R&D te investeren. Seagen vindt de registratiestudie bijzonder omdat ook patiënten met hersenmetastasen werden geïncludeerd. Recent hebben Frankrijk en Duitsland tucatinib ook positief beoordeeld en er worden nieuwe medicijnen verwacht die van invloed zullen zijn op de genoemde start- en stopcriteria."*

Op verzoek van de commissie was een behandelaar namens de beroepsgroep beschikbaar voor het beantwoorden van vragen. Deze gingen over de vraag of het gewenst is om het beleid met betrekking tot screening van hersenmetastasen te herzien en over de plaatsbepaling van tucatinib. Beide vragen hadden als doel na te gaan of het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze behandeling goed door het Zorginstituut is ingeschat. De behandelaar verwacht niet er wetenschappelijke gronden zijn om het beleid wat betreft screening van hersenmetastasen te wijzigen. De behandelaar heeft daarnaast de plaatsbepaling toegelicht. Op basis van de antwoorden van de behandelaar heeft de commissie geconcludeerd dat het door het Zorginstituut ingeschatte patiëntvolume realistisch is.

Advies

Vertrekpunt van de discussie in de commissie is dat:

- Er sprake is van een effectieve behandeling, met een gemiddelde winst in overleving van 4,5 maand.
- Er geen sprake is van een kosteneffectieve behandeling (de ICER is 208.439/QALY bij een referentiewaarde van 80.000 euro per QALY die bij de hoogste ziektelast categorie het uitgangspunt is). Er is een prijsdaling van ten minste 65% nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te komen.
- Er voor tucatinib nog indicatie-uitbreidingen worden verwacht.

De commissie heeft gediscussieerd over de vraag of er redenen te zijn om de referentiewaarde van €80.000 per QALY op basis van de ziektelast niet als uitgangspunt voor de discussie te nemen en voor een lager bedrag te kiezen. Gezien de ernst van de aandoening (zeer ernstig), het feit dat het een nieuwe behandeling betreft en er geen sprake is van een grote onzekerheid over de effectiviteit, ziet de commissie hier geen redenen voor. De commissie ziet echter ook geen reden om een bedrag boven de referentiewaarde te accepteren. Hierdoor zal dan namelijk teveel verdringing van andere zorg plaatsvinden.

Er is ook gesproken over de vraag of het uitgeven van een dergelijk bedrag in de palliatieve fase van de ziekte met een beperkte winst in overleving het meeste bijdraagt aan kwaliteit van leven of dat andere besteding wellicht meer bijdraagt aan de best mogelijke kwaliteit van leven. Deze vraag is breder dan deze specifieke casus en rechtvaardigt naar de mening van de commissie een nadere discussie op een ander moment.

Op basis van het bovenstaande komt de commissie tot een negatief advies, tenzij een kortingspercentage van ten minste 65% wordt onderhandeld, waarbij de commissie adviseert om bij de onderhandeling rekening te houden met de komst van indicatie-uitbreidingen.



Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 22 november 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021014011
Volgnummer	2021021089
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 20

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 25

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid¹ 27

3.7 Gebruiksgemak 28

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 35

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 5: Baseline tabel 39

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 41

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43

Literatuur 45

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

Afkortingen

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

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van tucatinib (Tukysa®) i.c.m. trastuzumab en capecitabine bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.

Tucatinib i.c.m. trastuzumab en capecitabine is daarbij vergeleken met placebo i.c.m. trastuzumab en capecitabine op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De CieBOM doet een plaatsbepaling voor tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine als palliatieve behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en trastuzumab emtansine.

Tucatinib is onderzocht in de gerandomiseerde HER2CLIMB studie en vergeleken met placebo, in beide behandelarmen als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine.

Op basis van deze studie kan worden geconcludeerd dat tucatinib als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine een klinisch relevant effect heeft op de progressievrije overleving. Deze conclusie kan tevens worden getrokken voor patiënten met hersenmetastasen. Patiënten in de studie konden zowel stabiele als actieve (progressief na lokale behandeling) hersenmetastasen hebben. In een mature tussentijdse (interim) analyse werd tevens een klinisch relevante winst op overleving gezien. De finale resultaten worden verwacht in 2023.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten komen vaker voor tijdens behandeling met tucatinib maar de incidentie voor staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten is laag tijdens zowel behandeling met tucatinib (4%) als met placebo (2,5%), als toevoeging aan capecitabine en trastuzumab. Daarbij is er in de studie, alhoewel exploratief en waarbij sprake is van veel missende data, geen aanwijzing voor een verslechtering in kwaliteit van leven gevonden door de toevoeging van tucatinib aan de gebruikelijke behandeling met trastuzumab en capecitabine. In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten dan ook acceptabel.

Tucatinib i.c.m. trastuzumab en capecitabine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met HER2 positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 november 2021.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tucatinib i.c.m. trastuzumab en capecitabine bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam tucatinib (Tukysa®) 50 mg en 150 mg filmomhulde tabletten ¹

Geregistreerde indicatie:

Tucatinib is geïndiceerd in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.

Claim van de fabrikant:

De toevoeging van tucatinib aan de gebruikelijke behandeling met trastuzumab en capecitabine heeft een therapeutische meerwaarde voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.

Doseringsadvies:

De aanbevolen dosis is 300 mg tucatinib (twee tabletten van 150 mg) die tweemaal daags continu moeten worden ingenomen in combinatie met trastuzumab en capecitabine, in doses die beschreven worden in tabel 1. De componenten van de behandeling kunnen in willekeurige volgorde worden toegediend.

Behandeling met tucatinib moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Tabel 2 toont de aanbevolen dosisverlagingen van tucatinib in geval van bijwerkingen.

Tabel 1: Aanbevolen dosering

Behandeling	Dosis	Behandelingsdagen	Tijdstip t.o.v. inname van voedsel
Tucatinib	300 mg oraal tweemaal daags	Continu	Met of zonder een maaltijd
Capecitabine	1.000 mg/m ² oraal tweemaal daags	Dag 1 tot en met 14 elke 21 dagen	Binnen 30 minuten na een maaltijd
Trastuzumab Intraveneuze dosering Aanvangsdosis Daaropvolgende doses OF Subcutane dosering	8 mg/kg intraveneus 6 mg/kg intraveneus 600 mg subcutaan	Dag 1 Elke 21 dagen Elke 21 dagen	Niet van toepassing

Dosisniveau	Dosis tucatinib
Aanbevolen startdosis	300 mg tweemaal daags
Eerste dosisverlaging	250 mg tweemaal daags
Tweede dosisverlaging	200 mg tweemaal daags
Derde dosisverlaging	150 mg tweemaal daags ¹

Samenstelling:
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg of 150 mg tucatinib.

Werkingsmechanisme:
Tucatinib is een omkeerbare, sterke en selectieve tyrosinekinaseremmer van HER2. In cellulaire signaleringsassays is tucatinib > 1.000-voudig selectiever voor HER2 dan voor de epidermale groeifactorreceptor. In vitro heeft tucatinib een remmend effect op de fosforylering van HER2 en HER3, wat leidt tot remming van neerwaartse celsignaling en celproliferatie, en afsterven van HER2-gedreven tumorcellen induceert. In vivo heeft tucatinib een remmend effect op de groei van HER2-gedreven tumoren, en de combinatie van tucatinib met trastuzumab vertoonde in vitro en in vivo een sterkere antitumorwerking dan met één van beide geneesmiddelen alleen.

Bijzonderheden:
Tucatinib heeft 11 februari 2021 EMA-goedkeuring gekregen en is in februari 2021 door de Minister voor Medische Zorg in de sluis geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Borstkanker ontwikkelt zich in de melkbuisjes (ductuli) of de melklieren (lobuli) van de borst. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een 'carcinoma in situ', waarbij het carcinoom beperkt blijft tot de ductuli of lobuli, en het invasieve carcinoom waarbij de tumor het omliggende weefsel aantast. Tumorcellen kunnen vervolgens lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor uitzaaiing op afstand (metastasering) kan plaatsvinden.²

Lokaal gevorderde (inoperabele) en gemetastaseerde borstkanker

Er wordt gesproken over een lokaal gevorderd mammacarcinoom (stadium III) als een tumor groter dan 5 cm is óf als de tumor, ongeacht de grootte, is ingegroeid in de thoraxwand of in de huid.³ Er kunnen daarnaast ook uitzaaiingen in de lymfeklieren van de oksel zitten. Er is in alle gevallen geen sprake van aangetoonde uitzaaiingen in andere delen van het lichaam.³

Als een lokaal gevorderd HER2-positief mammacarcinoom niet meer te opereren is, of als er metastasen op afstand worden gevonden (gemetastaseerde borstkanker, stadium IV) zal de behandelingsintentie overgaan van curatief naar palliatief. Palliatieve behandeling is gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.³

HER2-positief

Het humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen (HER2) komt tot overexpressie in ongeveer 15-20% van de borsttumoren.⁴

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Gemetastaseerde borstkanker geeft als gevolg van het uitgebreide metastaseringspatroon een breed scala aan klachten. Naast klachten gerelateerd aan de plek van de uitzaaiing komen meer algemene klachten zoals vermoeidheid, pijn, benauwdheid en verlies van eetlust frequent voor.⁵

De overleving van borstkanker wordt sterk bepaald door het stadium bij diagnose. Van de patiënten met stadium I is 95% na 10 jaar nog in leven, terwijl patiënten met gemetastaseerde borstkanker (stadium IV) een 10-jaarsoverleving hebben van 12%.⁶

De over-expressie van HER2-receptoren (HER2 positieve borstkanker) is tevens een belangrijke ongunstige prognostische factor voor overleving. Na diagnose van gemetastaseerde ziekte bij patiënten met HER2 positieve borstkanker bedraagt de mediane overleving in Nederland 40 maanden (SONABRE register, 2013-2017).⁷ Vanaf het moment van diagnose van hersenmetastasen bedraagt de mediane overleving 15 maanden (Franse ESME register, 2008-2014).⁸ De mediane overleving in een gevorderd stadium van HER2 positieve gemetastaseerde ziekte (na progressie op twee eerdere behandelingslijnen) bedraagt 16-17 maanden.⁹

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Het aantal nieuw gediagnosticeerde (invasieve) borstkankerpatiënten in Nederland bedraagt 15.000. 95% van deze borstkanker patiënten wordt gediagnosticeerd in een vroeg stadium (I-III) en 5% in een gemetastaseerd stadium (IV).¹⁰

Op basis van gegevens uit het Nederlandse SONABRE register (2013-2017) en het Franse ESME register (2008-2014) bedraagt de incidentie van hersenmetastasen op het moment van diagnose van gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker rond de 10%.^{7,8} Ongeveer 50% van de patiënten ontwikkelt hersenmetastasen gedurende het verloop van de gemetastaseerde ziekte.^{11,12}

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De richtlijn Borstkanker van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) (2020) beschrijft de behandeling van HER2-positieve borstkanker.¹³

De behandeling van patiënten met lokaal gevorderde inoperabele ziekte volgt dezelfde behandeling als van patiënten met gemetastaseerde ziekte en bestaat uit:

Eerste lijn:

- Trastuzumab, pertuzumab én docetaxel (of paclitaxel bij intolerantie). Na het afronden van de chemotherapie dient de behandeling met anti-HER2 behandeling gecontinueerd te worden.¹
- Anti-HER2 behandeling plus endocriene therapie, alléén indien hormoonreceptor-positief en in geval van bijzondere omstandigheden zoals contra-indicaties voor chemotherapie, geringe tumorload en/of een traag ziektebeloop

Tweede lijn:

- Trastuzumab-emtansine (T-DM1)
Bij progressie wordt het voortzetten van anti-HER2 behandeling met trastuzumab in combinatie met een vervolgbehandeling geadviseerd.

¹ Patiënten met een metastase binnen 6 maanden na afgeronde adjuvante anti-HER2 behandeling, kunnen in de eerste lijn worden behandeld met T-DM1 [IKNL Borstkanker 2020].

Derde en latere lijnen:

- Een combinatie van single agent chemotherapie (capecitabine of vinorelbine) met trastuzumab
- Een combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab
- De combinatie van lapatinib met capecitabine.

De Nederlandse richtlijn vermeldt dat er geen voorkeur bestaat voor een bepaald schema. Indien de voorkeur aan een oraal schema gegeven wordt is capecitabine + lapatinib een optie.

De optimale behandelduur van anti-HER2 behandelingen bij HER2-positieve gemetastaseerde ziekte na het bereiken van een (al dan niet pathologische) complete respons is niet bekend. Algemeen geldt dat de specifieke anti-HER2 behandeling gecontinueerd wordt zolang deze qua toxiciteit acceptabel is.

Hersenmetastasen

Er wordt bij patiënten met HER2 positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker niet standaard gescreend op hersenmetastasen, waardoor er doorgaans geen aanpassing van de systemische behandeling wordt doorgevoerd.¹⁴

De behandeling van symptomatische hersenmetastasen bij HER2-positieve gemetastaseerde ziekte hangt af van factoren als de performance score, het aantal hersenmetastasen, en voorbehandeling. In de richtlijn Borstkanker wordt vermeld dat er wegens het ontbreken van (gerandomiseerde) studies geen strikte aanbevelingen ten aanzien van systemische therapie kan worden gegeven.¹³ Er wordt verwezen naar de landelijke richtlijn Hersenmetastasen.¹⁵

De richtlijn Hersenmetastasen vermeldt, op basis van gegevens uit case series, fase II studies en subgroep analyses van fase III studies, dat;

- systemische therapie met chemotherapie in combinatie met anti-HER2 therapie kan worden overwogen bij progressieve hersenmetastasen als de conditie van de patiënt dat toelaat en als lokale behandeling (radiotherapie of resectie) niet (meer) mogelijk is, en/of er sprake is van extracraniële progressie die chemotherapie vereist op korte termijn. Opties die worden genoemd zijn primair T-DM1, en anders capecitabine+lapatinib of chemotherapie icm trastuzumab en pertuzumab, mede in relatie tot eerdere behandeling.

Positief cieBOM advies

De cieBOM van de NVMO heeft in april 2021 een positief advies uitgebracht voor het toevoegen van tucatinib aan behandeling met trastuzumab en capecitabine na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammapcarcinoom.¹⁶

Voorgestelde plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

De CieBOM doet een plaatsbepaling voor tucatinib (in combinatie met trastuzumab + capecitabine) als palliatieve behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammapcarcinoom na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1.

In het CieBOM advies van tucatinib wordt capecitabine + trastuzumab (of capecitabine + lapatinib) als een voor Nederland gangbare 3e lijns behandeling gedeut.

Klinische experts hebben, na persoonlijke communicatie met de registratiehouder, aangegeven een voorkeur te hebben voor voortzetting van trastuzumab in

combinatie met capecitabine. De voorkeur voor trastuzumab en capecitabine wordt tevens onderschreven door de EMA en vermeld in de EPAR van tucatinib.⁹ In de recente ESMO-ABC richtlijn wordt de superioriteit van capecitabine + trastuzumab ten opzichte van capecitabine + lapatinib beschreven; in een direct vergelijkende RCT tussen neratinib en lapatinib (beiden icm capecitabine) als derde of latere behandellijn voor gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker heeft het ontbreken van een controlearm met trastuzumab+capecitabine geresulteerd in een negatief advies voor toepassing van neratinib.¹⁴

Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep schriftelijk gevraagd om te duiden of capecitabine+lapatinib in de subpopulatie met (progressieve) hersenmetastasen de voorkeur heeft boven capecitabine+trastuzumab. Hierop heeft het Zorginstituut geen reactie ontvangen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet tucatinib (Tukysa® i.c.m. trastuzumab en capecitabine bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen, aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.
Interventie	Tucatinib toegevoegd aan capecitabine + trastuzumab
Controle-interventie	Capecitabine + trastuzumab
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving (OS) Progressievrije overleving (PFS) Kwaliteit van leven (KvL) Ernstige ongunstige effecten Stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 16-17 maanden is gewenst gezien de geobserveerde mediane overleving van stadium IIIb/IV borstkanker met de huidige gebruikelijke behandelingen. ⁹ De minimale benodigde follow-up duur voor het vaststellen van de PFS bedraagt 3-5 maanden. ⁹
Studiedesign	Randomisatie, een controlegroep en blinding zijn wenselijk; de prognose op de huidige gebruikelijke behandelingen is echter ongunstig. ⁹ Blinding is met name relevant voor de uitkomstmaten progressievrije overleving, kwaliteit van leven en ongunstige effecten.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

<Uitkomstmaat 1 en 2>

Algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS).

De progressievrije overleving (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 algehele kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC QLQ-C30 en de daarbij behorende borstkankermodule (BR23). De QLQ-C30 en QLQ-B23 geven scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score respectievelijk duidt op beter functioneren, meer symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven.¹⁷⁻¹⁹

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

<Uitkomstmaat 4>

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van interventie gerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten. De totale incidentie van ernstige ongunstige effecten (ongeacht gerelateerd aan de interventie) wordt niet meegenomen in de beoordeling.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil voor de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gedefinieerd.

<Uitkomstmaat 5>

Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

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

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland 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.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in juli 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over tucatinib icm trastuzumab en capecitabine en trastuzumab en capecitabine bij volwassen patiënten met HER2 positieve borstkanker. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public

Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

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

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

- Klinische studies waarin tucatinib icm capecitabine en trastuzumab is vergeleken met capecitabine en trastuzumab

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

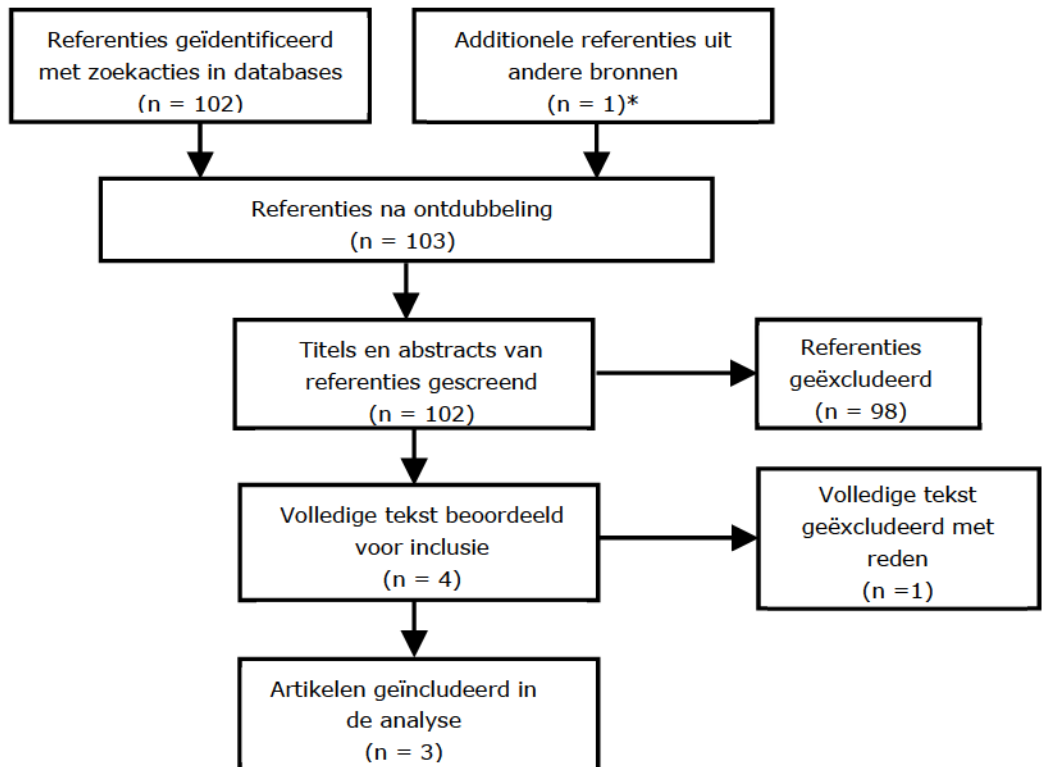
- Congresbijdragen

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 102 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*EPAR tucatinib

De uitkomsten uit de registratiestudie van tucatinib (HER2CLIMB-studie) zijn gepubliceerd in 3 publicaties;

- Murthy et al. 2020. Publicatie t.a.v. de bevindingen voor de primaire (PFS) en belangrijkste secundaire uitkomstmaten (OS en PFS_{hm}).¹²
- Lin et al 2020. Publicatie t.a.v. een exploratieve analyse binnen de HERCLIMB-studie naar het effect van tucatinib als toevoeging aan capecitabine+trastuzumab op de algehele overleving en intracranieële activiteit binnen de subgroep met (stabiele/actieve) hersenmetastasen.²⁰
- Mueller et al 2021. Publicatie t.a.v. een exploratieve analyse binnen de HERCLIMB-studie naar het effect van tucatinib als toevoeging aan capecitabine+trastuzumab op de kwaliteit van leven.²¹

De EPAR van tucatinib (Tukysa®) is additioneel toegevoegd aan de analyse.⁹

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 geïnccludeerde studies

Tucatinib is onderzocht in de multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde HER2CLIMB studie.^{9,12,20,21}

Patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief (centraal bevestigd middels immunohistochemiescore of FISH-genamplificatie) mammacarcinoom werden 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met tucatinib of placebo als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine.

De randomisatie was gestratificeerd voor de aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee), ECOG-performancestatus (0 versus 1) en geografische regio.

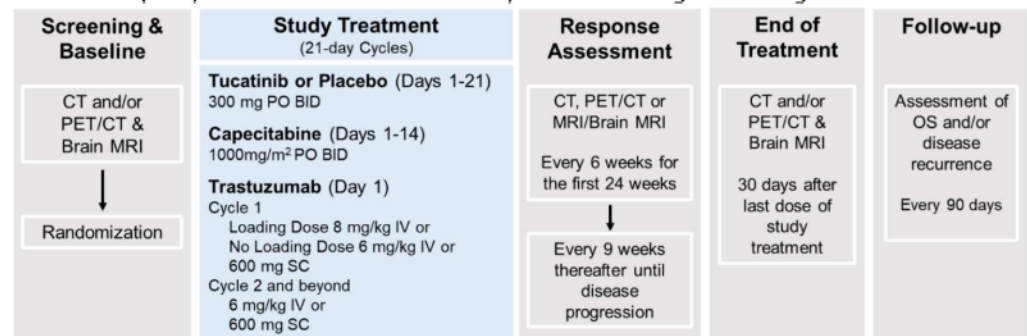
Patiënten met hersenmetastasen (≈47% totale studiepopulatie) konden stabiele hersenmetastasen hebben (geen progressie na lokale behandeling) maar er kon ook sprake zijn van actieve hersenmetastasen (progressie na lokale behandeling of onbehandeld. Indien onbehandeld en bij een diameter >2 cm moest de medische monitor toestemmen voor inclusie).

In totaal had 17-18% van de totale studiepopulatie progressieve hersenmetastasen na lokale behandeling.

Het is onbekend in hoeverre er in geval van stabiele/onbehandelde hersenmetastasen sprake was van symptomatische hersenmetastasen; alle patiënten ondergingen een MRI van de hersenen bij aanvang van de studie ongeacht symptomen. Standaard screenen t.a.v. hersenmetastasen is niet representatief voor de Nederlandse praktijk.

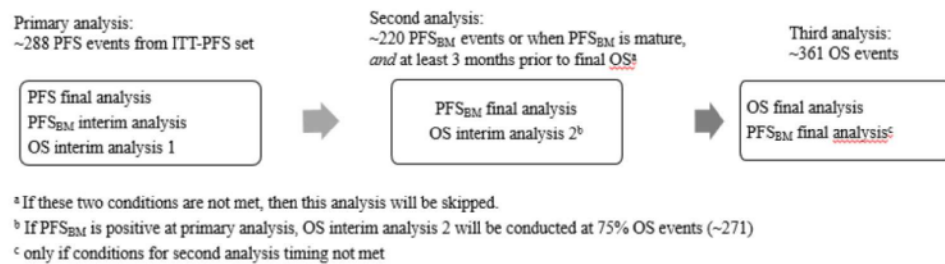
Gedurende de studie is het studieprotocol 9 maal geamendeerd. Initieel betrof het een fase II-studie met 180 geïnccludeerde patiënten. Dit werd verhoogd naar 480 patiënten om de primaire uitkomstmaat progressievrije overleving bepaald door onafhankelijke beoordeling (PFS) te meten. Vervolgens werd dit verhoogd naar 612 patiënten om de secundaire uitkomsten te meten (algehele overleving en PFS door onafhankelijke beoordeling in een vooraf gedefinieerd cohort met hersenmetastasen [PFS_{hm}]). In de EPAR is vermeld dat de blinding tussentijds niet verbroken is geweest en dat de beslissingen voor het aanpassen van de studie niet zijn beïnvloed aan de hand van tussentijdse resultaten.⁹

De studieopzet, inclusief meetmomenten, staat samengevat in figuur 1.



Figuur 1. Studieopzet HER2CLIMB studie. Bron: EPAR tucatinib

De uitkomsten voor algehele overleving en PFS_{hm} werden in vooraf geplande interim analyses onderzocht (zie figuur 2). Een onafhankelijk datamonitoring comité beoordeelde periodiek de niet-geblindeerde data.



Figuur 2. Analyseplan HER2CLIMB studie. Bron: EPAR tucatinib

Ongunstige effecten en staken van de behandeling waren secundaire uitkomstmaten.

Kwaliteit van leven (EQ-5D-5L) werd n.a.v. het 7^e amendement toegevoegd als exploratieve uitkomstmaat en werd derhalve gemeten voor 54% van de totale studiepopulatie.

Patiënten hadden op baseline reeds een behandeling met trastuzumab (100%), pertuzumab (100%), en T-DM1 (100%) ontvangen en hadden mediaan 3 eerdere behandellijnen gekregen voor gemetastaseerde ziekte.^{9,12}

Het overgrote deel van de studiepopulatie had trastuzumab (93%), pertuzumab (91%) en T-DM1 (99%) ontvangen in de gemetastaseerde behandelsetting of zowel in de (neo)adjuvante setting als in de gemetastaseerde setting.⁹ Daarmee komt de voorbehandeling van de studiepopulatie goed overeen met de plaatsbepaling van tucatinib.

De behandeling met tucatinib of placebo i.c.m. capecitabine en trastuzumab was geïndiceerd tot het moment van onacceptabele toxiciteit, ziekteprogressie (vastgesteld middels RECIST), het moment van terugtrekken uit de studie, of het einde van de studieperiode. Cross-over van patiënten uit de placebogroep naar de tucatinib groep was toegestaan nadat alle vooraf gespecificeerde, voor type 1 fout gecontroleerde, eindpunten (PFS, PFS_{hm}, OS_{interim}) significantie hadden bereikt. De uitval van patiënten uit de studie was laag en gelijkwaardig tussen de studiearmen (0,2% t.g.v. loss-to-follow-up, 4,3% door terugtrekken uit de studie).⁹

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de totale studiepopulatie uit de geïnccludeerde studie, de subgroep met hersenmetastasen en de subgroep waarbinnen kwaliteit van leven gegevens zijn verzameld.

3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

<Uitkomstmaat 1>

Algehele overleving (OS)

Behandeling met tucatinib resulteerde ten opzichte van placebo, als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine, in een 34% lagere kans op overlijden (Hazard Ratio [HR] 0,66; 95% BI: 0,50-0,88) binnen een populatie met gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker en na een eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1. Het absolute verschil in mediane overleving bedroeg 4,5 maanden in het voordeel van tucatinib.^{9,12}

Zowel de absolute winst op OS als de relatieve effectschatting voldoen aan de PASKWIL-criteria. De kwaliteit van het bewijs is met 1 niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval van de relatieve effectschatting doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70).

De mediane follow-up bedroeg ~14 maanden ten tijde van deze vooraf geplande interim-analyse. De finale resultaten worden begin 2023 verwacht.⁹

De mediane behandelduur met tucatinib of placebo bedroeg respectievelijk 5,8 of 4,4 maanden.

Klinische experts hebben aangegeven dat de vervolghandelingen na progressie op de studiemedicatie niet representatief zijn voor Nederland (vervolghandelingen bestonden voornamelijk uit trastuzumab [tucatinib vs placebo; 48% vs 55%], lapatinib [tucatinib vs placebo; 13% vs 18%], of hormoontherapie/CDK-remmers [tucatinib vs placebo; 10% vs 10%]). Hiervoor is de kwaliteit van het bewijs echter niet afgewaardeerd omdat de typen vervolghandelingen niet relevant verschillen tussen de behandelarmen.

De prevalentie van hersenmetastasen (ongeacht status stabiel/actief) in de totale studiepopulatie is overeenkomstig met gegevens uit de literatuur binnen patiënten met gevorderde gemetastaseerde borstkanker. De studie was echter niet opgezet om de algehele overleving specifiek in patiënten zonder of met hersenmetastasen te onderzoeken.

De EMA vermeldt dat een op lapatinib gebaseerd behandelregime, gezien het lagere molecuulgewicht en daardoor een efficiëntere passage door de bloed hersenbarrière, mogelijk een betere behandeloptie zou zijn geweest dan trastuzumab bij patiënten met hersenmetastasen.⁹ De Nederlandse richtlijn Hersenmetastasen vermeld lapatinib + capecitabine tevens als een behandeloptie als er sprake is van progressieve symptomatische hersenmetastasen. Screening voor aanwezigheid van hersenmetastasen, zonder dat er sprake is van symptomen, maakt geen deel uit van het behandelbeleid in Nederland. Daarom vindt er in de meeste gevallen van hersenmetastasen geen aanpassing van de therapie plaats. De patiëntengroep met progressieve hersenmetastasen beslaat tevens een relatief beperkt deel van de totale studiepopulatie (17-18%). Tot slot zijn er geen conclusieve studies naar een verschil in effect op de CNS activiteit tussen trastuzumab+capecitabine en lapatinib+capecitabine; een direct vergelijkende RCT was inconclusief voor een verschil in effect op de incidentie van hersenmetastasen (3% vs 5%) nadat de studie voortijdig werd gestopt vanwege een superieur effect van trastuzumab+capecitabine t.o.v. lapatinib+capecitabine op de PFS binnen patiënten met HER2 positieve gemetastaseerde borstkanker.²² Deze bevinding is tevens opgenomen in de SmPC van lapatinib.²⁷

Alles tezamen genomen is er daarom niet afgewaardeerd voor indirect bewijs door het ontbreken van een controlebehandeling met lapatinib+capecitabine voor de specifieke patiëntgroep met progressieve symptomatische hersenmetastasen.

Gradeconclusie:

De toevoeging van tucatinib aan capecitabine en trastuzumab resulteert

waarschijnlijk in een klinisch relevant effect op de algehele overleving bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker en na een eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 (redelijke kwaliteit van bewijs).

<Uitkomstmaat 2>

Progressievrije overleving (PFS)

De mediane progressievrije overleving, bepaald door onafhankelijke beoordeling, nam significant toe met 2,2 maanden; van 5,6 maanden in de placebo-arm tot 7,8 maanden in de tucatinib-arm (HR 0,54; 95% BI: 0,42-0,71). Dit resultaat in de primaire PFS analyse populatie (n=480) is in lijn met het resultaat in de totale studiepopulatie (n=612) met een verschil in mediane PFS van 2,6 maanden en een HR van 0,54 (95% BI: 0,42 – 0,68).^{9,12}

In de vooraf gespecificeerde subgroep met hersenmetastasen bedroeg het verschil in mediane PFS tevens 2,2 maanden (HR 0,48; 95% BI: 0,34 – 0,69).

Hiermee voldoet het relatieve effect verschil voor de PFS aan de PASKWIL-criteria voor een klinisch relevant effect.

Veel patiënten werden gecensored in de PFS analyse en dit trad op in beide behandelarmen (tucatinib-arm 44%, placebo-arm 39%). Een belangrijke reden voor censoring was het moment van een nieuwe actieve behandeling (systemische behandeling of lokaal middels bestraling/operatie) nog vóórdat er sprake was van progressie zoals vastgesteld middels onafhankelijke beoordeling. Deze informatieve censoring (i.e. deze patiënten hebben mogelijk een ander risico op PFS dan de resterende patiënten in de studie) trad tevens iets vaker op in de placebo-arm (29% van de studiepopulatie) dan in de tucatinib-arm (23% van de studiepopulatie). Een vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyse, waarbinnen een nieuwe actieve behandeling vóór progressie niet werd gezien als een reden voor censoring, liet echter een zeer vergelijkbaar effect zien (HR 0,56; 95% BI: 0,44 – 0,71). Dezelfde conclusies kunnen worden getrokken voor de subgroep met hersenmetastasen.⁹ Daarom is desondanks niet afgewaardeerd voor een risico op bias.

Gradeconclusie: De toevoeging van tucatinib aan capecitabine en trastuzumab resulteert in een klinisch relevant effect op de progressievrije overleving bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker en na een eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 (hoge kwaliteit van bewijs).

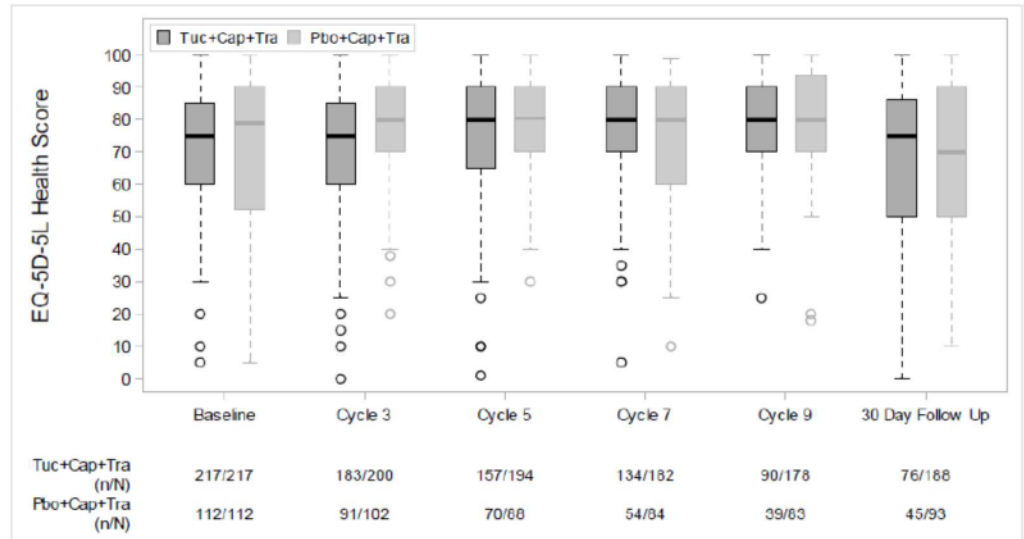
<Uitkomstmaat 3>

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is middels de EQ-5D-5L gemeten in een subset van de totale studiepopulatie (55%). Data zijn alleen vermeld voor patiënten met een baseline meting. Het aantal patiënten met missende data relatief ten opzichte van de populatie die op dat moment nog in de studie zit bedraagt t/m behandelcyclus 3 ≈10% in beide behandelarmen maar loopt substantieel op tot ≈50% in de 9^e behandelcyclus in beide behandelarmen. Missende data werden niet geïmputeerd.⁹ Daarom is er met 1 niveau afgewaardeerd voor risico op bias (attritie-bias).

Ondanks dat er geen effectverschillen zijn gerapporteerd voor de totaal geïnccludeerde populatie (de effecten per behandelarm zijn vermeld in figuur 3) is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat de studie niet gepowered was om een verschil of een instandhouding in kwaliteit van leven te meten. De gegevens in figuur 3 suggereren geen negatief effect van tucatinib op de kwaliteit van leven

maar vanwege bovenstaande redenen moeten de resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd.



Baseline was defined as most recent non-missing assessment on or before first dose date.

n/N: n is the number of subjects who completed the survey. N is the number of subjects who completed baseline survey and are still on study. Cycles where the number of subjects in each arm remained $\geq 20\%$ of initial cohort size are presented.

The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median. The whiskers extend to the group minimum and maximum values.

Figuur 3. Kwaliteit van leven resultaten. Bron: EPAR

Gradeconclusie: De toevoeging van tucatinib aan capecitabine en trastuzumab resulteert *mogelijk* niet in een klinisch relevant negatief effect op de kwaliteit van leven bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker en na een eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 (lage kwaliteit van bewijs).

3.3.1 Overige overwegingen

In een exploratieve post-hoc analyse is het effect van tucatinib t.o.v. placebo (i.c.m. capecitabine en trastuzumab) op de algehele overleving onderzocht binnen patiënten met herenmetastasen (zowel stabiel als progressief). Het risico op overlijden was 42% lager in de tucatinib-arm dan in de placebo-arm (HR 0,58; 95% BI: 0,40 – 0,85). De mediane overleving was 18,1 maanden in de tucatinib-arm versus 12,0 maanden in de placebo-arm.

T-DM1 is in de studie in 99% van de gevallen alléén ingezet in de gemetastaseerde setting. T-DM1 kan sinds 2020 ingezet worden als adjuvante behandeling als er sprake is van invasieve restziekte na een op taxaan gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling. Het is onzeker of patiënten die in de adjuvante setting T-DM1 hebben ontvangen, opnieuw met T-DM1 behandeld zullen worden in de gemetastaseerde setting waardoor tucatinib in de gemetastaseerde setting mogelijk eerder ingezet zal worden dan in de derde lijn.

In haar reactie op de consultatie heeft de NVMO aangegeven dat de meerderheid van de patiënten die in de adjuvante setting zijn behandeld met T-DM1, ook in de gemetastaseerde setting behandeld zullen worden met T-DM1. Uitzondering zijn de weinige patiënten bij wie metastasen ontstaan tijdens of heel kort na adjuvant T-DM1 (binnen 6 maanden) waardoor tucatinib eerder ingezet zou kunnen worden. De NVMO heeft tevens aangegeven dat eventuele eerdere inzet van tucatinib+capecitabine+trastuzumab plaats zou kunnen vinden bij patiënten met

(symptomatische) hersenmetastasen. Het Zorginstituut beschouwt dit echter niet als een belangrijk punt van onzekerheid in de beoordeling. Er wordt bij patiënten met HER2 positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker niet standaard gescreend op hersenmetastasen, waardoor er doorgaans geen aanpassing van de systemische behandeling wordt doorgevoerd. Daarnaast is het de verwachting dat deze groep tevens beperkt in omvang zal zijn; de prevalentie van hersenmetastasen op het moment van diagnose van (*de novo*) gemetastaseerde HER2+ borstkanker bedraagt \approx 0-10% ongeacht of hier sprake is van symptomen.^{7,8,26}

Het absolute verschil in PFS tussen tucatinib en placebo (+2,2-2,6 maanden; +2,8 maanden zonder hersenmetastasen, +2,2 maanden met hersenmetastasen) was kleiner dan het absolute verschil in OS (\pm 4,5 maanden). In de CLEOPATRA studie, resulteerde toevoeging van pertuzumab, een anti-HER2 middel, aan trastuzumab (tevens anti-HER2 middel) en docetaxel tevens in een grotere OS winst (16,3 maanden)²⁴ dan PFS winst (6,3 maanden)²⁵ als eerste lijn behandeling in de gemetastaseerde setting bij HER2+ borstkanker. Vervolgbehandelingen kunnen een invloed hebben op de OS winst. De meest voorkomende typen vervolgbehandelingen verschilden echter niet sterk tussen de behandelarmen in de HER2CLIMB studie (vervolgbehandelingen bestonden voornamelijk uit trastuzumab [tucatinib vs placebo; 48% vs 55%], lapatinib [tucatinib vs placebo; 13% vs 18%], of hormoontherapie/CDK-remmers [tucatinib vs placebo; 10% vs 10%]). Zoals reeds vermeld was een belangrijke reden voor censoring het moment van een nieuwe actieve behandeling (systemische behandeling of lokaal middels bestraling/operatie) nog vóórdat er sprake was van progressie zoals vastgesteld middels onafhankelijke beoordeling. Een vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyse, waarbinnen een nieuwe actieve behandeling vóór progressie niet werd gezien als een reden voor censoring, liet echter een zeer vergelijkbaar effect op de PFS zien ten opzichte van de primaire analyse.

Aangezien de OS een klinisch relevantere uitkomstmaat is dan de PFS en in combinatie met bovenstaande argumenten, acht het Zorginstituut de kleinere absolute PFS winst ten opzichte van de absolute OS winst niet als een belangrijk kritiekpunt.

3.4 Ongunstige effecten

Bijwerkingen van graad 3 en hoger (ongeacht of dit gerelateerd was aan de behandeling met tucatinib) kwamen voor bij 55,2 procent van de patiënten in de tucatinib-groep en bij 48,7 procent van de patiënten in de controlegroep.

De meest gemelde bijwerkingen van graad 3 en 4 (\geq 5%) tijdens behandeling met tucatinib i.c.m. trastuzumab en capecitabine zijn diarree (13%), ALAT verhoogd (6%) en ASAT verhoogd (5%).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van behandeling met tucatinib waren diarree (1%) en ALAT verhoogd (1%). Bijwerkingen die leidden tot een dosisverlaging van tucatinib, kwamen voor bij 23% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot een dosisverlaging, waren diarree (6%), ALAT verhoogd (5%) en ASAT verhoogd (4%).

Tabel 2: Ongunstige effecten van tucatinib icm trastuzumab en capecitabine vergeleken met trastuzumab en capecitabine bij patiënten met volwassen patiënten met HER2 positieve borstkanker

	tucatinib icm trastuzumab en capecitabine	Trastuzumab en capecitabine
meest frequent	Diarree, hand-voet syndroom, misselijkheid, moeheid, braken, stomatitis, verminderde eetlust, hoofdpijn, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd	Diarree, hand-voet syndroom, misselijkheid, moeheid, braken, stomatitis, hoofdpijn

ernstig

Hand-voet syndroom, diarree

Hand-voet syndroom

<Uitkomstmaat 3>

Interventie-gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten

Van de patiënten in de tucatinib+trastuzumab+capecitabine arm hadden 184 patiënten (45,5%) interventie-gerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger versus 60 (30,5%) patiënten in de placebo+ trastuzumab+capecitabine arm. Het relatieve risico bedraagt 1,50 (95% BI: 1,18 – 1,89) ten nadele van tucatinib. De kwaliteit van het bewijs is met 1 niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval van de relatieve effectschatting doorkruist de default klinische relevantiegrens van 1,25).

Gradeconclusie:

Toevoeging van tucatinib aan trastuzumab en capecitabine resulteert *waarschijnlijk* in een klinische relevante toename van het aantal interventie-gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten (bewijs van redelijke kwaliteit).

<Uitkomstmaat 4>

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Van de patiënten in de tucatinib+trastuzumab+capecitabine arm stakten 17 patiënten (4,2%) met de behandeling versus 5 (2,5%) patiënten in de placebo+ trastuzumab+capecitabine arm. Het relatieve risico bedraagt 1,66 (95% BI: 0,62 – 4,42) ten nadele van tucatinib.^{9,12} De kwaliteit van het bewijs is echter met 2 niveaus afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval van de relatieve effectschatting doorkruist de default klinische relevantiegrenzen van 0,75 en 1,25). De absolute incidentie stakers was echter laag in beide behandelarmen.

Gradeconclusie:

Toevoeging van tucatinib aan trastuzumab en capecitabine resulteert *mogelijk* in een klinische relevante toename van het aantal stakers van de behandeling vanwege ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit). De incidentie stakers was echter laag in beide behandelarmen.

Overige overwegingen

De incidentie van ongunstige effecten, ongeacht of dit gerelateerd was aan de behandeling met tucatinib, was numeriek hoger in de tucatinib groep dan in de controle groep (55,2 procent van de patiënten in de tucatinib-groep en bij 48,7 procent van de patiënten in de controlegroep). Dit is een verschil <25% tussen de behandelarmen zoals gehanteerd door de CieBOM.

3.5 Ervaring

De ervaring met Tucatinib icm trastuzumab en capecitabine is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met tucatinib icm trastuzumab en capecitabine vergeleken met trastuzumab en capecitabine

	<i>Tucatinib icm trastuzumab en capecitabine</i>	<i>Trastuzumab en capecitabine</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	

voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000
voorschriften/20.000 patiëntjaren

ruim: > 10 jaar op de markt

X

3.6

Toepasbaarheid¹

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Geen.

Specifieke groepen

Tucatinib heeft geen additionele restricties voor specifieke subgroepen ten opzichte van trastuzumab en capecitabine.

Interacties

- Tucatinib is een sterke CYP3A-remmer. Hierdoor kan tucatinib een interactie vertonen met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van het andere product. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient de dosering van het CYP3A-substraat te worden verlaagd in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel.
- Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een P-gp-substraat verhoogde de plasmaconcentraties van het P-gp-substraat, wat kan leiden tot verhoogde toxiciteit als gevolg van een P-gp-substraat. Er dient overwogen te worden de dosis P-gp-substraten (waaronder gevoelige intestinale substraten zoals dabigatran) te verlagen in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel en P-gp-substraten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend wanneer minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende toxiciteiten.
- Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een sterke CYP3A-inductor of matige CYP2C8-inductor verlaagde de concentraties van tucatinib, waardoor de werking van tucatinib kan afnemen. Gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A-inductor of matige CYP2C8-inductor dient te worden vermeden.
- Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een sterke CYP2C8-remmer verhoogde de concentraties van tucatinib, waardoor het risico op toxiciteit als gevolg van tucatinib kan toenemen. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8-remmers dient te worden vermeden

Waarschuwingen en voorzorgen

Voor tucatinib worden de volgende waarschuwingen en voorzorgen afgegeven:

- Verhoogde ALAT, ASAT en bilirubine. Verhoogde ALAT, ASAT en bilirubine is gerapporteerd. ALAT, ASAT en bilirubine moeten elke drie weken worden gemonitord of wanneer dit klinisch geïndiceerd is. Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet de behandeling met tucatinib worden onderbroken, waarna de dosis moet worden verlaagd of permanent worden gediscontinueerd.
- Verhoogde creatinine zonder verminderde nierfunctie. Alternatieve markers zoals BUN, cystatin C, of berekende GFR, welke niet op creatinine zijn gebaseerd, kunnen overwogen worden om te bepalen of de nierfunctie verminderd is.
- Diarree. Ernstige diarree, inclusief dehydratie, hypotensie, acute nierbeschadiging en overlijden zijn gerapporteerd tijdens behandeling met tucatinib. Indien diarree optreedt moet medicatie tegen diarree worden toegediend zoals klinisch geïndiceerd is. Voor diarree van graad ≥ 3 moet de behandeling met tucatinib worden

onderbroken, waarna de dosis moet worden verlaagd of permanent moet worden gediscontinueerd. Diagnostische onderzoeken moeten worden uitgevoerd om infectieuze oorzaken van graad 3 of 4 of diarree van elke graad met gecompliceerde kenmerken (dehydratie, koorts of neuropenie) te excluseren.

- Embryo-foetale toxiciteit. Tucatinib kan schade aan de foetus aanrichten wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Zwangere patiënten moeten geadviseerd worden over de potentiële risico's voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot tenminste 1 week na de laatste dosis van de behandeling. Diarree en embryo-foetale toxiciteit waren bekende waarschuwingen en voorzorgen van de combinatie van trastuzumab en capecitabine. Het gebruik van tucatinib resulteert in extra voorzorgen omtrent verhoogde ALAT, ASAT en bilirubine en omtrent verhoogde creatinine.

Conclusie toepasbaarheid

De verminderde toepasbaarheid van tucatinib met betrekking tot specifieke groepen en waarschuwingen en voorzorgen zijn ook van toepassing op de behandeling met trastuzumab in combinatie met capecitabine. De toevoeging van tucatinib leidt tot enkele additionele interacties en voorzorgen. De toepasbaarheid van tucatinib toegevoegd aan de behandeling met trastuzumab en capecitabine is daarmee grotendeels vergelijkbaar met die van trastuzumab in combinatie per capecitabine.

3.7

Gebruiksgemak

Tucatinib wordt oraal ingenomen en kan gelijktijdig op de dagen van capecitabine gebruik worden ingenomen. Het gebruiksgemak van tucatinib toegevoegd aan de behandeling met trastuzumab en capecitabine is hierdoor vergelijkbaar met die van trastuzumab in combinatie met capecitabine.

Het gebruiksgemak van Tucatinib icm trastuzumab en capecitabine is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van tucatinib icm trastuzumab en capecitabine vergeleken met trastuzumab en capecitabine ¹

	<i>tucatinib icm trastuzumab en capecitabine</i>	<i>Trastuzumab en capecitabine</i>
Toedieningswijze	Tucatinib: tabletten voor oraal gebruik Trastuzumab: subcutaan/intraveneus Capecitabine: tabletten voor oraal gebruik	Trastuzumab: subcutaan/intraveneus Capecitabine: tabletten voor oraal gebruik.
Toedieningsfrequentie	Cycli van 21 dagen Tucatinib: tweemaal daags Trastuzumab: op dag 1 van elke 21-daagse cyclus Capecitabine: op dag 1 tot 14 van elke 21-daagse cyclus	Cycli van 21 dagen Trastuzumab: op dag 1 van elke 21-daagse cyclus Capecitabine: op dag 1 tot 14 van elke 21-daagse cyclus

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Tucatinib, als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine, is geïndiceerd bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.

De CieBOM doet een plaatsbepaling voor tucatinib (in combinatie met trastuzumab + capecitabine) als palliatieve behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en trastuzumab emtansine (T-DM1).

Tucatinib is onderzocht in de gerandomiseerde HER2CLIMB studie en vergeleken met placebo, in beide behandelarmen als toevoeging aan trastuzumab en capecitabine. Patiënten in de studie konden zowel stabiele als actieve (progressief na lokale behandeling) hersenmetastasen hebben (49% van de studiepopulatie, ongeacht stabiele/actieve status). De hoge prevalentie van hersenmetastasen in de studie komt overeen met de prevalentie van hersenmetastasen in de literatuur bij een vergevorderd stadium van gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker.

Het overgrote deel van de studiepopulatie had trastuzumab (93%), pertuzumab (91%) en T-DM1 (99%) ontvangen in de gemetastaseerde behandelsetting of zowel in de (neo)adjuvante setting als in de gemetastaseerde setting. Daarmee komt de voorbehandeling van de studiepopulatie overeen met de plaatsbepaling van tucatinib door de CieBOM.

T-DM1 is in de studie in 99% van de gevallen alléén ingezet in de gemetastaseerde setting. T-DM1 kan sinds 2020 ingezet worden adjuvante behandeling als er sprake is van invasieve restziekte na een op taxaan gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling.

De beroepsgroep heeft aangegeven dat eerdere inzet van tucatinib (i.c.m. trastuzumab + capecitabine) een mogelijkheid is bij uitzondering voor de weinige patiënten met progressie op of heel kort na adjuvant T-DM1 (bovengenoemde groep) en eventueel voor patiënten met (symptomatische) hersenmetastasen. Het Zorginstituut beschouwt dit niet als een belangrijk punt van onzekerheid gezien de te verwachten beperkte impact. Er wordt bij patiënten met HER2 positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker niet standaard gescreend op hersenmetastasen, waardoor er doorgaans geen aanpassing van de systemische behandeling wordt doorgevoerd. Daarnaast is het de verwachting dat deze groep tevens beperkt in omvang zal zijn; de prevalentie van hersenmetastasen op het moment van diagnose van (de novo) gemetastaseerde HER2+ borstkanker bedraagt \approx 0-10% ongeacht of hier sprake is van symptomen.

Het is onbekend of trastuzumab+capecitabine de voorkeur heeft boven lapatinib+capecitabine bij de groep borstkanker patiënten met (progressieve) hersenmetastasen. Het Zorginstituut beschouwt het ontbreken van een controlebehandeling met lapatinib+capecitabine, welke als optie staat vermeld in de richtlijn Hersenmetastasen, voor de specifieke subgroep van patiënten met symptomatische hersenmetastasen echter niet als een belangrijk kritiekpunt t.a.v. de interpretatie de effectiviteit van tucatinib als toevoeging aan trastuzumab+capecitabine; enerzijds omdat er doorgaans geen aanpassing van de systemische behandeling plaatsvindt omdat screening voor aanwezigheid van

hersenenmetastasen geen onderdeel is van het huidige behandelbeleid in Nederland, en anderzijds omdat er geen conclusieve studies zijn naar een verschil in effect op de CNS activiteit tussen trastuzumab+capecitabine en lapatinib+capecitabine; een direct vergelijkende RCT was inconclusief voor een verschil in effect op de incidentie van hersenenmetastasen (3% vs 5%) nadat de studie voortijdig werd gestopt vanwege een superieur effect van trastuzumab+capecitabine t.o.v. lapatinib+capecitabine op de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met HER2 positieve gemetastaseerde borstkanker. Deze bevinding is tevens opgenomen in de SmPC van lapatinib.

De volgende conclusies worden op basis van de HER2CLIMB studie getrokken:

- De toevoeging van tucatinib aan trastuzumab en capecitabine resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving. In een mature interim analyse bij een mediane follow-up duur van 14 maanden bedroeg de mediane winst in overleving 4,5 maanden (HR 0,66; 95% BI: 0,50-0,88). De finale resultaten worden begin 2023 verwacht. De studie was niet opgezet om de algehele overleving specifiek in patiënten zonder of met (actieve) hersenenmetastasen te onderzoeken.
- De toevoeging van tucatinib aan trastuzumab en capecitabine resulteert in een klinische relevant effect op de progressievrije overleving. Ondanks dat de absolute winst op de PFS beperkt is (2,6 maanden), voldoet de relatieve effectschatting (HR 0,54 [95% BI: 0,42 – 0,68]) aan de PASKWIL-criteria. Deze conclusie kan tevens worden getrokken voor de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met hersenenmetastasen.
- Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten komen vaker voor tijdens behandeling met tucatinib dan met placebo (46% vs. 31%), maar de incidentie van staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten is laag tijdens zowel behandeling met tucatinib (4%) als met placebo (2,5%), als toevoeging aan capecitabine en trastuzumab. Daarbij is er in de studie, alhoewel exploratief en waarbij sprake is van veel missende data, geen aanwijzing voor een verslechtering in kwaliteit van leven gevonden door de toevoeging van tucatinib aan de gebruikelijke behandeling met trastuzumab en capecitabine. In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten dan ook acceptabel.

De ervaring met tucatinib is beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van tucatinib toegevoegd aan de behandeling met trastuzumab en capecitabine is grotendeels vergelijkbaar met de standaardbehandeling met trastuzumab en capecitabine.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de conceptconclusie gekomen dat tucatinib i.c.m. trastuzumab en capecitabine bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen een meerwaarde heeft ten opzichte van trastuzumab en capecitabine. Daarmee voldoet tucatinib i.c.m. trastuzumab en capecitabine aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2021 met de volgende zoektermen:

(tucatinib OR capecitabine and trastuzumab) AND (breast cancer OR mamma)

Filter: clinical trial

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten

<p>-Murthy et al. 2020¹² -Lin et al. 2020²⁰ -Mueller et al. 2021²¹ HERCLIMB studie;</p>	<p>Fase 3, multicenter, internationale, gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbel-blindel, parallel-groep studie</p> <p>Mediane F/U duur: 14 maanden</p>	<p>Totaal: 612 (2:1 gerandomiseerd)</p>	<p>Patiënten met lokaal gevorderd en gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker, zonder of met actieve/stabiele hersenmetastasen, en die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen</p> <p>Patiënten met hersenmetastasen werden geïncludeerd, tenzij lokale behandeling op dat moment geïndiceerd was. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen groter dan 2 cm in diameter mochten deelnemen na toestemming van de medische monitor. Patiënten met leptomeningeale metastasen werden niet geïncludeerd. Er moest sprake zijn van een adequate orgaan- en beenmergfunctie, en een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) van minimaal 50 procent. Exclusiecriteria waren behandeling met capecitabine of een andere fluoropyrimidine voor gemetastaseerde ziekte, lapatinib in de 12 maanden voorafgaand aan studieparticipatie, gebruik van een andere orale HER2-tyrosinekinaseremmer, maximale dosering van antracyclines gehad en significante hartziekte.</p>	<p>Interventie: Tucatinib 300 mg oraal 2dd toegevoegd aan capecitabine (1000 mg per m² lichaamsoppervlak oraal 2dd op dag 14 van elke 21-daagse cyclus) + trastuzumab (6 mg per kilogram lichaamsgewicht IV 1x per 21 dagen met initiële oplaaddosis van 8 mg/kg; subcutane toediening was toegestaan)</p> <p>Vergelijkende behandeling: placebo (oraal 2dd) toegevoegd aan capecitabine+trastuzumab (zelfde doseringen)</p>	<p>Primair: PFS in de totale populatie (op basis van geblindeerde centrale review)</p> <p>Secundair: -OS en ongunstige effecten in de totale populatie, -PFS in de totale populatie (op basis van oordeel onderzoeker), -PFS in de populatie met hersenmetastasen (op basis van geblindeerde centrale review)</p> <p>--KVL (EQ-5D-5L); exploratief (Mueller et al 2021) -OS subgroep met hersenmetastasen; exploratief (Lin et al 2020)</p> <p>(ORR, DoR, CBR zijn niet meegenomen in de beoordeling)</p>
--	--	---	--	---	---

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Murthy et al 2018 ²³	Niet-gerandomiseerde, open-label, fase 1b studie naar tucatinib icm capecitabine+trastuzumab. Omdat tucatinib is onderzocht in een fase 3 RCT is deze studie geëxcludeerd.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken tucatinib icm trastuzumab en capecitabine
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) tucatinib icm trastuzumab en capecitabine
NABON	2020	Richtlijn Borstkanker
FMS	2020	Richtlijn Hersenmetastasen
ESMO	2020	International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021








Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Murthy 2020 (HERCLIMB – main study)				Lin 2020 (HERCLIMB – hersenmetastasen subgroep uit totale studiepopulatie t.a.v. exploratieve uitkomstmaat OS _{HR})		Mueller et al 2021 (HERCLIMB – subgroep t.a.v. exploratieve uitkomstmaat QoL)	
	Primaire eindpunt populatie (n=480)		Totale studiepopulatie (n=612)		Tucatinib (n=198)	Placebo (n=93)	Tucatinib (n=218)	Placebo (n=113)
	Tucatinib (n=320)	Placebo (n=160)	Tucatinib (n=410)	Placebo (n=202)				
Leeftijd, mediaan	54	54	55	54	53	52	55	54
Vrouw, %	99	99	99	99	100	99	100	98
Hormoonreceptor status, %								
ER en/of PR positief	59	62	59	63	54	63	62	63
ER en PR negatief	39	38	39	37	44	37	36	37
Anders	1	0	2	0			2	0
ECOG performance score, %								
0	50	48	50	47			49	46
1	50	52	50	53			51	54
Stadium IV bij initiële diagnose, %	34	42	35	38	39	42	35	35
Maanden vanaf initiële diagnose tot studie-aanvang,								
Mediaan (range)	47 (7-235)	-	48 (7-235)	-	-	-	-	-
Gemiddelde (Sd)	59 (43)	-	60 (43)	-	-	-	-	-
Ziektestatus bij studieaanvang, %								
Lokaal gevorderd inoperabel	0,2	-	0,3	-	-	-	-	-
Gemetastaseerde ziekte	99,8	-	99,7	-	-	-	-	-
Hersenmetastasen aanwezig, %	46	44	48	46	100	100	49	50
Lokaal behandeld, stabiel	-	-	20	18	40	39	-	-
Lokaal behandeld, progressief	-	-	18	17	37	37	-	-
Onbehandeld	-	-	11	11	22	24	-	-

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

Eerdere behandellijnen voor gemetastaseerde ziekte, mediaan (range)	3 (1-14)	3 (1-13)	3 (1-14)	3 (1-13)	-	-	3 (1-11)	3 (1-11)
Eerdere behandelingen, %								
Trastuzumab	100	100	100	100	-	-	-	-
Alléén tbv(neo)adjuvant	7	8	NR	NR	-	-	-	-
Alléén tbv gemetastaseerd	57	67	NR	NR	-	-	-	-
Zowel (neo)adjuvant+ gemetastaseerd	37	26	NR	NR	-	-		
Pertuzumab	100	99	100	100	-	-	-	-
Alléén tbv (neo)adjuvant	9	8	-	-	-	-	-	-
Alléén tbv gemetastaseerd	87	87	-	-	-	-	-	-
Zowel (neo)adjuvant+ gemetastaseerd	4	5	-	-	-	-		
Trastuzumab emtansine	100	100	100	100	-	-	-	-
Alléén tbv(neo)adjuvant	1	1	-	-	-	-	-	-
Alléén tbv gemetastaseerd	99	99	-	-	-	-	-	-
Zowel (neo)adjuvant+ gemetastaseerd	0,3	0	-	-	-	-		
Lapatinib	7	6	6	5	-	-	-	-
Eerdere behandeling t.a.v. hersenmetastasen, %								
Radiotherapie	-	-	-	-	71	69	-	-
WBRT	-	-	-	-	39	48	-	-
Gerichte radiotherapie	-	-	-	-	47	34	-	-
Operatie	-	-	-	-	17	14	-	-

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						
Murthy et al 2020 (HERCLIMB)							

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tucatinib icm trastuzumab en capecitabine (Tukysa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker, die tenminste twee voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebb | 22 november 2021

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking tucatinib icm trastuzumab en capecitabine versus placebo icm trastuzumab en capecitabine bij volwassen patiënten met HER2 positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	Placebo + trastuzumab + capecitabine	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	

Algehele overleving (follow-up: mediaan 14 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	Niet van toepassing	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	410	202	HR 0.66 (0.50 tot 0.88)	Mediaan verschil +4,5 maanden (tucatinib 21,9 maanden vs. placebo 17,4 maanden)	⊕⊕⊕○ REDELIJK
---	------------------------	---------------------------	---------------------	---------------------------	----------------------	---------------	-----	-----	-----------------------------------	---	------------------

Progressievrije overleving (centraal beoordeeld)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	Niet van toepassing	niet ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	410	202	HR 0.54^e (0.42 tot 0.68)	Mediaan verschil^e +2,6 maanden (tucatinib 8,1 maanden vs. placebo 5,5 maanden)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
---	------------------------	--------------	---------------------	---------------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	---	--------------

Kwaliteit van leven (ED-5D-5L)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	Niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^g	niet gevonden	218	113	Geen geaggregeerd eendoordeel	⊕⊕○○ LAAG
---	------------------------	----------------------	---------------------	--------------	----------------------	---------------	-----	-----	-------------------------------	--------------

Ernstige ongunstige effecten (interventie gerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	Placebo + trastuzumab + capecitabine	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	Niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^h	niet gevonden	184/404 (45.5%)	60/197 (30.5%)	RR 1.50* (1.18 tot 1.89)	149 meer per 1.000 (van 55 meer tot 271 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK

Staken tqv ongunstige effecten

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	Niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig ⁱ	niet gevonden	17/404 (4.2%)	5/197 (2.5%)	RR 1.66* (0.62 tot 4.42)	17 meer per 1.000 (van 10 minder tot 87 meer)	⊕⊕○○ LAAG
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------	--------------	--------------------------	---	--------------

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

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

Argumentatie

- Deze resultaten zijn gebaseerd op een vooraf gespecificeerde interim-analyse bij een informatiefraction van 60% (215 events t.o.v. 361 beraamde events). Het effect is significant ($p=0,005$) op basis van voor de informatiefraction aangepaste significantiegrens van 0,007 voor deze interim analyse (Lan-DeMets-alfa-spending-functie met een O'Brien-Fleming-grens). Het risico op bias schatten we daarom in op gering. De EMA duidt deze interim analyse tevens als matuur.
- De Nederlandse richtlijn Hersenmetastasen vermeld lapatinib+capecitabine als een behandeloptie bij symptomatische hersenmetastasen. Er is echter niet afgewaardeerd voor indirect bewijs door het ontbreken van een controle-behandeling met lapatinib+capecitabine voor deze subgroep in de studie; Screening voor aanwezigheid van hersenmetastasen, zonder dat er sprake is van symptomen, maakt geen deel uit van het behandelbeleid in Nederland. Daarom vindt er in de meeste gevallen van hersenmetastasen geen aanpassing van de therapie plaats. Tot slot zijn er geen conclusieve studies naar een klinisch relevant verschil in effect op de CNS activiteit tussen trastuzumab+capecitabine en lapatinib+capecitabine
- De schatting is onnauwkeurig omdat de klinische relevantiegrens ($HR < 0,7$) is overschreden
- De PFS zoals bepaald door de onderzoeker komt overeen met de onafhankelijk beoordeelde PFS ($HR 0,56$; 95% BI: 0,45 - 0,70)
- In de primaire analysepopulatie, wat een kleinere populatie betreft dan de totale studiepopulatie, betreft het verschil in mediane progressievrijeoverleving 2,2 maanden en de hazard ratio betreft 0,54 (95% BI: 0,42 to 0,71) en komt daarmee goed overeen met de getoonde resultaten in de totale studiepopulatie (absolute toename 2,6 maanden en $HR 0,54$; 95% BI: 0,42 tot 0,68). Het 95% BI van de primaire analysepopulatie overschrijdt de klinische relevantiegrens niet; hiervoor is echter niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid gezien het preciezere 95% BI in de totale studiepopulatie de klinische relevantiegrens niet overschrijdt (grotere populatie met derhalve meer events)."
- Afgenomen in een subset van de studiepopulatie met substantieel veel missende data (niet-differentieel tussen armen (tot 50%). Missende data werd niet geïmputeerd.
- De studie is niet gepowered om een verschil in KvL / of gelijkblijvende KvL nauwkeurig vast te stellen.
- De schatting is onnauwkeurig omdat de default klinische relevantie grens ($HR 1,25$) wordt overschreden
- De schatting is onnauwkeurig omdat het betrouwbaarheidsinterval beide default klinische relevantiegrenzen ($HR 0,75$ en $1,25$) overschrijdt. De incidentie is echter laag in beide behandelarmen.

Literatuur

- [1] EMA. SmPC tucatinib. 2021
- [2] Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Borstkanker. 2016
- [3] NABON/NIV. Richtlijn Borstkanker. 2021
- [4] Loibl S and Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017; 389: 2415-29.
- [5] Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):94-104.
- [6] IKNL. Overleving borstkanker. URL: <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/overleving>, geraadpleegd op aug 2021.
- [7] Ibragimova KE, Geurts SME, 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 Res Treat.* 2021;188:571-581.
- [8] Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. (2018) Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer.* 2018;96:17-24
- [9] EMA. EPAR tucatinib. 2020
- [10] IKNL. Incidentie borstkanker. URL: <https://www.iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>, geraadpleegd op aug 2021.
- [11] Lin NU, Amiri-Kordestani L, Palmieri D, et al. CNS metastases in breast cancer: old challenge, new frontiers. *Clin Cancer Res.* 2013; 19:6404-18.
- [12] Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382:597-609.
- [13] IKNL. Landelijke Richtlijn borstkanker versie 2.0. URL: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>. Geraadpleegd op aug 2021
- [14] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Curigliano G, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Annals of Oncology.* 2020;31: 1623-1649
- [15] Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn hersenmetastasen. 2020
- [16] CieBOM. Tucatinib, trastuzumab en capecitabine bij het gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom.
- [17] EORTC Quality of Life Group (2001). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels.
- [18] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
- [19] Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2756-68.
- [20] Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:2610-2619.
- [21] Mueller V, Wardley A, Paplomata E, et al. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and

- capecitabine (HER2CLIMB trial). *European Journal of Cancer* 153 (2021) 223e233.
- [22] Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:1564-73.
- [23] Murthy R, Borges VF, Conlin A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19:880-888.
- [24] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21:519-530.
- [25] Fleeman N, Bagust A, Beale S, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2015; 33:13-23.
- [26] Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *British Journal of Cancer* 2015; 112: 1445-1451 [27] EMA. SmPC lapatinib (Tyverb). 2019.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van tucatinib (Tukysa®) voor de indicatie HER2 positieve borstkanker na ten minste 2 eerdere anti-HER2 behandelingen

Voor beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 22 november 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021014011
Volgnummer	2021024817
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris WAR-CG LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe mw. dr. S. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Seagen

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—12
3	Budgetimpactanalyse—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als tucatinib (Tukysa®) wordt gefinancierd uit het basispakket. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Tucatinib (Tukysa®) is geregistreerd in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van volwassen patiënten met Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)+ lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De Nederlandse richtlijn borstkanker van het NABON/NIV[2] adviseert voor de behandeling van patiënten met HER2+ gemetastaseerde borstkanker het volgende:

- 1 Combinatiebehandeling met trastuzumab, pertuzumab én docetaxel
- 2 Patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde ziekte kunnen in de tweede lijn, of binnen 6 maanden na afgeronde adjuvante anti-HER2 behandeling worden behandeld met trastuzumab-emasine (T-DM1).^{a,b}
- 3 Behandelopties in derde en latere lijnen, waarbij geen voorkeur wordt gegeven voor een bepaald schema:
 - a Een combinatie van single agent chemotherapie (capecitabine of vinorelbine) met trastuzumab
 - b Een combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab
 - c De combinatie van lapatinib met capecitabine

Volgens de registratiehouder wordt door de beroepsgroep na de tweede lijn voorkeur gegeven aan de combinatiebehandeling capecitabine met trastuzumab. Eén expert gaf aan dat vinorelbine met trastuzumab ook een behandeloptie is.[3] Gezien de geregistreerde indicatie zal tucatinib worden ingezet na de tweede lijn, als toevoeging aan de bestaande behandelcombinatie capecitabine met trastuzumab.

N.B. In de trial van de registratiehouder is een subgroepanalyse uitgevoerd van patiënten met hersenmetastasen. In deze BIA is er geen rekening gehouden met deze subgroep. De beroepsgroep heeft aangegeven dat een meerderheid van de patiënten na adjuvant TDM1 in gemetastaseerde setting nogmaals TDM1 zullen krijgen. Uitzondering zijn volgens hen de weinige patiënten bij wie metastasen ontstaan tijdens of heel kort na adjuvant TDM1. Op de vraag of tucatinib in

^aBij progressie onder trastuzumab wordt het voortzetten van anti-HER2 behandeling met trastuzumab in combinatie met een vervolgbehandeling geadviseerd.

^bT-DM1 kan voor een beperkte groep patiënten ook in de eerstelijns worden gegeven. Dit geldt voor patiënten die een op pertuzumab gebaseerd regime in de neoadjuvante setting hebben gekregen en snel zijn teruggevallen, de zogenoemde 'fast relapsers'.

combinatie met trastuzumab en capecitabine naar een eerdere lijn verplaatst zou kunnen gaan worden is het antwoord van de beroepsgroep dat de internist-oncologen zich uiteraard zullen houden aan het label. Als dat behandeling in een eerdere lijn zou toelaten dan bestaat de kans inderdaad dat het ook eerder wordt ingezet. Te denken valt daarbij vooral aan diezelfde patiënten als hierboven (progressie tijdens of kort na adjuvant TDM1) en eventueel patiënten met (symptomatische) hersenmetastasen. De verwachting van de beroepsgroep is dat deze groep zeer beperkt in omvang zal zijn, en daarom is er in deze BIA geen rekening gehouden met de eventuele inzet van tucatinib in eerdere lijnen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Tucatinib is geïndiceerd voor de behandeling van HER2-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij patiënten die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.[1]

De incidentie van borstkanker is stabiel en ligt rond de 15.000 patiënten per jaar. Een eerste stap in de berekening is het vaststellen van het aantal patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker. De berekening hiervan wordt opgesplitst in vroege borstkanker (stadium I t/m III) versus gemetastaseerde borstkanker (IV) bij diagnose (stap 1). Vervolgens wordt geschat hoeveel van deze patiënten 3^e lijns HER2-gerichte behandeling ontvangt (stap 2).

Stap 1: Aantal patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker Vroege borstkanker (stadium I t/m III)

In 95% van de gevallen worden borstkanker patiënten gediagnosticeerd in een vroeg stadium ($95\% \times 15.000 = 14.250$).[4] Van deze vroege borstkanker patiënten bevindt respectievelijk 48,6% ($n=6.926$), 38,8% ($n=5.529$) en 12,6% ($n=1.796$) in ziektestadium I, II en III bij diagnose.[5]

Alleen patiënten met HER2-positieve borstkanker komen in aanmerking voor behandeling met tucatinib. Van de vroege borstkanker patiënten in stadium I, II en III is respectievelijk 9,4% ($n=651$), 13,9% ($n=769$) en 19,7% ($n=354$) HER2-positief.[5] Dit komt in totaal neer op 1.774 ($651+769+354$) HER2-positieve vroege borstkanker patiënten.

Volgens klinische experts treedt bij ruim 15% van de patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker metastasering op ($n=266$).

Gemetastaseerde borstkanker (stadium IV)

In 5% van de gevallen worden borstkanker patiënten gediagnosticeerd in een gemetastaseerde stadium ($5\% \times 15.000 = 750$). Van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker is 20% HER2-positief ($n=150$).

Dit resulteert in **416** ($266+150$) gemetastaseerde HER2-positieve patiënten die in aanmerking komen voor behandeling.

Stap 2: Aantal gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker patiënten die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelingen hebben gekregen

Volgens de indicatie komen alleen patiënten die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen in aanmerking voor behandeling met tucatinib. Niet alle patiënten met de diagnose HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker ontvangen een HER2-gerichte behandeling. Er wordt in deze BIA gerekend met de volgende percentages per behandelijn: 90% van de patiënten ontvangt 1^e lijns HER2-gerichte behandeling ($n=374$),[3] 73% ontvangt 2^e lijns HER2-gerichte behandeling ($n=273$)[6] en 80% ontvangt 3^e lijns HER2-gerichte behandeling ($n=218$).[3] Dit betreft een overschatting van de werkelijkheid, omdat niet alle patiënten die een 3^e lijns behandeling krijgen met trastuzumab +

capecitabine behandeld worden. In deze BIA wordt gerekend met 218 patiënten (Tabel 1).

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met tucatinib

Categorie	Aantal
Incidentie borstkanker (jaarlijks)	15.000
Stap 1: aantal patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker	
Stap 1A: vroege borstkanker bij diagnose (stadium I t/m III) (95%)	14.250
Waarvan stadium I (48,6%)	6.926
Waarvan HER2-positief (9,4%)	651
Waarvan stadium II (38,8%)	5.529
Waarvan HER2-positief (13,9%)	769
Waarvan stadium III (12,6%)	1.796
Waarvan HER2-positief (19,7%)	354
Totaal HER2-positieve vroege borstkanker patiënten (651+769+354)	1.774
Waarvan metastaseert (15%)	266
Stap 1B: gemetastaseerde borstkanker bij diagnose (stadium IV) (5%)	750
Waarvan HER2-positief (20%)	150
Totaal aantal gemetastaseerde HER2-positieve patiënten (266+150)	416
Waarvan 1 ^e -lijns HER2-gerichte behandeling ontvangt (90%)	374
Waarvan 2 ^e -lijns HER2-gerichte behandeling ontvangt (73%)	273
Waarvan 3 ^e -lijns HER2-gerichte behandeling ontvangt (80%)	218
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tucatinib	218

Toekomstige ontwikkelingen

Er zijn veel nieuwe ontwikkelingen voor de behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker.[7] Echter, de impact hiervan is onbekend, en eventuele toekomstige ontwikkelingen worden daarom niet meegenomen in de berekening van deze BIA.

Marktpenetratie

De verwachte marktpenetratie van tucatinib is onzeker. De verwachte marktpenetratie in de eerste drie jaar na opname in het pakket wordt geschat op respectievelijk 30%, 60% en 100%. Een volledige marktpenetratie in de eerste twee jaar wordt niet realistisch geacht, aangezien in de Nederlandse behandelrichtlijnen geen onderscheid wordt gemaakt in de keuze voor behandeling na de tweede lijn.

Tabel 2. Geschatte aantal gemetastaseerde HER2-positieve patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tucatinib, gecorrigeerd voor marktpenetratie

	Aantal patiënten	Marktpenetratie	Totaal te behandelen
Jaar 1	218	30%	65
Jaar 2	218	60%	131
Jaar 3	218	100%	218

Off-label gebruik en indicatie-uitbreidingen

Er zijn geen gegevens bekend over (mogelijk) off-labelgebruik van tucatinib. Tucatinib wordt momenteel onderzocht in colorectaal carcinoom,[8] waarbij de eerste aanvullende registratie voor tucatinib op zijn vroegst in 2025 wordt verwacht.

2.2

Substitutie

Er is sprake van substitutie van de huidige combinatiebehandeling capecitabine met

trastuzumab, gezien tucatinib toegevoegd wordt aan deze combinatiebehandeling. Er kan ook substitutie plaatsvinden met vinorelbine+ trastuzumab. Echter, gegevens ontbreken om hiervan een goede schatting te kunnen maken. De toevoeging van tucatinib zal niet leiden tot een stijging van het aantal patiënten dat een medicamenteuze behandeling krijgt.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering tucatinib is 300 mg tweemaal daags continu, in combinatie met trastuzumab en capecitabine (zie Tabel 3). Behandeling met tucatinib dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Tabel 3. Aanbevolen dosering

Geneesmiddel	Dosis	Behandelingsdagen
Tucatinib	300 mg oraal tweemaal daags, dus 600 mg per dag	Continu
Capecitabine	1.000 mg/m ² oraal tweemaal daags	Dag 1 t/m 14 elke 21 dagen
Trastuzumab Intraveneus: - Aanvangsdosis - Vervolg doses OF Subcutaan	8 mg/kg intraveneus 6 mg/kg intraveneus 600 mg subcutaan	Dag 1 Elke 21 dagen Elke 21 dagen

Dosisreductie

In de berekening van de BIA is gecorrigeerd voor dosisreductie. Hiervoor is de relatieve dosisintensiteit (RDI) zoals geobserveerd in de HER2CLIMB toegepast op de aanbevolen dosering.[9] Hierbij werd aangenomen dat trastuzumab dezelfde dosisreductie heeft als capecitabine. Een overzicht van de percentages is te vinden in Tabel 4.

Tabel 4. Relatieve dosisintensiteit

	Tucatinib combinatie	Vergelijkende behandeling
Tucatinib	88,5%	
Trastuzumab	73,9%	79%
Capecitabine	73,9%	79%

Tucatinib behandelcombinatie

Tucatinib

Tucatinib is beschikbaar in tabletten van 50 mg en 150 mg, met respectievelijk een pakketprijs van €2.121,81 (88 stuks) en €6.078,95 (84 stuks). De prijs per 150 mg tablet bedraagt €72,37 (€6.078,95/84).

Tucatinib wordt tweemaal daags continu toegediend. Voor een cyclus van 21 dagen komt dit neer op 42 toedieningen (2*21). De totale dosering gecorrigeerd voor de RDI per cyclus van 21 dagen komt neer op 11.151 mg (300 mg*42 toedieningen*88,5%). Dit komt neer op 74,3 tabletten van 150 mg per cyclus (11.151 mg/150). De kosten per cyclus zijn dan €5.379,87 (74,3*€72,37).

De gemiddelde behandelduur bedraagt 9,3 maanden.[10]. Het aantal cycli per behandeling van 9,3 maanden komt neer op 13,5 $((9,3*30,4^c)/21)$. De kosten per patiënt zijn dan gemiddeld €72.468,14 $(13,5*(€5.379,87))$.

Tabel 5. Kosten per patiënt tucatinib

	Tucatinib
Aanbevolen dosering	300 mg, 2x per dag
Dosering per toediening	300 mg
RDI	88,5%
AIP per tablet 150 mg	€ 72,37
Benodigde tabletten per toediening	2 x 150 mg
Aantal toedieningen per cyclus (21 dagen)	42
Dosering per cyclus gecorrigeerd voor RDI	11.151 mg
Aantal tabletten 150 mg per cyclus	74,3
Kosten per cyclus	€ 5.379,87
Aantal cycli per behandeling	13,5
Totaalkosten per patiënt	€ 72.468,14

Afkortingen: AIP, apotheekinkoopprijs

Trastuzumab

Trastuzumab kan intraveneus (IV) of subcutaan (SC) toegediend worden. Uit data van Axon Healthcare blijkt dat ongeveer 9% van de trastuzumab gebruikers SC wordt behandeld, en 91% IV.[5] Trastuzumab IV is beschikbaar in flacons van 150 mg en 420 mg per stuk, met een prijs van respectievelijk €397,82 en €1.098,14. Trastuzumab SC is beschikbaar in flacons van 600 mg voor €1.283,75 per stuk.

De aanbevolen onderhoudsdosering van trastuzumab IV is 6 mg/kg per 21 dagen.. In overeenstemming met het farmaco-economisch rapport en met de HER2CLIMB studie wegen de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling gemiddeld 69,5 kg. Voor de dosis van 6 mg/kg IV is daarom gemiddeld 417 mg $(69,5*6)$ nodig. De totale dosering gecorrigeerd voor de RDI per cyclus van 21 dagen komt neer op 308,2 mg $(417 \text{ mg} * 73,9\%)$. De kosten voor de IV toediening per cyclus van 21 dagen zijn dan €805,73 $((308,2 \text{ mg} / 420 \text{ mg flacon}) * €1.098,14)$. De aanbevolen dosering van trastuzumab SC is 600 mg elke 21 dagen. Gecorrigeerd voor de RDI is de dosis per cyclus 443,4 $(600 \text{ mg} * 73,9\%)$. De kosten per cyclus van 21 dagen bedragen dan €948,69 $((443,4 \text{ mg} / 600 \text{ mg}) * €1.283,75)$.

Er wordt in deze BIA gerekend met een gewogen gemiddelde van €818,59 per toediening $((91\% * €805,73) + (9\% * €948,69))$.

Trastuzumab wordt in cycli van 21 dagen toegediend (één keer per 3 weken). Voor een gemiddelde behandelduur van 9,3 maanden komt dit neer op 13,5 toedieningen. De kosten per patiënt komen daarmee neer op €11.026,66 $(13,5 * €818,59)$.

Tabel 6. Kosten per patiënt trastuzumab

	Trastuzumab
Aanbevolen dosering IV	6 mg/kg per 21 dagen
Dosering per toediening IV (mg)	417
Aanbevolen dosering SC	600 mg per 21 dagen
RDI	73,9%
Toediening per infuus	91%

^cEr wordt gerekend met 30,4 dagen in een maand

Dosering per cyclus (21 dagen) gecorrigeerd voor RDI	308,2 mg
AIP per flacon 420 mg	€ 1.098,14
Kosten per cyclus (21 dagen)	€ 805,73
Toediening subcutaan	9%
AIP per flacon 600 mg	€ 1.283,75
Dosering per cyclus (21 dagen) gecorrigeerd voor RDI	443,4 mg
Kosten per cyclus (21 dagen)	€ 948,69
Gewogen gemiddelde kosten per cyclus (91% IV, 9% SC)	€ 818,59
Aantal cycli per behandeling	13,5
Totaalkosten per patiënt	€ 11.026,66

N.B. Toediening van trastuzumab (als toediening per infusie) gaat gepaard met aanvullende toedieningskosten. De kosten van deze intraveneuze toediening liggen gemiddeld tussen de €150 en €250.[11] In deze budgetimpact analyse worden deze kosten echter niet meegenomen.

Capecitabine

Capecitabine is beschikbaar in tabletten van 150 mg, 300 mg en 500 mg, met respectievelijk een pakketprijs van €26,70 (60 stuks), €55,74 (60 stuks) en €182,29 (120 stuks). De kosten per tablet komen daarbij respectievelijk neer op €0,45 (€26,70/60), €0,93 (€55,74/60) en €1,52 (€182,29/120).[12]

De dosering van capecitabine berust op het lichaamsoppervlak (BSA). In overeenstemming met het farmaco-economisch rapport en met de HER2CLIMB studie hebben patiënten gemiddeld een BSA van 1,8 m². Dit resulteert in een dosering van 1.800 mg per toediening (1.000*1,8).^d

Capecitabine wordt tweemaal daags toegediend, op dag 1 t/m 14 van elke 21 dagen. Dit komt neer op 28 toedieningen per cyclus (2*14). De totale dosering per cyclus (21 dagen) gecorrigeerd voor de RDI komt neer op 37.245,6 mg (28*1800 mg*73,9%). Het aantal benodigde tabletten van 150 mg per cyclus komt daarmee neer op 248,3 (37.245,6/150 mg). De kosten per cyclus komen daarmee neer op €110,50 (248,3*€0,45). Een behandelduur van 9,3 maanden betreft 13,5 cycli. De kosten per patiënt komen daarmee neer op €1.488,40 (13,5*€110,50).

Tabel 7. Kosten per patiënt capecitabine

	Capecitabine
Aanbevolen dosering	1.000 mg/m ² 2x per dag, op dag 1 t/m 14 van elke 21 dagen
Dosering per toediening (mg)	1.800
RDI	73,9%
AIP per tablet 150 mg	€ 0,45
Aantal toedieningen per cyclus (21 dagen)	28
Dosering per cyclus (21 dagen) gecorrigeerd voor RDI	37.245,6 mg
Kosten per cyclus (21 dagen)	€ 110,50
Aantal cycli per behandeling	13,5
Totaalkosten per patiënt	€ 1.488,40

Totale kosten tucatinib + trastuzumab + capecitabine

De totale kosten per patiënt voor tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine komen neer op €84.983,19 (€72.468,14+€11.026,66+€1.488,40).

^dIn de berekening is uitgegaan van de goedkoopste medicijnkosten: 12 tabletten van 150 mg.

Vergelijkende behandeling (trastuzumab + capecitabine)

Voor de vergelijkende behandeling (trastuzumab+capecitabine) is gerekend met een gemiddelde behandelduur van 6,1 maanden.[10] Het aantal cycli per behandeling van 6,1 maanden komt neer op 8,8 cycli $((6,1*30,4)/21)$. Daarnaast is gerekend met een RDI van 79% voor beide behandelingen.

Trastuzumab

De dosering voor de IV toediening per cyclus van 21 dagen gecorrigeerd voor de RDI (79%) komt neer op 329,43 mg. De kosten per cyclus komen daarmee neer op €861,33 $((329,43/420)*€1.098,14)$. De dosering voor de SC toediening per cyclus van 21 dagen gecorrigeerd voor de RDI (79%) komt neer op 474 mg. De kosten per cyclus komen daarmee neer op €1.014,16 $((474/600)*€1.283,75)$. De gewogen gemiddelde kosten per cyclus komen daarmee neer op €875,09 $((91%*€861,3)+(9%*€1.014,16))$. Voor een behandeling van 8,8 cycli komen de totale kosten per patiënt neer op €7.731,67.

Capecitabine

De dosering per cyclus van 21 dagen gecorrigeerd voor de RDI (79%) komt neer op 39.816 mg $(1.800 \text{ mg} * 28 * 79\%)$. Het aantal benodigde tabletten van 150 mg per cyclus komt daarmee neer op 265,4. De kosten per patient per cyclus komen daarmee neer op €118,12 $(265,4*€0,45)$. Voor een behandeling van 8,8 cycli komen de totale kosten per patiënt neer op €1.043,63 $(8,8*€118,12)$.

Totale kosten trastuzumab + capecitabine

De totale kosten per patiënt voor trastuzumab + capecitabine neer op €8.775,31 $(€7.731,67+€1.043,63)$.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw (100%)
- Het aantal patiënten per jaar blijft constant.
- Alle nieuwe patiënten stromen halverwege het jaar in. In werkelijkheid komen patiënten verspreid over het jaar in aanmerking voor een behandeling, en niet allemaal bij de start van een nieuw jaar.
- De gemiddelde jaarlijkse incidentie van borstkanker is 15.000 patiënten
- 95% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten heeft vroege borstkanker (stadium I t/m III), 5% heeft gemetastaseerde borstkanker
- Van de vroege borstkanker patiënten bevindt respectievelijk 48,6%, 38,8% en 12,6% in stadium I, II en III.
- Van de vroege borstkanker patiënten is respectievelijk 9,4%, 13,9% en 19,7% HER2-positief.
- Van de gemetastaseerde borstkanker patiënten is 20% HER2-positief
- Van de vroege HER2-positieve borstkanker patiënten metastaseert 15%.
- Van de gemetastaseerde patiënten die in aanmerking komen voor HER2-gerichte behandeling, ontvangt 90% 1^e lijns behandeling, 73% 2^e lijns behandeling en 80% 3^e lijns behandeling.
- Er is gerekend met het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor 3^e lijns behandeling. Dit betreft waarschijnlijk een overschatting van de werkelijkheid.
- Voor de kosten van trastuzumab wordt de AIP gebruikt. Er zijn echter verschillende biosimilars van trastuzumab op de markt, en dat betekent dat er behoorlijke kortingen worden gegeven op deze producten. Aangezien beide behandelcombinaties trastuzumab bevatten, maakt het voor de uiteindelijke budgetimpact geen verschil. Daarom wordt hier uitgegaan van de AIP van trastuzumab.

- Er wordt gecorrigeerd voor de RDI. Hierbij wordt de aanname gedaan dat de RDI van trastuzumab gelijk is aan die van capecitabine.
- 91% van de trastuzumab gebruikers krijgt de behandeling IV en 9% SC
- De verwachte marktpenetratie in de eerste drie jaar na opname in het pakket wordt geschat op respectievelijk 30%, 60%, en 100%.
- Er wordt uitgegaan van spillage van de overgebleven substantie van trastuzumab IV. Daarnaast wordt er gerekend met een dosering van 6 mg/kg voor trastuzumab IV, waarbij geen rekening wordt gehouden met de oplaaddosering. Dit geldt voor beide behandelarmen.
- Er wordt uitgegaan van een gewicht van 69,5 kg en een BSA van 1,8 m².
- De gemiddelde behandelduur van tucatinib combinatie is 9,3 maanden. De gemiddelde behandelduur van de vergelijkende behandeling is 6,1 maanden.
- In deze BIA wordt geen rekening gehouden met vervolgbehandelingen.
- Er wordt geen rekening gehouden met toekomstige ontwikkelingen. Dit geeft waarschijnlijk een overschatting van het werkelijke aantal patiënten dat in aanmerking zal komen voor tucatinib in de toekomst.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 8 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer de tucatinib combinatie aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie HER2-positieve borstkanker na ten minste 2 eerdere anti-HER2 behandelingen. In Tabel 9 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer patiënten worden behandeld met de vergelijkende behandeling trastuzumab + capecitabine (substitutie). Tabel 10 beschrijft de meerkosten van de tucatinib combinatie.

In deze tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 8. Raming van de totale kosten van de toevoeging van tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine aan het behandelarsenaal voor gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker patiënten die ten minste 2 eerdere anti-HER2 behandelingen hebben ontvangen

Jaar	Cohort	Maanden	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Kosten	Totale kosten/jaar
Jaar 1	Cohort 1	6 ^A	30%	65	€ 3.563.811	€ 3.563.811
Jaar 2	Cohort 1 (vervolg)	3,3 ^B		65	€ 1.960.096	€ 9.142.547
	Cohort 2	6	60%	131	€ 7.182.451	
Jaar 3	Cohort 2 (vervolg)	3,3		131	€ 3.950.348	€ 15.902.823
	Cohort 3	6	100%	218	€ 11.952.475	

^A Alle incidentie patiënten stromen halverwege het jaar in (na 6 maanden). In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling.

^B De 9,3 maanden durende behandeling van cohort 1 eindigt in jaar 2.

Tabel 9. Raming van de totale kosten van de vergelijkende behandeling (trastuzumab + capecitabine) voor gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker patiënten die ten minste 2 eerdere anti-HER2 behandelingen hebben ontvangen

Jaar	Cohort	Maanden	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Kosten	Totale kosten/jaar
Jaar 1	Cohort 1	6 ^A	30%	65	€ 561.044	€ 561.044
Jaar 2	Cohort 1 (vervolg)	0,1 ^B		65	€ 9.351	€ 1.140.071
	Cohort 2	6	60%	131	€ 1.130.720	
Jaar 3	Cohort 2 (vervolg)	0,1		131	€ 18.845	€ 1.900.501
	Cohort 3	6	100%	218	€ 1.881.656	

^A Alle incidentie patiënten stromen halverwege het jaar in (na 6 maanden). In het volgende jaar krijgen zij de resterende behandeling.

^B De 6,1 maanden durende behandeling van cohort 1 eindigt in jaar 2

Tabel 10. Totale jaarlijkse meerkosten bij behandeling met de tucatinib combinatie

Jaar	Tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine	Vergelijkende behandeling	Meerkosten
Jaar 1	€ 3.563.811	€ 561.044	€ 3.002.767
Jaar 2	€ 9.142.547	€ 1.140.071	€ 8.002.476
Jaar 3	€ 15.902.823	€ 1.900.501	€ 14.002.322

4 Conclusie

Behandeling met de tucatinib combinatie voor de behandeling van gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker patiënten die ten minste twee voorafgaande HER2-gerichte behandelingen hebben ontvangen kost €84.983 per patiënt, en de vergelijkende behandeling trastuzumab + capecitabine €8.775. Het kostenbeslag van de tucatinib combinatie bedraagt €15,9 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket (zonder substitutie met de vergelijkende behandeling).

De meerkosten van de tucatinib combinatie worden geraamd op €14 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Bij deze schattingen zijn toedieningskosten niet meegenomen.

Hierbij bestaat er onzekerheid over het aantal patiënten, de marktpenetratie, de gemiddelde behandelduur en de vergelijkende behandeling.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 november 2021.

5 Referenties

1. SmPC., *Tukysa*. 2021.
2. IKNL. *Landelijke Richtlijn borstkanker*. 2020 [cited 2021; Available from: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>].
3. Seagen., *Persoonlijke communicatie tussen Seagen en de experts*. 2021.
4. IKNL. *NKR-Cijfers*. 2021 [cited 2021; Available from: https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=506&fs%7Ctumor_id=280%2C282&fs%7Cregio_id=530&fs%7Cperiode_id=545%2C546%2C547%2C548%2C549%2C550%2C551%2C552%2C553%2C554%2C555%2C556%2C557%2C558%2C559%2C560%2C561%2C562%2C563%2C564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C544%2C543%2C542%2C541&fs%7Cgeslacht_id=622&fs%7Cleeftijdsgroep_id=655&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=665&fs%7Ceenheid_id=681&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode_id&cs%7Cseries=tumor_id&ts%7CcrowDimensions=periode_id&ts%7CcolumnDimensions=tumor_id&language=nl].
5. Zorginstituut Nederland., *Pakketadvies trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met vroege HER-2 positieve borstkanker*. 2020.
6. Swain, S.M., et al., *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(8): p. 724-34.
7. Zorginstituut Nederland., *Horizonscan Geneesmiddelen*. 2020.
8. Zorginstituut Nederland. *Horizonscan Geneesmiddelen: Tucatinib*. 2021 [cited 2021; Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/tucatinib-oncologie-en-hematologie-borstkanker/versie1>].
9. Seagen., *CSR Tukysa*. 2019.
10. EMA., *EPAR Tukysa*. 2021.
11. Franken, M.G., et al., *Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands*. *Anticancer Drugs*, 2018. **29**(8): p. 791-801.
12. Z-index., *Taxe juli*. 2021.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor tucatinib (Tukysa®) bij de behandeling van HER2- positieve borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 22 november 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021014011
Volgnummer	2021026344
Contactpersoon	mw. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris WAR-CG LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe mw. dr. S. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Seagen

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—9
1.1	Geregistreerde indicatie—9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—9
1.3	Epidemiologie—10
1.4	Onderzoeksvraag—10
2	Methoden—11
2.1	Patiëntenpopulatie—11
2.2	Interventie—13
2.3	Vergelijkende behandeling—13
2.4	Klinische uitkomsten—13
2.5	Tijdshorizon—14
2.6	Analyse techniek—15
2.7	Economisch model—15
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—15
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—15
2.7.3	Perspectief—16
2.7.4	Discontering—16
2.8	Inputgegevens—16
2.8.1	Modeltransities en extrapolatie—16
2.8.2	Extrapolatie—17
2.8.3	Utiliteiten—24
2.8.4	Kosten—27
2.8.5	Modelaannames—34
2.9	Validatie—36
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—36
2.9.2	Validatie van de input data—36
2.9.3	Technische validatie—36
2.9.4	Output validatie—36
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—37
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—37
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—39
2.10.3	Scenarioanalyses—42
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—43
2.11	Literatuurstudie—43
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—47
3.1	Ziektelast—47
3.2	Incrementele en totale effecten—47
3.3	Incrementele en totale kosten—47
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—48
3.5	Gevoeligheidsanalyses—48
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—48
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—49
3.5.3	Scenarioanalyses—51
4	Discussie en Conclusies—53

5 Literatuur—55

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine 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.

Tucatinib (Tukysa®) in combinatie met trastuzumab en capecitabine is geïndiceerd voor volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor HER2-positieve borstkanker.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 3 jaar en 7 maanden, met een mediane follow-up duur van 14 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 10 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon kan gezien het verloop van de ziekte beschouwd worden als levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine vergeleken met placebo in combinatie met trastuzumab en capecitabine. In de rest van deze samenvatting zal er naar deze twee groepen gerefereerd worden als de tucatinib combinatie en de placebo combinatie.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 1,69 QALY per patiënt door inzet van de tucatinib combinatie. Bij de placebo groep is dit 1,18 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,51 QALYs per patiënt ten opzichte van de placebo combinatie. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 2,23 door inzet van de tucatinib combinatie, bij de placebo combinatie is dit 1,59 LYG. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,64 LYGs per patiënt ten opzichte van de placebo combinatie.

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 €189.144 voor de tucatinib combinatie en €84.178 voor de placebo combinatie. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €104.966.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €165.054 per LYG en van €208.439 per QALY ten opzichte van de placebo combinatie.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten van de progressie toestand voor beide behandelarmen. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de utiliteit voor cyclus 7+ van de progressievrije toestand voor beide behandelarmen.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat de tucatinib combinatie kosteneffectief is ten opzichte van de placebo combinatie bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 0% is. De ICER op basis van 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €213.964 per QALY.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de tucatinib combinatie bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is.

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 genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Het Zorginstituut vraagt zich af of het terecht is dat de proportional hazard assumptie standhoudt. De lijnen in de log-cumulatieve hazard plot kruisen elkaar namelijk. De Schoenfeld residuals test daarentegen is niet significant. Echter, hoewel het onduidelijk is of de proportional hazards assumptie standhoudt, is door de registratiehouder een zorgvuldige keuze gemaakt m.b.t. de gekozen distributies voor de extrapolaties van de PFS en OS data, waarbij rekening is gehouden met de relatieve onzekerheid omtrent het standhouden van de assumptie.

Tot slot is er bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- De validatie van inputdata door klinische experts betreft een onvolledig document van onvoldoende kwaliteit.

Wanneer wordt uitgegaan van de deterministische ICER van €208.439 per QALY zou de prijs met ongeveer 65% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 november 2021.

Afkortingen

AIC	Akaike's Information Criterion
BIA	Budgetimpactanalyse
BIC	Bayesian Information Criterion
BSA	Lichaamsoppervlak
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
D	Overlijden
DSA	Univariate gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
HR	Hormoonreceptor
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
IV	intraveneus
KUA	Kostenutiliteitsanalyse
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Algehele overleving
PAID	Practical Application to Include Disease costs
PD	Progressie
PF	Progressievrij
PFS	Progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
PSM	Partitioned survival model
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
RDI	Relatieve dosisintensiteit
SE	Standaardfout
T-DM1	Trastuzumab-emtansine
TTD	Time to treatment discontinuation/behandelduur
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van tucatinib (Tukysa®) voor de indicatie HER2-positieve borstkanker. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

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

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor tucatinib. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:[1] Tucatinib is geïndiceerd in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Borstkanker ontwikkelt zich in de melkbuisjes (ductuli) of de melklieren (lobuli) van de borst. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een 'carcinoma in situ', waarbij het carcinoom beperkt blijft tot de ductuli of lobuli, en het invasieve carcinoom waarbij de tumor het omliggende weefsel aantast. Tumorcellen kunnen vervolgens lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor uitzaaiing op afstand (metastasering) kan plaatsvinden.[2]

Lokaal gevorderde (inoperabele) en gemetastaseerde borstkanker

Er wordt gesproken over een lokaal gevorderd mammacarcinoom (stadium III) als een tumor groter dan 5 cm is of als de tumor is ingegroeid in de thoraxwand of in de huid ongeacht de grootte van de tumor (\geq cT3). Er kunnen daarnaast ook uitzaaiingen in de lymfeklieren van de oksel zitten (cN+). Er is in alle gevallen geen sprake van aangetoonde uitzaaiingen in andere delen van het lichaam.[3]

Als een lokaal gevorderd HER2-positief mammacarcinoom niet meer te opereren is, of als er metastasen op afstand worden gevonden (gemetastaseerde borstkanker) zal de behandelingsintentie overgaan van curatief naar palliatief. Palliatieve behandeling is gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.[3]

HER2-positief

Het humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen (HER2) komt tot overexpressie

in ongeveer 15-20% van de borsttumoren.[4] Zie het budgetimpactanalyse (BIA) rapport voor een gedetailleerde beschrijving van de patiëntenaantallen.

Symptomen en ernst

Gemetastaseerde borstkanker geeft als gevolg van het uitgebreide metastaseringspatroon een breed scala aan klachten. Naast klachten gerelateerd aan de plek van de uitzaaiing komen meer algemene klachten zoals vermoeidheid, pijn, benauwdheid en verlies van eetlust frequent voor.[5]

De overleving van borstkanker wordt sterk bepaald door het stadium bij diagnose. Van de patiënten met stadium I is 95% na 10 jaar nog in leven, terwijl patiënten met gemetastaseerde borstkanker (stadium IV) een 10-jaarsoverleving hebben van 12%.[6]

De over-expressie van HER2-receptoren (HER2 positieve borstkanker) is tevens een belangrijke ongunstige prognostische factor voor overleving.

Na diagnose van gemetastaseerde ziekte bij patiënten met HER2 positieve borstkanker bedraagt de mediane overleving in Nederland 40 maanden (SONABRE register, 2013-2017).[7] Vanaf het moment van diagnose van hersenmetastasen bedraagt de mediane overleving 15 maanden (Franse ESME register, 2008-2014).[8]

De mediane overleving in een gevorderd stadium van HER2 positieve gemetastaseerde ziekte (na progressie op twee eerdere behandellijnen) bedraagt 16-17 maanden.[9]

1.3 Epidemiologie

Het aantal nieuw gediagnosticeerde (invasieve) borstkankerpatiënten in Nederland is stabiel en bedraagt 15.000. 95% van deze borstkanker patiënten wordt gediagnosticeerd in een vroeg stadium (I-III) en 5% in een gemetastaseerd stadium (IV).[10]

Op basis van gegevens uit het Nederlandse SONABRE register (2013-2017) en het Franse ESME register (2008-2014) bedraagt de incidentie van hersenmetastasen op het moment van diagnose van gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker rond de 10%.[7, 8] Ongeveer 50% van de patiënten ontwikkelt hersenmetastasen gedurende het verloop van de gemetastaseerde ziekte.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van tucatinib in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in tucatinib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van tucatinib ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In de farmaco-economische analyse zijn de patiëntenkenmerken gebaseerd op de HER2CLIMB studie.[11] In deze gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, actieve controle-arm studie is tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine vergeleken met placebo in combinatie met trastuzumab en capecitabine. In de rest van dit rapport zal er naar deze twee groepen gerefereerd worden als de tucatinib combinatie en de placebo combinatie. Gekeken is naar de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker, die voorheen zijn behandeld met trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DM1) en chemotherapie. De geïnccludeerde patiënten omvatten ook patiënten met passieve en actieve hersenmetastasen op baseline. De belangrijkste kenmerken van de patiënten in de HER2CLIMB studie zijn weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1. HER2CLIMB belangrijkste kenmerken van patiënten bij behandeling met de tucatinib combinatie en placebo combinatie

	<i>tucatinib combinatie (n=410)</i>	<i>Placebo combinatie (n=202)</i>
Geslacht vrouw, n (%)	407 (99,3)	200 (99)
Mediane leeftijd in jaren	55	54
Etniciteit, n (%) ^a		
Aziatisch	18 (4,4)	5 (2,5)
Afrikaans	41 (10)	14 (6,9)
Kaukasisch	287 (70)	157 (77,7)
Hormoon receptor status, n (%)		
ER+, PR+, of beide	243 (59,3)	127 (62,9)
ER- en PR-	161 (39,3)	75 (37,1)
Anders	6 (1,5)	0 (0)
ECOG performance-status score, n (%) ^b		
0	204 (49,8)	94 (46,5)
1	206 (50,2)	108 (53,5)
Stadium IV bij initiële diagnose, n (%)	143 (34,9)	77 (38,1)
Aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen, n (%)	198 (48,3)	93 (46)
Locatie van andere metastases, n (%)		
Long	200 (48,8)	100 (49,5)
Lever	137 (33,4)	78 (38,6)
Bot	223 (54,4)	111 (55)
Eerdere behandelingslijnen voor gemetastaseerde kanker, mediaan aantal (range)	3 (1-14)	3 (1-13)
Eerdere behandelingen, n (%)		

Trastuzumab	410 (100)	202 (100)
Pertuzumab	409 (99,8)	201 (99,5)
Trastuzumab-emtansine	410 (100)	202 (100)
Lapatinib	24 (5,9)	10 (5)

Afkortingen: ECOG, eastern cooperative oncology group; ER, oestrogeen receptor; PR, progesteron receptor. Tucatinib combinatie = tucatinib + capecitabine + trastuzumab. Placebo combinatie = placebo + capecitabine + trastuzumab.

^aEtniciteit werd gedefinieerd door de lokale onderzoeker

^bECOG performance-status score varieert van 0 tot 5, waarbij een hogere score meer disabiliteit aangeeft

Er is een vergelijking gemaakt tussen de kenmerken van de patiënten in de HER2CLIMB studie en de Nederlandse patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tucatinib. De leeftijd is vergeleken aan de hand van de TRAIN-2 studie,[12] een studie met 438 Nederlandse patiënten die is opgezet om de neoadjuvante systemische behandeling voor HER2-positieve vroege borstkanker te optimaliseren. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten lag tussen de 48 en 49 jaar, waarbij rekening houdend met de mediane overleving van HER2-positieve borstkanker (~4 jaar volgens de registratiehouder),[7] de leeftijd van deze patiënten na behandeling met pertuzumab en T-DM1 vergelijkbaar is met de HER2CLIMB studiepopulatie. Het Zorginstituut merkt op dat in de studie van Ibragimova et al. (2021) een mediane overleving van 3,3 jaar is gerapporteerd in plaats van 4. Daarnaast kan het Zorginstituut zich niet vinden in de gekozen bron voor de validatie van de leeftijd. De TRAIN-2 studie betreft patiënten met vroege borstkanker patiënten, terwijl de studiepopulatie van de HER2CLIMB studie bestaat uit patiënten met gevorderde borstkanker. Het SONABRE register lijkt een geschiktere bron. De registratiehouder heeft naar aanleiding van deze opmerking de leeftijd van de patiëntenpopulatie vergeleken met het SONABRE register. De recent gepubliceerde analyse uit het SONABRE register rapporteert een mediane leeftijd van 58 jaar bij een cohort van patiënten met vergevorderde HER2+ borstkanker, die tussen 2013 en 2017 werden behandeld. Dit is redelijk in lijn met de mediane leeftijd van de patiënten uit de HER2CLIMB studie (54 jaar).

De registratiehouder heeft geen gegevens over het gewicht kunnen vinden voor de relevante patiëntenpopulatie. Er is geen significant verschil van het gemiddelde gewicht van de patiënten in de HER2CLIMB studie vergeleken met het gemiddelde gewicht van vrouwen (≥20 jaar) in Nederland (69,5 kg vs. 72 kg respectievelijk).[13] De gemiddelde lengte van vrouwen in Nederland (≥20 jaar) is 167,4 cm. Gebaseerd op deze gegevens is in het model gerekend met een lichaamsoppervlak (BSA) van 1.80 m².

De baseline patiëntenpopulatie includeert ook patiënten met hersenmetastasen. Omdat er geen Nederlandse studie beschikbaar was, is dit vergeleken met een Franse cohort studie. Met de gegevens uit deze studie is berekend dat de aanwezigheid van hersenmetastasen in de populatie uit de Franse studie 40,5% is, welke volgens de registratiehouder vergelijkbaar is met de 47,3% in de HER2CLIMB trial.

De anti-HER2 behandelingschema's (o.a. trastuzumab, pertuzumab, T-DM1) waarmee de patiënten in de HER2CLIMB studie waren voorbehandeld, komen overeen met de standaardbehandeling zoals geadviseerd in de Nederlandse behandelrichtlijn.

Discussie patiëntenpopulatie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de patiëntenpopulatie zoals gebruikt in het model.

2.2 Interventie

Tucatinib is een omkeerbare, sterke en selectieve tyrosinekinaseremmer van HER2. Het is beschikbaar in filmomhulde tabletten van 50 mg en 150 mg. De dosering bedraagt 300 mg (twee tabletten van 150 mg) die tweemaal daags continu moeten worden ingenomen in combinatie met trastuzumab en capecitabine, in doses die beschreven worden in Tabel 2. Behandeling met tucatinib dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Tabel 2. Behandelingschema interventie[1]

Behandeling	Dosis	Behandelingsdagen
Tucatinib	300 mg oraal tweemaal daags	Continu
Capecitabine	mg/m ² oraal tweemaal daags	Dag 1 t/m 14 Elke 21 dagen
Trastuzumab IV Aanvangsdosis Daaropvolgende doses OF SC	8 mg/kg IV 6 mg/kg IV 600 mg SC	Dag 1 Elke 21 dagen Elke 21 dagen

Afkortingen: IV, intraveneus; mg, milligram; n.v.t., niet van toepassing; SC, subcutaan; t.o.v., ten opzichte van

2.3 Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is tucatinib toegevoegd aan trastuzumab en capecitabine vergeleken met placebo met trastuzumab en capecitabine (standaard behandeling).

Discussie:

Volgens de geregistreerde indicatie dient de tucatinib combinatie te worden ingezet na ten minste twee voorafgaande HER2-gerichte behandelingschema's. In de Nederlandse richtlijn worden voor de derde en latere behandelingslijnen verschillende behandelopties beschreven:[3]

- Een combinatie van single agent chemotherapie (capecitabine of vinorelbine) met trastuzumab
- Een combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab
- De combinatie van lapatinib met capecitabine

Er wordt geen voorkeur gegeven aan één specifieke behandeloptie. Volgens het cieBOM advies komt de gehanteerde controlebehandeling in de HER2CLIMB studie overeen met een in Nederland gebruikelijke behandeloptie.[14] Ook geven Nederlandse klinische experts de voorkeur aan de combinatie van capecitabine met trastuzumab bij de behandeling van deze patiënten.[15]

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.4 Klinische uitkomsten

Het primaire eindpunt in de HER2CLIMB studie was de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) van de eerste 480 gerandomiseerde patiënten.[11] De belangrijkste secundaire eindpunten met betrekking tot de farmaco-economische analyse zijn de algehele overleving (overall survival, OS) en de behandelduur (time to treatment discontinuation, TTD). Tabel 3 geeft een samenvatting van de

relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model. Voor het Zorginstituut is het niet duidelijk waarom de OS uitkomsten zijn gebaseerd op de totale groep patiënten (n=612), terwijl de PFS en TTD uitkomsten zijn gebaseerd op een kleinere groep patiënten (n=480). De PFS en TTD horen ook op de totale populatie te worden gebaseerd, tenzij de registratiehouder kan onderbouwen waarom dat niet mogelijk is. Naar aanleiding van deze opmerking heeft de registratiehouder uitgelegd dat de patiëntenpopulatie, in overleg met de FDA en EMA, tijdens de loop van de studie twee keer is vergroot om extra eindpunten te kunnen meenemen. De twee uitbreidingen van het totaal aantal patiënten gebeurde met instandhouding van de blindering en maakte een α -gecorrigeerde statistische analyse van het primaire eindpunt en de twee belangrijkste secundaire effectiviteitseindpunten mogelijk. Verder heeft de registratiehouder aangegeven dat de extrapolaties van de TTD data zoals gebruikt in het model, zijn gebaseerd op de data uit de safety populatie (n=601). Dit zijn alle patiënten die minimaal één dosis hebben gekregen van de studiebehandelingen. De TTD is dus in principe gebaseerd op de totale studiegroep, maar alleen die daadwerkelijk minimaal één dosis hebben ontvangen.

Tabel 3. Effectiviteit van de tucatinib combinatie t.o.v. de placebo combinatie o.b.v. de HER2CLIMB studie[11]

	Tucatinib combinatie	Placebo combinatie	HR
Primaire uitkomstmaten	N=320	N=160	0,54
Mediane PFS in maanden (95% CI)	7,8 (7,5-9,6)	5,6 (4,2-7,1)	
PFS op 1 jaar, % (95% CI)	33,1 (26,6-39,7)	12,3 (6,0-20,9)	
Secundaire uitkomstmaten	N=410	N=202	0,66
Mediane OS in maanden (95% CI)	21,9 (18,3-31)	17,4 (13,6-19,9)	
OS op 2 jaar, % (95% CI)	44,9 (36,6-52,8)	26,6 (15,7-38,7)	
Andere secundaire uitkomstmaten – behandelduur	N =320	N =160	
Mediane behandelduur in maanden (range)	7,3 (<0,1-35,1)	4,4 (<0,1-24)	

Afkortingen: CI, betrouwbaarheidsinterval; HR, hazard ratio; N, aantal; OS, algehele overleving; PFS, progressie-vrije overleving.

Conclusie klinische uitkomsten:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de klinische uitkomsten zoals gebruikt in het model.

2.5

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De tijdshorizon in het model is 10 jaar. De registratiehouder geeft aan dat dit beschouwd kan worden als een levenslange tijdshorizon aangezien de mediane algehele overleving van HER2-positieve borstkanker patiënten na diagnose 50,1 maanden is[16] en de relevante patiëntenpopulatie ten minste twee anti-HER2 gerichte behandelingschema's dient te hebben gevolgd. In de scenarioanalyses is de invloed van een kortere en langere tijdshorizon op de kosteneffectiviteit onderzocht.

Discussie tijdshorizon:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen tijdshorizon.

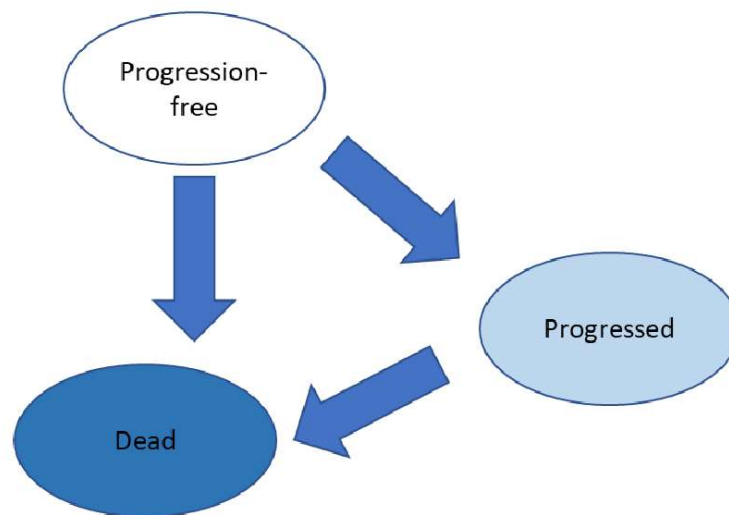
2.6 Analyse techniek

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse (KUA) om de kosteneffectiviteit van behandeling door toevoeging van tucatinib aan de standaardbehandeling aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

De registratiehouder heeft een partitioned survival model (PSM) opgesteld met 3 gezondheidstoestanden: progressievrij (PF), progressie (PD) en overlijden (D). In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1. Modelstructuur van het PSM voor tucatinib bij HER2-positieve borstkanker

Alle patiënten starten in de PF gezondheidstoestand en blijven in deze toestand tot ziekteprogressie optreedt of tot overlijden. Patiënten gaan naar de gezondheidstoestand PD nadat progressie is opgetreden en blijven in deze toestand totdat ze overlijden. Wanneer patiënten in de PD toestand terechtkomen, kunnen zij vervolgbehandelingen krijgen.

Het aantal patiënten in de PF gezondheidstoestand wordt geschat op basis van de geëxtrapoleerde PFS curve van de HER2CLIMB studie. Het moment van progressie is bepaald op basis van BICR (volgens RECIST v1.1). De proportie patiënten in de PD gezondheidstoestand wordt als volgt bepaald: de proportie patiënten die nog in leven is op basis van de OS curve minus de proportie patiënten die progressievrij zijn op basis van de PFS curve. Het aantal patiënten in de toestand 'overlijden' wordt bepaald door de formule '1-(proportie patiënten in leven)' te gebruiken op basis van de OS curve.

2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

In het model is een cyclusduur van 1 week gebruikt. Volgens de registratiehouder biedt dit precisie voor het volgen van het aantal patiënten in elke gezondheidstoestand in de loop van de tijd in de eerste jaren van het model. Het cohort bestaat uit 1 fictionele patiënt. De grootte van het cohort geen invloed op de resultaten, omdat de kosten en utiliteiten per patiënt worden vermenigvuldigd met de proportie patiënten die in de PF en PD gezondheidstoestanden vallen. De proporties zijn berekend op basis van de HER2CLIMB studie. Het Zorginstituut merkt op dat de gekozen cyclusduur onduidelijkheid creëert in de beschrijving van de

kosten en utiliteiten. Naar aanleiding van deze opmerking heeft de registratiehouder nadere toelichting gegeven over de keuze van de cyclusduur in het model. Er is verduidelijkt dat er een onderscheid is tussen behandelcyclus en modelcyclus. Dit omdat de middelen in de tucatinib behandelcombinatie allemaal een andere behandelduur hebben. Daarnaast heeft de registratiehouder nader toelichting gegeven over de uitsplitsing tussen behandelcyclus en modelcyclus, en de correcties die zijn gemaakt om de cycli te laten matchen in het model onder de relevante kopjes (utiliteiten en kosten).

2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.[17] De analyse is vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.[17]

Discussie modelstructuur:

Het Zorginstituut kan de transitie van de progressievrije gezondheidstoestand naar overlijden niet valideren, en heeft de registratiehouder verzocht om hier meer toelichting over te geven. Tijdens de consultatie heeft de registratiehouder nader toelichting gegeven over de berekening van sterfte in het model. Volgens het Zorginstituut beantwoordt deze uitleg de vraag echter niet. Echter, is de verwachting dat dit punt weinig impact op de resultaten zal hebben.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de modelstructuur.

2.8 Inputgegevens

2.8.1 *Modeltransities en extrapolatie*

Het PSM is niet gebaseerd op transitiekansen. De proporties patiënten in iedere gezondheidstoestand per cyclus werden bepaald op basis van extrapolaties voor PFS en OS. Om een realistische schatting te maken over de tijdshorizon van het model (10 jaar) zijn de effecten van de werking van de tucatinib combinatie geëxtrapoleerd. Voor beide behandelarmen zijn de survival curves gefit op de TTD, PFS en OS-curves uit de HER2CLIMB studie (cut-off datum: september 2019).[11] De registratiehouders geven aan dat de methodiek is uitgevoerd zoals aanbevolen door de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit guidelines.[18]

In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen. De proportional hazard assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen gebruikt moesten worden. Vervolgens is er een initiële selectie gemaakt van geëxtrapoleerde survival curves aan de hand van de visuele fit en de statistische fit volgens de Akaike's Information Criterion (AIC) en de Bayesian Information Criterion (BIC). Na het vergelijken van de statistische fit met de externe bronnen zijn de meest geschikte modellen geselecteerd.

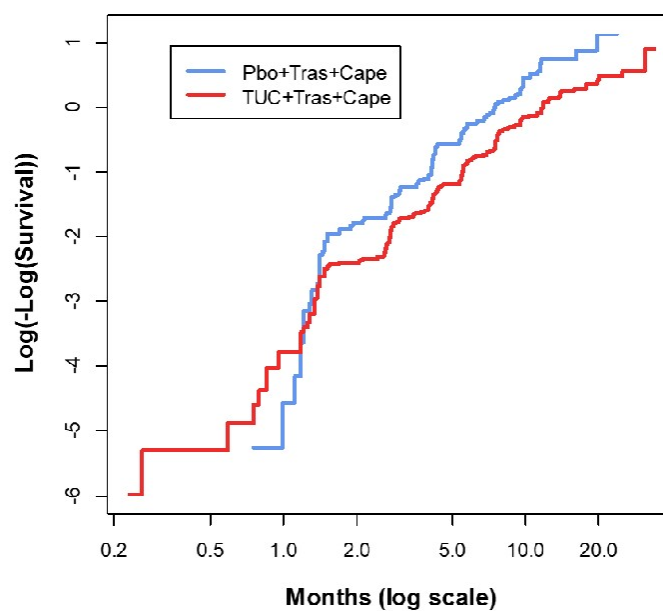
2.8.2

Extrapolatie

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 3 jaar en 7 maanden, met een mediane follow-up duur van 14 maanden.

PFS

Allereerst is de proportional hazard assumptie getoetst. Op basis van de log-cumulatieve hazard plot voor PFS (zie Figuur 2), de afgevlakte hazard rates grafiek en de Schoenfeld residuals test t.o.v. de tijd, stelt de registratiehouder dat er onvoldoende bewijs is dat de proportional hazard assumptie niet standhoudt. Echter vraagt het Zorginstituut zich af of dit terecht is. De lijnen in de log-cumulatieve hazard plot kruisen elkaar namelijk. De Schoenfeld residuals test daarentegen is niet significant. De registratiehouder heeft aangegeven het eens te zijn met de stelling dat het stand houden van de proportional hazard assumptie relatieve onzekerheid bevat. Zij hebben ter ondersteuning een formele test gedaan met betrekking tot de relatie van de Schoenfeld residuen ten opzichte van tijd. Deze was niet significant in het geval van zowel OS als PFS, hetgeen de proportional hazard assumption ondersteunt, hoewel dus met slechts 40% zekerheid. Gebaseerd hierop concludeert de registratiehouder dat er onvoldoende concreet bewijs is om de proportional hazard assumptie met zekerheid te verwerpen. De registratiehouder heeft parametrische modellen, flexible-spline based modellen en hybride modellen meegenomen.

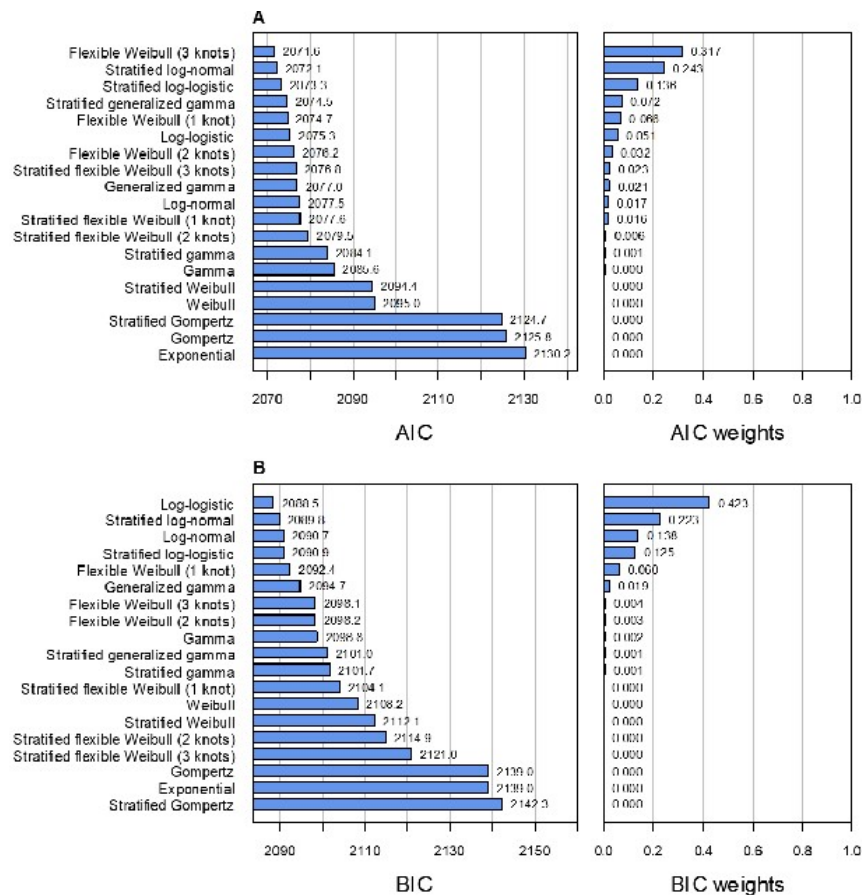


Figuur 2. Log-cumulatieve hazard plots voor PFS afkomstig uit de HER2CLIMB studie

Afkortingen: cape, capecitabine; pbo, placebo; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

Voor beide behandelarmen zijn 23 distributies gefit. Op basis van de visuele fit geeft de registratiehouder aan dat de exponentiele en Weibull distributies niet goed passen op de studiedata. In Figuur 3 wordt de statistische fit van de parametrische en flexible-spline based modellen van beide behandelarmen weergegeven. Hieruit valt af te lezen dat de non-stratified flexible Weibull (1 knot) en de non-stratified en stratified lognormale en loglogistische distributies de laagste AIC en BIC hebben. Voor de hybride modellen werden de AIC en BIC schattingen 1.000 keer gesimuleerd. De hybride two-part exponential distributie had een kans van 0,215 (AIC) en 0,504 (BIC) voor de placebo combinatie en 0,365 (AIC) en 0,619 (BIC)

voor de tucatinib combinatie om de beste fit te zijn (zie Tabel 4).



Figuur 3. AIC (A) en BIC (B) waarden parametrische en flexible-spline based modellen voor PFS

Afkortingen: AIC, Akaike's information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Tabel 4. Probability van de hybride modellen om de beste fit te hebben gebaseerd op de AIC en BIC voor PFS

Model	AIC		BIC	
	Placebo combinatie	Tucatinib combinatie	Placebo combinatie	Tucatinib combinatie
Hybrid two-part exponential	0,215	0,365	0,504	0,619
Hybrid two-part Weibull	0,128	0,270	0,048	0,158
Hybrid two-part log-normal	0,567	0,358	0,427	0,223
Hybrid two-part log-logistic	0,090	0,007	0,021	0,000

Afkortingen: AIC, Akaike's information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Vervolgens zijn de langetermijn extrapolaties visueel vergeleken met de extrapolaties van de PFS data van de Kaufman et al. (2015)[19] studie en de OS data van de algemene Amerikaanse bevolking als proxy voor PFS. Het Zorginstituut vraagt zich af of de studie van Kaufman et al. (2015) geschikt is ter vergelijking, gezien de studiepopulatie maar uit 15% HER2-positieve gevorderde borstkanker patiënten bestaat terwijl de populatie in HER2CLIMB volledig (100%) uit HER2-positieve patiënten bestaat. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat de Amerikaanse bevolking niet geschikt is ter vergelijking in de Nederlandse setting.

Naar aanleiding van deze opmerkingen heeft de registratiehouder nader toelichting gegeven over de keuze van de studie van Kaufman et al. (2015) ter externe validatie. De registratiehouder onderbouwt de keuze als volgt: de studie van Kaufman et al. (2015) is uit een selectie van 11 potentiële studies als de meeste geschikte bevonden ter validatie van de plausibiliteit van de extrapolaties (zie technisch rapport). De studie vertoont volgens de registratiehouder namelijk een goede fit met de HER2CLIMB trial voor zowel OS als PFS, daarnaast is te zien dat vrijwel alle patiëntkarakteristieken goed matchen, met uitzondering van het percentage HER2-positieve gevorderde borstkanker patiënten. Verder geeft de registratiehouder aan dat de studie van Kaufman een grote patiëntenpopulatie (n = 1.102) heeft waarvan er na 3 jaar nog 94 at risk zijn. Dit zijn er ruim drie keer zoveel als in de andere studies die ook een goede fit vertoonden met een follow up van minimaal 5 jaar. Het Zorginstituut is het niet volledig eens met deze argumentatie. Immers, tucatinib is geïndiceerd voor patiënten die HER2-positief zijn. Dat zou betekenen dat ongeveer 165 patiënten (15%*1,102) in de Kaufman studie HER2-positief waren, waarvan er na 3 jaar ongeveer 14 (14%*94) nog at risk zijn. Beide aantallen zijn lager dan de 2 andere studies die ook een goede fit vertoonden met een follow-up van minimaal 5 jaar (respectievelijk Saura et al. (2020) en Urruticoechea et al. (2017), waarvan beide studiepopulaties bestonden uit 100% HER2-positieve gevorderde borstkanker patiënten). Toch heeft de registratiehouder ter validatie een additionele analyse uitgevoerd waarbij gebruik is gemaakt van een studie van Saura et al. (2020), en hebben ze Nederlandse overlevingsdata gebruikt in plaats van Amerikaanse data zoals is gedaan in de oorspronkelijke analyse. Uit de analyse bleek dat de gemiddelde OS schattingen 1-1,5 maand lager lag voor beide behandelarmen bij het gebruik van de studie van Saura t.o.v. de Kaufman studie, de gemiddelde PFS schattingen waren doorgaans 0,1-0,5 maand lager. De verschillen tussen de tucatinib arm en de vergelijkende behandelarm waren ongeveer 0,4 maand kleiner voor zowel de OS als PFS data. Gebaseerd op deze resultaten concludeert de registratiehouder dat het gebruik van beide studies tot vergelijkbare resultaten leidt. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze conclusie. Op basis van de visuele fit geeft de registratiehouder aan dat alle parametrische modellen plausibele extrapolaties toonden, als ook de flexible Weibull (1 knot), flexible Weibull (2 knots) en de hybride two-part exponential modellen.

De registratiehouder concludeert dat van de 23 getoetste distributies, de volgende 7 distributies zowel een goede statistische fit als ook een plausibele lange-termijn extrapolatie laten zien:

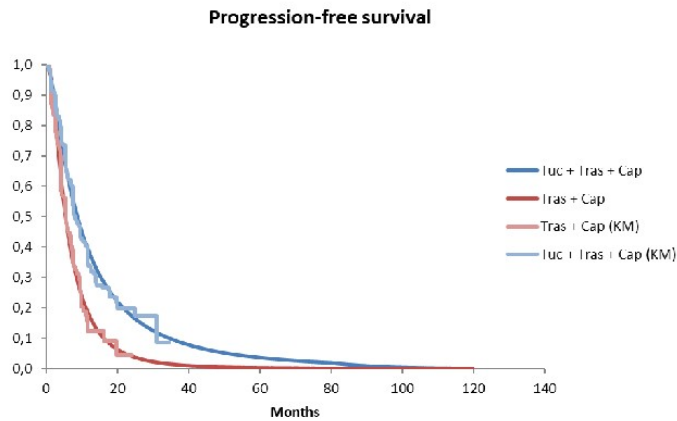
- Stratified log-normal
- Stratified log-logistic
- Stratified generalized gamma
- Flexible weibull (1 knot)
- Flexible weibull (2 knots)
- Stratified flexible weibull (1 knot)
- Hybrid exponential

Uit deze 7 distributies is de stratified log-normal gekozen in de base case gezien het de beste fit toonde t.o.v. de studiedata, gebaseerd op de visuele fit en de hoge AIC en BIC waarden (24,3% en 22,3% respectievelijk).

Tabel 5. De gebruikte distributie in de base case voor PFS extrapolatie en de geschatte gemiddelden en medianen

Survival model	Approximate AUC	Mediane PFS
Stratified log-normal	Tucatinib combinatie = 15,04 maanden Placebo combinatie = 7,92	Tucatinib combinatie = 8,74 maanden Placebo combinatie = 5,29

	maanden
--	---------



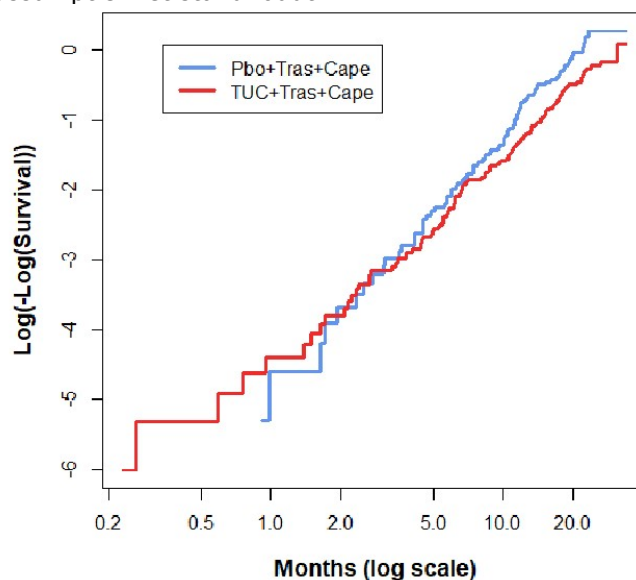
Figuur 4. Extrapolatie PFS curve - stratified log-normal

Afkortingen: cape, capecitabine; KM, kaplan-meier; pbo, placebo; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

OS

Voor het kiezen van de distributie voor de extrapolatie van de OS data van de HER2CLIMB studie is dezelfde methode toegepast zoals is gedaan voor de PFS data.

Op basis van de log-cumulatieve hazard plot voor OS (zie Figuur 5), de afgevlakte hazard rates grafiek en de Schoenfeld residuals test t.o.v. de tijd (niet significant), stelt de registratiehouder dat er onvoldoende bewijs is dat de proportional hazard assumptie niet standhoudt.

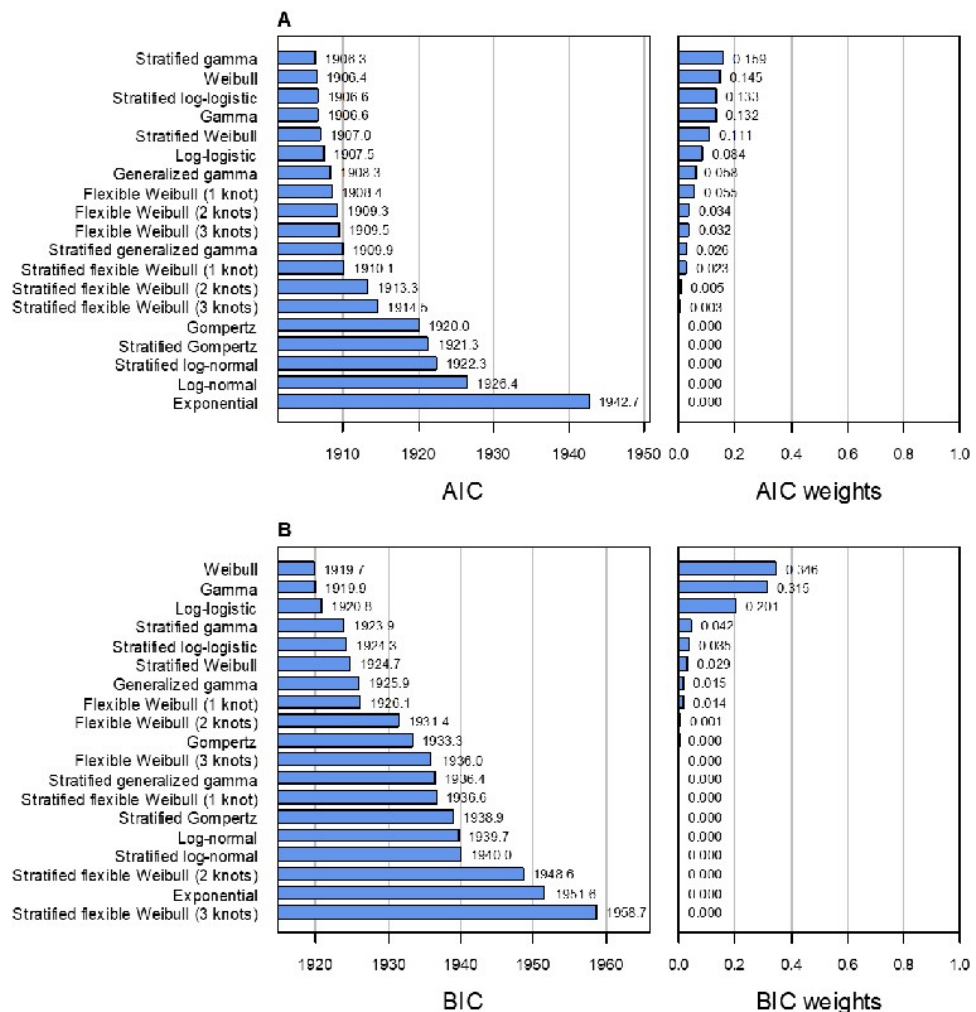


Figuur 5. Log-cumulatieve hazard plots voor OS afkomstig uit de HER2CLIMB

Afkortingen: cape, capecitabine; pbo, placebo; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

Van de 23 distributies tonen volgens de registratiehouder alleen de exponentiele en Weibull distributies geen goede visuele fit. Het Zorginstituut kan zich hier niet in vinden. Volgens het Zorginstituut tonen andere distributies namelijk een veel slechtere visuele fit, waaronder de Gompertz, log-normal en stratified log normal distributies. In Figuur 6 wordt de statistische fit van de parametrische en flexible-spline based modellen van beide behandelarmen weergegeven. Hieruit valt af te

lezen dat de Weibull (stratified en non-stratified), gamma (stratified en non-stratified), log-logistic (stratified en non-stratified), generalized gamma en non-stratified flexible spline-based Weibull (1 knot) distributies de laagste AIC en BIC hebben. Voor de hybride modellen werden de AIC en BIC schattingen 1.000 keer gesimuleerd. De hybrid two-part exponential distributie had een kans van 0,551 (AIC) en 0,836 (BIC) voor de placebo combinatie, en 0,404 (AIC) en 0,816 (BIC) voor de tucatinib combinatie om de beste fit te zijn (zie Tabel 6).



Figuur 6. AIC (A) en BIC (B) waarden parametrische en flexible-spline based modellen voor OS

Afkortingen: AIC, Akaike's information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Tabel 6. Probability van de hybride modellen om de beste fit te hebben gebaseerd op de AIC en BIC voor OS

Model	AIC		BIC	
	Placebo combinatie	Tucatinib combinatie	Placebo combinatie	Tucatinib combinatie
Hybrid two-part exponential	0,551	0,404	0,836	0,816
Hybrid two-part Weibull	0,224	0,091	0,065	0,031
Hybrid two-part log-normal	0,167	0,444	0,083	0,150
Hybrid two-part log-logistic	0,058	0,061	0,016	0,003

Afkortingen: AIC, Akaike's information criterion; BIC, Bayesian information criterion

Vervolgens zijn de lange termijn extrapolaties visueel vergeleken met de extrapolaties van de OS data van de Kaufman et al. (2015)[19] studie. Op basis van de visuele fit geeft de registratiehouder aan dat de volgende distributies plausibele overlevingsuitkomsten opleveren:

- Parametrische modellen (stratified en non-stratified): allen behalve log-normal en log-logistic
- Flexible spline-based modellen (stratified en non-stratified): de modellen met 1 en 2 knots
- Hybride modellen: alleen de two-part exponential model

Het Zorginstituut merkt op dat van de parametrische modellen de exponentiele distributie ook geen goede visuele fit toont, gezien de overschatting t.o.v. de Kaufman et al. (2015) data.

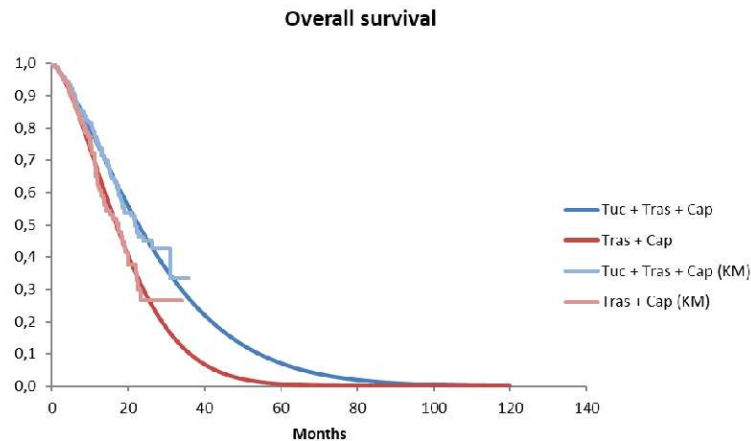
De registratiehouder concludeert dat van de 23 getoetste distributies, de volgende 13 distributies zowel een goede statistische fit als ook een plausibele lange-termijn extrapolatie laten zien:

- Weibull
- Stratified Weibull
- Gompertz
- Stratified Gompertz
- Gamma
- Stratified gamma
- Generalized gamma
- Stratified generalized gamma
- Flexible Weibull (1 knot)
- Flexible Weibull (2 knots)
- Stratified flexible Weibull (1 knot)
- Stratified flexible Weibull (2 knots)
- Hybrid exponential

Uit deze 13 distributies is de stratified Weibull gekozen in de base case, omdat het volgens de registratiehouder een iets betere visuele fit toonde vergeleken met Weibull (welke de beste statistische fit toonde) en flexibeler is ten opzichte van de proportional hazards assumptie gezien deze niet met 100% zekerheid aangehouden kan worden. Het Zorginstituut vindt dat de Weibull distributie een betere fit toont. De registratiehouder heeft naar aanleiding van deze opmerking nader toelichting gegeven over de keuze van de stratified Weibull. De Kaplan-Meier curves voor de tucatinib arm vallen beter binnen de confidence intervals van de stratified Weibull extrapolaties vallen dan binnen de confidence intervals van de Weibull extrapolaties. Daarnaast is er relatieve onzekerheid omtrent het standhouden van de proportional hazard assumptie, en aangezien de Weibull distributie uit gaat van proportionaliteit in de hazard rates en de stratified Weibull flexibeler is ten opzichte van de assumptie, is de registratiehouder van mening dat de stratified Weibull de beste keuze is in de base case. De Weibull distributie is wel meegenomen als een scenario. Het Zorginstituut kan zich, gezien de flexibiliteit van de stratified Weibull distributie t.o.v. de proportional hazard assumptie en de relatieve onzekerheid omtrent het standhouden van de assumptie, vinden in de gekozen distributie voor de base case.

Tabel 7. De gebruikte distributie in de base case voor OS extrapolatie en de geschatte gemiddelden en medianen

Survival model	Approximate AUC	Mediane OS
Stratified Weibull	Tucatinib combinatie = 27,25 maanden Placebo combinatie = 19,31 maanden	Tucatinib combinatie = 22,77 maanden Placebo combinatie = 16,79 maanden



Figuur 7. Extrapolatie OS data - stratified Weibull

Afkortingen: cap, capecitabine; KM, kaplan-meier; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

Behandelduur

Voor het bepalen van de behandelduur is de TTD data van de HER2CLIMB studie geëxtrapolerd i.p.v. de PFS data, omdat patiënten ook vanwege andere redenen dan progressie kunnen stoppen met behandeling (bijv. onaanvaardbare toxiciteit).

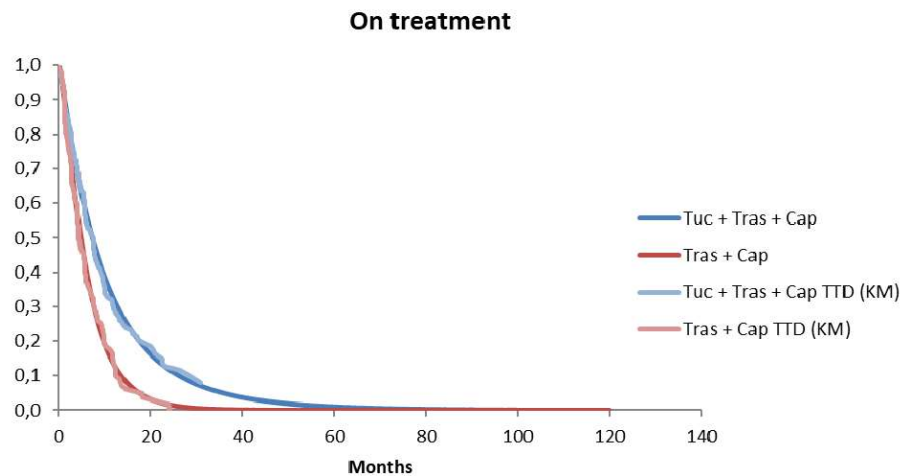
De registratiehouder heeft alleen parametrische functies gefit op de TTD curve, omdat de data bijna volledig is en er relatief weinig complexiteit is vergeleken met de extrapolatie van overlevingsdata. De volgende stappen zijn genomen bij het kiezen van de distributie:

- Visuele fit
- Statistische fit gebaseerd op de AIC en BIC waarden
- Plausibiliteit van de extrapolaties

Uit de verschillende distributies is de generalised gamma gekozen in de base case, omdat het de beste statistische fit toonde.

Tabel 8. De gebruikte distributie in de base case voor behandelduur en de geschatte gemiddelden en medianen

Survival model	Gemiddelde TTD	Mediane TTD
Generalised gamma	Tucatinib combinatie = 11,41 maanden Placebo combinatie = 6,45 maanden	Tucatinib combinatie = 7,13 maanden Placebo combinatie = 4,60 maanden



Figuur 8. Extrapolatie TTD data - generalised gamma

Afkortingen: cap, capecitabine; KM, kaplan-meier; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

Discussie extrapolaties:

- Het Zorginstituut vraag zich af of het terecht is dat de proportional hazard assumptie voor zowel de PFS als de OS data standhoudt. De lijnen in de log-cumulatieve hazard plot kruisen elkaar namelijk. De Schoenfeld residuals test daarentegen is niet significant.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in een aantal conclusies gebaseerd op de extrapolaties van de OS data. Niet alleen de exponentiele en Weibull distributies tonen een slechte visuele fit, maar onder andere ook de Gompertz, log-normal en stratified log normal distributies. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat de exponentiele distributie geen plausibele lange-termijn extrapolatie toont t.o.v. de Kaufman et al. (2015) data. De registratiehouder heeft aangegeven het eens te zijn met deze opmerkingen.

Conclusie extrapolaties:

Hoewel het onduidelijk is of de proportional hazards assumptie standhoudt, is door de registratiehouder een zorgvuldige keuze gemaakt m.b.t. de gekozen distributies voor de extrapolaties van de PFS en OS data, waarbij rekening is gehouden met de relatieve onzekerheid omtrent het standhouden van de assumptie. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de gekozen extrapolaties en de validatie hiervan.

2.8.3

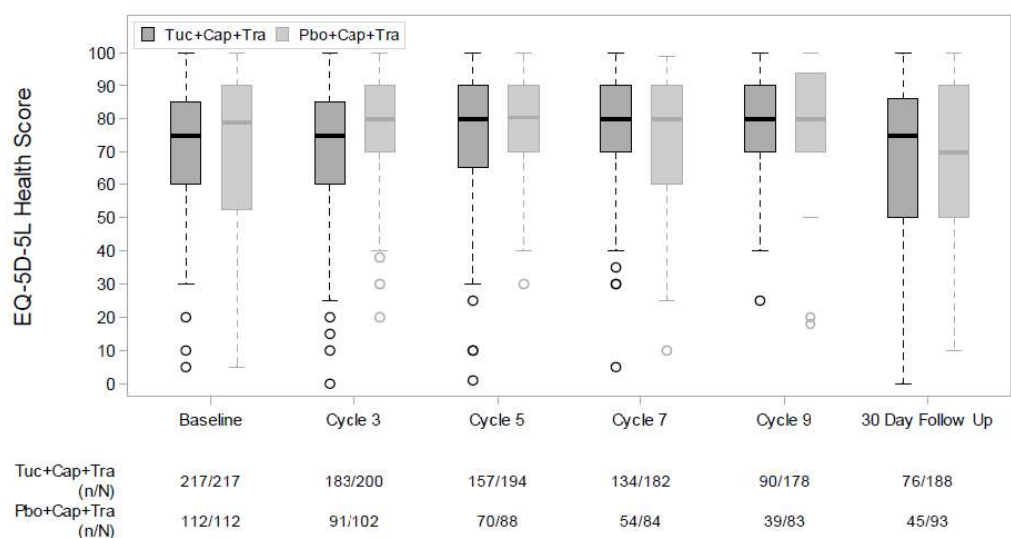
Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de HER2CLIMB studie als uitgangspunt genomen. In deze studie werd door middel van de EQ-5D-5L de kwaliteit van leven van patiënten bepaald. De vragenlijst werd door patiënten ingevuld op baseline, tijdens (de 21-dagen durende) cycli 3, 5, 7, 9 van de behandeling en 30 dagen na einde behandeling (zie Figuur 9).[9] Wanneer patiënten een van de vijf dimensies missen in de EQ-5D-5L vragenlijst wordt deze waarde als ontbrekend beschouwd en wordt deze niet meegenomen. De utiliteiten zijn berekend met het Nederlandse tarief voor de EQ-5D-5L.[20] De utiliteiten op basis van de HER2CLIMB studie zijn voor de behandelarmen afzonderlijk berekend (treatment dependent), zie Tabel 9. De utiliteiten zijn gebaseerd op een subgroep van de totale patiëntenpopulatie wegens het ontbreken van baseline data (218 voor de tucatinib combinatie en 113 voor de vergelijkende behandeling). Er is niet gecorrigeerd voor disutiliteiten van bijwerkingen omdat er van wordt uitgegaan dat deze al zijn meegenomen in de meting van de utiliteiten per behandelarm.

De utiliteitwaarden voor de progressievrije gezondheidstoestand na de 7^e behandelcyclus reflecteert de berekende utiliteit van de 9^e behandelcyclus. Omdat er geen utiliteit bekend is na cyclus 9, is de aanname gemaakt dat dit een constante waarde is tot progressie. Het Zorginstituut merkt op dat de term 'on-treatment' voor verwarring zorgt – deze term is inmiddels niet eerder geïntroduceerd. Uit het model lijkt het alsof dit de progressievrije gezondheidstoestand betreft. Naar aanleiding van deze opmerking heeft de registratiehouder hier nader toelichting over gegeven. De registratiehouder heeft aangegeven dat bij de metingen van de EQ-5D in de HER2CLIMB onderscheid is gemaakt tussen patiënten die onder behandeling waren met de studie behandeling (on-treatment) en patiënten die niet meer onder behandeling waren (off-treatment). Hier is de technische assumptie gebruikt dat on-treatment gelijk staat aan progressievrij en off-treatment aan progressie. Dit is in de praktijk niet altijd het geval aangezien patiënten ook vanwege andere oorzaken dan progressie de behandeling kunnen staken. Echter geldt wel voor het overgrote deel van de patiënten dat de behandeling wordt gestaakt na progressie. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze assumptie.

In de scenarioanalyses zijn alternatieve utiliteiten gekozen om de invloed daarvan op de kosteneffectiviteit te bepalen. Zo is een scenarioanalyse uitgevoerd waarin de 'mean on-treatment' waarde van alle gemeten utiliteiten per behandelarm uit de HER2CLIMB studie is toegepast (zie Tabel 9). Daarnaast is een scenarioanalyse uitgevoerd met utiliteiten uit de studie van Lloyd et al. (2006).[21] Deze studie was een steekproef van respondenten van de algehele populatie om utiliteiten van gemetastaseerde borstkanker te bepalen. De utiliteiten uit deze studie zijn behandelingsonafhankelijk (zie Tabel 10) en er is daarom ook gecorrigeerd voor bijwerkingen. De duur van de bijwerkingen en waarden van de disutiliteiten zijn zoveel mogelijk gebaseerd op de studie van Lloyd et al. (2006). Voor bijwerkingen die niet werden gerapporteerd in de studie van Lloyd et al. (2006), werden andere bronnen gebruikt (ZIN pakketadvies Tagrisso; ZIN pakketadvies Tafinlar).[22, 23] In het model zijn de bijwerkingen uit de publicatie van de HER2CLIMB studie (Murthy et al. 2020) meegenomen van minimaal graad 3 die bij minimaal 2% van de patiënten in één behandelarm voorkwamen.

De studie van Lloyd et al. (2006) toont een lagere utiliteitswaarde voor de progressie toestand vergeleken met HER2CLIMB. Dit wordt door de registratiehouder verklaard door het feit dat het een vignette-studie was, en omdat het een oude studie is, waarna effectievere HER2-gerichte therapie op de markt is gekomen.



Figuur 9. EQ-5D-5L uitkomsten HER2CLIMB trial[9]

Afkortingen: cap, capecitabine; pbo, placebo; tra, trastuzumab; tuc, tucatinib

Tabel 9. Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten

Gezondheidstoestand	Utiliteit tucatinib combinatie (SE) (N=218)	Utiliteit placebo combinatie (SE) (N=113)
On-treatment, cycle 1 to 2	0,775 (0,179)	0,795 (0,169)
On-treatment, cycle 3 to 4	0,790 (0,200)	0,783 (0,176)
On-treatment, cycle 5 to 6	0,817 (0,152)	0,755 (0,224)
On-treatment, cycle 7+	0,828 (0,138)	0,757 (0,274)
Off-treatment, progressed	0,680 (0,317)	0,726 (0,234)
Dead	0	0
Mean on-treatment (all cycles)	0,783 (0,169)	0,768 (0,184)

Afkortingen: SE, standard error

Tabel 10. Utiliteiten in de scenarioanalyse - Lloyd et al. (2006)[21]

Gezondheidstoestand	Utiliteit
Progressievrij	0,814
Progressie	0,582
Dood	0

Tabel 11. Overzichtstabel disutiliteiten bijwerkingen voor scenarioanalyse gebaseerd op Lloyd et al. (2006)

Variabele	Waarde	Duur (in dagen)	Bron
Hand-voet syndroom	0,091	21	Lloyd et al. (2006)
Diarree	0,080	3	Lloyd et al. (2006)
Verhoogde ALAT	0,051	14,7	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies November 2018: osimertinib (Tagrisso®)
Vermoeidheid	0,090	23,8	Lloyd et al. (2006); Zorginstituut Nederland. Pakketadvies November 2018: osimertinib (Tagrisso®)
Verhoogde ASAT	0,051	14,7	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies November 2018: osimertinib (Tagrisso®)

Misselijkheid	0,080	3	Lloyd et al. (2006)
Braken	0,080	3	Lloyd et al. (2006)
Stomatitis	0,121	7	Lloyd et al. (2006)
Verminderde eetlust	0,080	3	Aanname gelijk aan misselijkheid
Hoofdpijn	0,080	3	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies Augustus 2019: dabrafenib (Tafinlar®)

De registratiehouder heeft ter validatie de utiliteiten in de base case vergeleken met de utiliteiten van een recente Nederlandse publicatie van het SONABRE gevorderde borstkanker register.[7] Deze studie rapporteert een geschatte utiliteitswaarde van 0,729 voor de hormoon receptor(HR)-positieve, HER2-positieve borstkanker populatie en een waarde van 0,616 voor HR-negatieve, HER2-positieve borstkanker patiënten. Voor patiënten die worden behandeld met een combinatie van chemotherapie en gerichte therapie wordt een waarde van 0,817 gerapporteerd. De meerderheid van de patiënten in de HER2CLIMB trial (~60%) is HR-positief. Het Zorginstituut merkt op dat de utiliteiten uit de HER2CLIMB studie redelijk overeen lijken te komen met de utiliteiten gemeten in de relevante subgroep uit het SONABRE register (HR- en HER2-positief). Echter, dient hierbij opgemerkt te worden dat het aantal HR-positieve, HER2-positieve patiënten in het SONABRE register erg laag is (n=21).

Discussie utiliteiten:

- Het valt op dat de off-treatment utiliteit voor de tucatinib combinatie veel lager is dan voor de placebo combinatie. De registratiehouder geeft als verklaring dat de tucatinib combinatie een langere progressievrije periode heeft, waardoor de utiliteit in een 'latere' fase is afgenomen en daardoor dus lager is. Daarnaast is de technische assumptie gebruikt dat on-treatment gelijk staat aan progressievrij en off-treatment aan progressie. Dit is in de praktijk niet altijd het geval aangezien patiënten ook vanwege andere oorzaken dan progressie de behandeling kunnen staken. Echter geldt wel voor het overgrote deel van de patiënten in de HER2CLIMB trial dat de behandeling wordt gestaakt na progressie. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze assumptie.

Conclusie utiliteiten:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de utiliteiten zoals meegenomen in het model.

2.8.4

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. Indirecte medische kosten ten gevolge van gewonnen levensjaren zijn niet meegenomen in de base-case, maar wel in een scenarioanalyse.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2020.

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 scenario analyse.

De directe gezondheidszorgkosten die in het model zijn opgenomen bestaan uit geneesmiddelenkosten, toedieningskosten, kosten van vervolgbehandelingen, en kosten die gerelateerd zijn aan het monitoren van de ziekte (gekoppeld aan de gezondheidstoestand). Bovendien zijn er kosten rondom het levenseinde en kosten van bijwerkingen meegenomen.

Medicijnkosten

In het model worden de aanbevolen doseringen voor tucatinib, capecitabine en trastuzumab gebruikt (zie sectie 2.2). De doseringen van capecitabine en trastuzumab zijn berekend met een lichaamsoppervlak (BSA) van 1,8m² en een gemiddelde lichaamsgewicht van 69,5 kg. Er is gecorrigeerd voor de relatieve dosisintensiteit (RDI) zoals geobserveerd in de HER2CLIMB trial, welke is toegepast als een constante proportie gedurende alle cycli.

De lijstprijs van tucatinib is €6.078,95 per verpakking van 84 tabletten van 150 mg. Tucatinib wordt continue tweemaal daags oraal toegediend, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De prijzen van capecitabine en trastuzumab zijn gebaseerd op de Z-index. Wanneer er meerdere prijzen beschikbaar waren, is gekozen voor de laagste prijs. Tabel 13 toont een overzicht van de totale kosten per behandel cyclus (21 dagen), berekend met de prijs per mg, doses, en aantal doses per cyclus en de RDI van beide behandelingen (Tabel 12).

Tabel 12. Dosering tucatinib combinatie en placebo combinatie

Behandeling	Totale dosis (mg)	Doses per cyclus (21 dagen)	Gemiddelde RDI (%)	Bron
Tucatinib combinatie				
Tucatinib	300	42	88,5	FDA, clinical review tucatinib (p. 73)
Capecitabine	1800 ^a	28	73,9	HER2CLIMB
Trastuzumab (aanvangsdosis)	560 (8 mg/kg)	1	100	Assumptie: alle patiënten ontvangen de volledige dosis in de eerste cyclus
Trastuzumab (vervolgdoses)	433 (6 mg/kg)	1	73,9	Assumptie: gelijk aan RDI van capecitabine
Placebo combinatie				
Capecitabine	1800 ^a	28	79	HER2CLIMB
Trastuzumab (aanvangsdosis)	560 (8 mg/kg)	1	100	Assumptie: alle patiënten ontvangen de volledige dosis in de eerste cycle

Trastuzumab (vervolgdoses)	433 (6 mg/kg)	1	79	Assumptie: gelijk aan RDI van capecitabine
----------------------------	---------------	---	----	--

Voor de berekening van trastuzumab is aangenomen dat 91% intraveneus wordt toegediend en 9% subcutaan.

^aDe aanbevolen dosering via de SmPC voor patiënten met een BSA tussen 1,79m² en 1,92m².

Tabel 13. Medicijnkosten voor de tucatinib combinatie en placebo combinatie

Behandeling	Kosten per patiënt per cycle ^b	Bron
Tucatinib combinatie		
Tucatinib	€ 5.379,87	Seagen, 2021
Capecitabine	€ 111,90	Capecitabine prijs per 500 mg – Z-index
Trastuzumab (aanvangsdosis)	€ 1.573,12	Gewogen gemiddelde ^a trastuzumab IV prijs per 150 mg en trastuzumab SC prijs per 600 mg – Z-index
Trastuzumab (vervolgdoses)	€ 895,08	
Placebo combinatie		
Capecitabine	€ 119,62	Capecitabine prijs per 150 mg – Z-index
Trastuzumab (aanvangsdosis)	€ 1.573,12	Gewogen gemiddelde ^a trastuzumab IV prijs per 150 mg en trastuzumab SC prijs per 600 mg – Z-index
Trastuzumab (vervolgdoses)	€ 956,86	

Afkortingen: IV, intraveneus; SC, subcutaan

^aAssumptie: 91% ontvangt trastuzumab IV en 9% trastuzumab SC

^bGecorrigeerd voor gemiddelde RDI (zie Tabel 12)

Tabel 16 beschrijft de kosten van de vervolghandelingen, Tabel 15 de behandelduur en Tabel 14 de proportie patiënten dat de vervolghandelingen krijgt. Het Zorginstituut merkt op dat de totale dosis voor gemcitabine zoals weergegeven in de tabel van de registratiehouder is gebaseerd op een lager BSA. In het model is wel de correcte dosering gebruikt. De registratiehouder geeft aan dat de type vervolghandelingen en de verdeling daarvan zijn gebaseerd op Nederlandse klinische expert input en de Nederlandse richtlijn. Het Zorginstituut kan dit niet valideren. De doses en frequenties van toediening zijn gebaseerd op de SmPC's van de vervolghandelingen. De behandelduren zijn gebaseerd op de gepubliceerde klinische trials van de betreffende behandelingen. Er is in de berekening van de kosten van de vervolghandelingen niet gecorrigeerd voor de RDI.

In een scenarioanalyse zijn de resultaten berekend wanneer geen vervolghandelingen worden meegenomen. Daarnaast is een scenarioanalyse uitgevoerd waarin wordt gecorrigeerd voor verspilling. Verder is op verzoek van het Zorginstituut een scenarioanalyse uitgevoerd waarin het percentage patiënten dat vervolghandelingen ontvangt gelijk is gesteld over beide behandelarmen.

Tabel 14. Proportie patiënten dat vervolghandelingen ontvangt

Behandeling	Tucatinib combinatie	Placebo combinatie	Bron
Proportie patiënten dat vervolghandeling ontving	69,2%	79,4%	EPAR

Trastuzumab	69,2%	79,4%	Behandelrichtlijn en expert input
Eribulin	17,3%	19,9%	Behandelrichtlijn en expert input
Fulvestrant	17,3%	19,9%	Behandelrichtlijn en expert input
Vinorelbine	17,3%	19,9%	Behandelrichtlijn en expert input
Gemcitabine	17,3%	19,9%	Behandelrichtlijn en expert input

Tabel 15. Behandelingschema's vervolgbehandelingen

Behandeling	Totale dosis (mg)	Doses per cyclus (21 dagen)	Behandelduur (maanden)	Bron
Trastuzumab	433 (6 mg/kg)	1	5,7	HER2CLIMB (Murthy et al. 2020)
Eribulin	2 (1,23 mg/m ²)	2	4,1	Kaufman et al. 2020
Fulvestrant	500	1	14,7	FALCON trial (Robertson et al. 2016)
Vinorelbine	54	3	4,7	LUX-Breast 1 trial (Harbeck et al. 2016)
Gemcitabine	2250	2	5,52	Iyengar et al. 2019

Tabel 16. Kosten vervolgbehandelingen

Behandeling	Kosten per patiënt per cyclus (21 dagen)	Bron
Trastuzumab	€ 1.178,46	Gewogen gemiddelde IV per 150 mg en SC per 600 mg – Z-index
Eribulin	€ 1.947,31	Eribulin prijs per 0,88 mg – Z-index
Fulvestrant	€ 356,73	Fulvestrant prijs per dag – Medicijnkosten
Vinorelbine	€ 331,81	Vinorelbine prijs per 50 mg – Z-index
Gemcitabine	€ 188,50	Gemcitabine prijs per 1000 mg – Z-index

Daarnaast zijn kosten berekend voor ondersteunende therapie: loperamide tegen diarree. Dit bedraagt €0,51 per dag en de behandelduur is gebaseerd op de HER2CLIMB trial: 21,63 dagen voor de tucatinib combinatie en 5,8 dagen voor de placebo combinatie.

Voor de IV toediening van medicatie (trastuzumab, eribulin, vinorelbine en gemcitabine) zijn administratiekosten van €232,15 per cyclus meegenomen. Hierbij is de assumptie gemaakt dat toediening altijd plaatsvindt in het ziekenhuis.

Monitoringskosten

Er werden monitoringskosten gerekend voor de specifieke gezondheidstoestanden, zie Tabel 17. Voor de frequenties voor monitoring is uitgegaan van 1 keer per 12 weken, voor gezondheidszorgbezoeken is uitgegaan van 1 keer per 6 weken. Deze frequenties zijn vervolgens omgerekend naar maandelijkse frequenties om in te voeren in het model. Voor de kosten per eenheid is waar mogelijk gebruik gemaakt van de kostenhandleiding. Het Zorginstituut is het niet eens met de gekozen referentieprijzen voor een bezoek aan de oncoloog. De registratiehouder heeft de referentieprijzen voor een verpleegdag hemato-oncologie meegenomen (€636). Het Zorginstituut vindt dat het gewogen gemiddelde voor een polikliniekbezoek uit de kostenhandleiding geschikter (€91 in 2014). Voor het zorggebruik is de behandelrichtlijn voor borstkanker als uitgangspunt genomen. De registratiehouder geeft aan dat het zorggebruik zoals meegenomen in het model is geverifieerd door Nederlandse klinische experts. Het Zorginstituut kan dit echter niet valideren, maar kan zich vinden in de monitoringkosten zoals nu meegenomen in het model.

Tabel 17. Monitoringskosten

Kostencategorie	Frequentie per maand – progressievrij	Frequentie per maand – progressie	Kosten per eenheid	Bron (frequentie/kosten)
Bezoek aan oncoloog	0,72	0,72	€636	Kostenhandleiding (2014) - Referentieprijzen verpleegdag hemato-oncologie
Bezoek aan verpleegkundig specialist	0,72	0,72	€ 37,85	Kostenhandleiding (2014) - Referentieprijzen Polikliniekbezoek verpleegkundige, hemato oncologie
Leverfunctie test	0,36	0,36	€ 1,12	Nza Tarief (2019) - Gemiddelde van codes 074891 (ALT) & 070489 (AST)
CT-scan	0,36	0,36	€ 139,51	Kostenhandleiding (2014) – Referentieprijzen CT onderzoek hersenen

Kosten levenseinde

Ook zijn in het model levenseinde kosten meegenomen van €11.330,10 gebaseerd op Frederix et al. (2013),[24] welke bestaan uit een accumulatie van kosten in de laatste 3 levensmaanden.

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool.[25] De kosten die gerelateerd zijn aan borstkanker zijn niet meegenomen.

Kosten van bijwerkingen

Graad 3 en 4 bijwerkingen die voorkwamen bij $\geq 2\%$ van de studiepopulatie zijn meegenomen in de base case analyse van het model. De kosten voor de behandelarmen zijn berekend door de kosten van de bijwerkingen te vermenigvuldigen met de proporties van de respectievelijke bijwerkingen zoals

geobserveerd in de HER2CLIMB trial, wat resulteerde in gemiddelde kosten per patiënt. De kosten voor bijwerkingen zijn als eenmalige kostenpost meegenomen.

Tabel 18. Kosten van bijwerkingen in het model

Bijwerking	Kosten per eenheid	Bron
Hand-voet syndroom	€ 1.921,26	NZa tarief code 120201003 (Maximaal 5 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij een huidaandoening met blaren). Gewogen gemiddelde tarief.
Diarree	€ 289,14	College voor Zorgverzekeringen. CFH rapport 12/01: abiraterone (Zytiga®).
ALAT verhoogd	€ 300,15	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies November 2018: osimertinib (Tagrisso®).
Vermoeidheid	€ 135,78	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies September 2020: T DM1 (Kadcyla®).
ASAT verhoogd	€ 329,35	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies November 2018: osimertinib (Tagrisso®).
Misselijkheid	€ 40,94	College voor Zorgverzekeringen. CFH rapport 12/01: abiraterone (Zytiga®).
Braken	€ 782,82	College voor Zorgverzekeringen. CFH rapport 12/01: abiraterone (Zytiga®).
Stomatitis	€ 107,34	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies December 2014: everolimus (Afinitor®).
Verminderde eetlust*	€ 91,11	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies December 2014: everolimus (Afinitor®).
Hoofdpijn*	€ 187,88	Zorginstituut Nederland. Pakketadvies Augustus 2019: dabrafenib (Tafinlar®).

*Incidentie <2%, dus niet meegenomen in de base case

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouders hebben reiskosten en mantelzorgkosten berekend.

Reiskosten

Er worden reiskosten gerekend voor de behandelingen die intramuraal worden toegediend en monitoring. Hierbij is gebruik gemaakt van kostenhandleiding. De reisfrequentie is berekend aan de hand van het aantal toedieningen per behandeling en de frequentie van monitoring.

Tabel 19. Reiskosten in het model

Parameters reiskosten		
	Waarde	Bron
Afstand heen- en terugreis ziekenhuis (km)	14	Kostenhandleiding
Kosten per km (€)	0,21	Kostenhandleiding
Parkeerkosten per bezoek (€)	3,24	Kostenhandleiding
Reisfrequentie en kosten per gezondheidsstatus		
	Frequentie	Kosten per patiënt per maand
Progressievrij	2,90	€ 17,74

Progressie	10,15	€ 62,10
------------	-------	---------

Mantelzorgkosten

Er zijn ook mantelzorgkosten berekend. Dit is gebaseerd op een Nederlandse abstract in borstkanker patiënten, waarin het aantal uren mantelzorg per maand is geschat op 59.[26] Er is aangenomen dat 75% van de patiënten in de progressievrije gezondheidstoestand mantelzorg behoeft, en 100% van de patiënten in de progressie gezondheidstoestand.

Tabel 20. Mantelzorgkosten in het model

Parameter	Waarde	Bron
Mantelzorg per maand (uren)	59	Gout-Zwart et al. (2018)
Mantelzorg kosten per uur (€)	15,14	Kostenhandleiding
Kosten per patiënt per maand: progressie-vrij (€)	669,97	n.v.t.
Kosten per patiënt per maand: progressie (€)	893,29	n.v.t.

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.

In de base-case analyse zijn productiviteitskosten meegenomen, gebaseerd op de frictiekostenmethode. Hierbij is uitgegaan van €34,23 voor de kosten van productiviteitsverliezen per uur en een frictieperiode van 112 dagen. Eerst is gekeken naar het percentage arbeidsparticipanten in de leeftijdscategorie 55-65 jaar.[28] Vervolgens is gecorrigeerd voor het proportie patiënten dat ondanks de ziekte in staat is om te werken, middels een work ability ratio. Deze ratio is gebaseerd op de studie van de Boer et al. (2008).[29] Deze ratio is gemeten 6 maanden na de eerste dag van ziekmelding. er zijn echter ook ratio's na 12 maanden en 18 maanden beschikbaar. Het is voor het Zorginstituut nog niet duidelijk waarom alleen voor de work ability ratio na 6 maanden is gekozen en verzoekt de registratiehouder dit beter te onderbouwen. De registratiehouder heeft naar aanleiding van deze opmerking aangegeven dat er is gekozen voor de laagste work ability ratio, omdat de patiënten geïncludeerd in de studie van de Boer gemiddeld jonger (42 jaar) zijn dan de patiëntenpopulatie in het model en bevinden zich in een eerdere fase van de ziekte. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze keuze. Het aantal verloren werkdagen zijn gebaseerd op de studie van Frederix et al. (2013),[24] waarbij is gerekend met 21% en 56% voor respectievelijk de progressievrije en progressie gezondheidstoestanden. Dit resulteert in respectievelijk 3,15 en 8,40 verloren werkdagen. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in het percentage voor de progressievrije patiënten. De 21% uit de studie is namelijk voor patiënten die recent kanker hebben gehad, en 56% is voor patiënten die nu kanker hebben. Het lijkt het Zorginstituut daarom meer realistisch om voor beide gezondheidstoestanden 56% te gebruiken. Zeker gezien het gemetastaseerde stadium waar alle patiënten zich in bevinden. De registratiehouder heeft naar aanleiding van deze opmerking aangegeven zich te kunnen vinden in deze opmerking, en heeft het percentage verloren werkdagen voor beide gezondheidstoestanden gelijkgesteld naar 56%.

Bij ieder overlijden wordt gerekend met de totale frictieperiode gecorrigeerd voor de work ability ratio van de populatie. Tabel 21 geeft een overzicht van de parameters in het model die zijn gebruikt voor het berekenen van de productiviteitskosten.

Tabel 21. Overzicht parameters productiviteitskosten in model

Parameter	Waarde	Bron
Arbeidsparticipatie 55-65 jaar (%)	63,23 ^a	CBS
Work ability (%)	35,9	De Boer et al. (2008)
Proportie patiënten dat werkt (%)	22,7	
Verloren werkdagen per cyclus – PFS	8,4	Frederix et al. (2013)
Verloren werkdagen per cyclus – PD	8,4	Frederix et al. (2013)
Kosten productiviteitsverliezen per uur (€)	34,23	Kostenhandleiding
Frictieperiode (in dagen)	112	Kostenhandleiding

^aberekend als een gewogen gemiddelde (99,2% vrouwen)

Discussie kosten:

- De registratiehouder geeft aan dat de type vervolgbehandelingen en de verdeling daarvan zijn gebaseerd op Nederlandse klinische expert input en de Nederlandse richtlijn. Het Zorginstituut kan de Nederlandse klinische input niet verifiëren.

Conclusie kosten:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de kosten zoals deze nu zijn meegenomen.

2.8.5

Modelaanname

In Tabel 22 worden de aanname weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 22. Overzicht van aanname in model

Parameter	Assumption/limitation	Source
Relative dose intensities (RDIs) tucatinib, trastuzumab and capecitabine	The RDIs were assumed to reflect the mean from the HER2CLIMB trial. This was applied for all model cycles. It was assumed that all patients receive trastuzumab in the first cycle and that this was equal to the dose intensity of capecitabine in subsequent cycles.	HER2CLIMB trial (Seattle Genetics, 2020)
Post-progression treatment duration	The duration of post-progression treatments was taken from key clinical trials for those treatments. Data taken from these trials for the included treatments may overestimate the treatment duration because patients	Trastuzumab – HER2CLIMB trial Eribulin – Kaufman et al. Fulvestrant – FALCON trial Vinorelbine – Lux breast 1 trial Gemcitabine – Iyengar et al.

	who progress may experience worse outcomes.	
Post-progression treatment selection	It was assumed that the proportion of patients receiving post-progression treatments is in line with what was seen in the HER2CLIMB trial	HER2CLIMB trial (Seattle Genetics, 2020) Validation by Dutch clinical experts is needed here
Post-progression treatments RDI	It was assumed that the RDIs for the post-progression treatments were always 100%	Technical assumption, to avoid making the model overly complicated. This is likely to be a conservative assumption
Administration trastuzumab	It is assumed that 91% of the patients receive trastuzumab intravenously and 9% subcutaneously	ZIN appraisal Kadcyła (2020)
Supportive therapy treatment duration	The proportion of patients requiring supportive care with loperamide, and the duration of treatment for all patients in the CUA, was assumed to reflect the HER2CLIMB trial.	HER2CLIMB trial (Seattle Genetics, 2020)
Utility decrements (applied only in scenario analysis)	Utility decrements were sourced from published literature. (not applied in the base case)	Disutilities for AEs were not directly reported in the HER2CLIMB trial. However, the impact of AEs should be captured by the treatment-specific health-state utility weights. When treatment-independent utility weights are used for indirect comparisons, utility decrements are applied based on published estimates.
Direct health state costs	Frequencies for the use of medical resource utilisation is assumed to be the same in the progression-free and progressed health states.	The frequencies were based on the recommendations from Dutch clinical experts
Time spent on informal care	The time spent on the informal care of patients with HER2+ mBC is assumed to be similar to that of lung and colorectal cancer.	This was regarded as an acceptable assumption in the HTA appraisal for T-DM1 in the Netherlands.
Adverse events	It is assumed that all AE costs and utility decrements are applied as a one-off cost in the first cycle of the model.	Data reporting the timing of adverse events was not available in the HER2CLIMB trial. The majority of treatment-related AEs are expected to occur within the first year of treatment;

		applying AE costs and utility decrements in the first model cycle is expected to have little impact on the results (e.g., due to discounting in subsequent model years).
--	--	--

Abbreviations: AE = adverse event; CUA = cost-utility analysis; HER2+ mBC = human epidermal growth factor receptor 2- positive metastatic breast cancer; HTA = health-technology appraisal; RDI = relative dose intensity; T-DM1 = trastuzumab emtansine.

2.9 Validatie

2.9.1 *Validatie van het conceptuele model*

Klinische experts zijn geconsulteerd tijdens modeladaptatie om o.a. het klinisch verloop en andere input data en assumpties zoals gebruikt in het model te verifiëren voor de Nederlandse situatie. Daarnaast heeft de registratiehouder vermeld dat de meerderheid van de economische modellen in de literatuur Markov modellen beschrijven. Echter, de keuze voor een PSM is bewust gemaakt omdat dit een latere lijn behandeling betreft en de PSM hiervoor een geschikte keuze is.

2.9.2 *Validatie van de input data*

De input data waarop extrapolatie is toegepast zijn statistisch getoetst, zie paragraaf 2.8.2. De proportional hazard assumptie is getoetst en de statistische fit is berekend door middel van de AIC/BIC. De invloed van alternatieve curves op de kosteneffectiviteit is getest in de scenarioanalyses. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende Nederlandse klinische experts geconsulteerd om het volgende te valideren:

- De positionering van tucatinib in het Nederlandse behandelalgoritme voor HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker
- Het gebruiken van trastuzumab en capecitabine als vergelijkende behandeling
- Het zorggebruik van patiënten met HER2-positieve borstkanker
- De voorkeursbehandelingen na progressie in de tucatinib combinatie of de vergelijkende behandeling.

Echter, niet al deze punten zijn terug te vinden in het bijgevoegde expert document.

2.9.3 *Technische validatie*

Het model is oorspronkelijk ontwikkeld door RTI Health Solutions, waarvan de versie zoals gebruikt voor dit dossier is gevalideerd in december 2020. Quality-control is uitgevoerd door RTI Health Solutions en na modeladaptatie heeft Asc Academics een aanvullende quality-control uitgevoerd.

2.9.4 *Output validatie*

De registratiehouder heeft de extrapolaties gevalideerd met een externe bron (Kaufman et al. 2015)[19] met langere follow-up data, welke uit 11 potentiële bronnen het meest geschikt bleek voor extrapolatie van de HER2CLIMB data. De registratiehouder geeft hierbij wel aan dat de vergelijkbaarheid tussen de HER2CLIMB studie en de externe bron m.b.t. de patiëntenpopulatie en behandelingen niet optimaal is. Het Zorginstituut vindt de Kaufman (2015) studie geen goede validatie studie voor deze beoordeling. In deze validatie studie zijn namelijk slechts 15,3% van alle patiënten HER2+, terwijl dit bij de HER2CLIMB studie 100% is. Aangezien tucatinib geïndiceerd is als HER2-gerichte therapie, zal de registratiehouder een betere validatie studie moeten gebruiken. Verder bevat het

aangeleverde model geen informatie over validatie van de output van het model door (klinische) experts.

2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

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

2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

De registratiehouder heeft een groot aantal parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses. Om de parameters te variëren werd er gebruik gemaakt van het 95% betrouwbaarheidsinterval waar mogelijk. Bij gebrek aan data werden de boven- en ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de parameter bepaald door een standaardfout (SE) te nemen van $\pm 20\%$ (op verzoek van het Zorginstituut verhoogd van 10% naar 20%) van de gemiddelde waarde van de parameter. Zie Tabel 23 hieronder. Daarnaast valt het Zorginstituut op dat er veelal geaggregeerde kosten van de berekeningen in de gevoeligheidsanalyse worden meegenomen.

Tabel 23. Parameters meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyses inclusief onder- en bovengrens

Parameter	Mean value	Lower Bound	Upper Bound
Demographic information			
Body surface	1,8	1,09	2,51
Body weight	69,5	42,26	96,74
Incidence of grade 3+ AEs			
Hand-foot syndrome – tucatinib combinatie	0,13	0,1	0,17
Diarrhoea – tucatinib combinatie	0,13	0,1	0,16
ALAT increased – tucatinib combinatie	0,05	0,03	0,08
Fatigue – tucatinib combinatie	0,05	0,03	0,07
ASAT increased – tucatinib combinatie	0,04	0,03	0,07
Nausea – tucatinib combinatie	0,04	0,02	0,06
Vomiting – tucatinib combinatie	0,03	0,02	0,05
Stomatitis – tucatinib combinatie	0,02	0,01	0,04
Hand-foot syndrome – placebo combinatie	0,09	0,06	0,14
Diarrhoea – placebo combinatie	0,09	0,05	0,13
ALAT increased – placebo combinatie	0,01	0	0,02
Fatigue – placebo combinatie	0,04	0,02	0,07
ASAT increased – placebo combinatie	0,01	0	0,02
Nausea – placebo combinatie	0,03	0,01	0,06
Vomiting – placebo combinatie	0,04	0,01	0,07
Stomatitis – placebo combinatie	0,01	0	0,02
Pre-progression treatments			
Tucatinib combinatie – RDI tucatinib	0,89	0,87	0,9
Tucatinib combinatie – RDI capecitabine	0,74	0,72	0,75
Tucatinib combinatie – RDI trastuzumab IV (cycle 2+)	0,74	0,72	0,75

Placebo combinatie –RDI capecitabine	0,79	0,76	0,81
Placebo combinatie –RDI trastuzumab IV (cycle 2+)	0,79	0,76	0,81
Tucatinib combinatie – Duration of anti diarrheal medication	21,63	13,15	30,10
Placebo combinatie – Duration of anti diarrheal medication	5,8	3,52	8,07
Post progression treatment			
Tucatinib combinatie - Proportion of patients receiving trastuzumab	0,69	0,39	0,92
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving eribulin	0,17	0,11	0,25
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving fulvestrant	0,17	0,11	0,25
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving vinorelbine	0,17	0,11	0,25
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving gemcitabine	0,17	0,11	0,25
Placebo combinatie – Proportion of patients receiving trastuzumab	0,79	0,41	0,99
Placebo combinatie –Proportion of patients receiving eribulin	0,2	0,13	0,28
Placebo combinatie –Proportion of patients receiving fulvestrant	0,2	0,13	0,28
Placebo combinatie –Proportion of patients receiving vinorelbine	0,2	0,13	0,28
Placebo combinatie –Proportion of patients receiving gemcitabine	0,2	0,13	0,28
Post progression trastuzumab treatment duration (months)	6,3	5,67	12,44
Post progression eribulin treatment duration (months)	4,1	3,69	8,1
Post progression fulvestrant treatment duration (months)	14,7	13,23	29,03
Post progression vinorelbine treatment duration (months)	4,7	4,23	9,28
Post progression gemcitabine treatment duration (months)	5,52	4,97	10,9
Utilities			
Tucatinib combinatie – PF – Cycle 1 to 2	0,78	0,75	0,8
Tucatinib combinatie – PF – Cycle 3 to 4	0,79	0,76	0,82
Tucatinib combinatie – PF – Cycle 5 to 6	0,82	0,79	0,84
Tucatinib combinatie – PF – Cycle 7+	0,83	0,8	0,86
Tucatinib combinatie - PD	0,68	0,6	0,75
Placebo combinatie – PF – Cycle 1 to 2	0,8	0,76	0,83
Placebo combinatie – PF –Cycle 3 to 4	0,78	0,74	0,82
Placebo combinatie – PF – Cycle 5 to 6	0,76	0,69	0,81
Placebo combinatie – PF – Cycle 7+	0,76	0,66	0,84
Placebo combinatie - PD	0,73	0,65	0,79
Costs			
Drug administration costs	232,15	150,24	331,60
Health state costs (direct) – PF	576,85	373,31	823,98
Health state costs (direct) – PD	576,85	373,31	823,98
Health state costs (direct) – Dead	11.330,1	7.332,24	16.183,96
Health state costs (other) – PF	1.214,25	785,8	1.734,44

Health state costs (other) – PD	1.481,93	959,03	2.116,80
Health state costs (other) – Dead	6.961,28	4.504,97	9.943,52
Hand-foot syndrome	1.921,26	1.243,33	2.744,33
Diarrhoea	203,55	131,73	290,76
ALAT increased	300,51	194,5	429,26
Fatigue	135,78	87,87	193,35
ASAT increased	329,35	213,13	470,44
Nausea	40,94	26,50	58,48
Vomiting	782,82	506,60	1.118,18
Stomatitis	107,34	69,46	153,32

Afkortingen: ALAT, alanine aminotransferase; ASAT, aspartate aminotransferase; PD, progressie; PF, progressievrij; RDI, relative dose intensity

2.10.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Tabel 24 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

De onder- en bovengrens waarden zoals vermeld door de registratiehouder zijn niet goed te interpreteren door het Zorginstituut. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder deze waarden nader toe te lichten en te onderbouwen. De registratiehouder heeft nadere toelichting gegeven over de onduidelijkheden omtrent de PSA. Voor de PSA zijn de parameters gevarieerd aan de hand van hun distributies. De onder- en bovengrens waartussen de parameters gevarieerd kunnen worden, is bepaald door de alfa en de bèta, die zijn berekend aan de hand van de deterministische waarde en de standaardfout. Ook hier is een kunstmatig gehanteerde standaardfout toegepast, wanneer er geen standaardfout beschikbaar is. Daarnaast bevestigt de registratiehouder dat de effectparameters reeds zijn meegenomen in de PSA.

Tabel 24. Overzicht van parameters meegenomen in de PSA

Parameter	Distributie	Base case	Lower limit	Upper limit	Source
Demographic information					
Body surface	Normal	1,79			CBS
Body weight	Normal	69,5			CBS
Incidence of grade 3+ AEs					
Hand-foot syndrome – tucatinib combinatie	Beta	0,13	53	351	HER2CLIMB data
Diarrhoea – tucatinib combinatie	Beta	0,13	52	352	HER2CLIMB data
ALAT increased – tucatinib combinatie	Beta	0,05	22	382	HER2CLIMB data
Fatigue – tucatinib combinatie	Beta	0,05	19	385	HER2CLIMB data
ASAT increased – tucatinib combinatie	Beta	0,04	18	386	HER2CLIMB data
Nausea – tucatinib combinatie	Beta	0,04	15	389	HER2CLIMB data
Vomiting – tucatinib combinatie	Beta	0,03	12	392	HER2CLIMB data
Stomatitis – tucatinib combinatie	Beta	0,02	10	394	HER2CLIMB data
Hand-foot syndrome – placebo combinatie	Beta	0,09	18	179	HER2CLIMB data

Diarrhoea – placebo combinatie	Beta	0,09	17	180	HER2CLIMB data
ALAT increased – placebo combinatie	Beta	0	0	197	HER2CLIMB data
Fatigue – placebo combinatie	Beta	0,04	8	189	HER2CLIMB data
AsASAT increased – placebo combinatie	Beta	0	0	197	HER2CLIMB data
Nausea – placebo combinatie	Beta	0,03	6	191	HER2CLIMB data
Vomiting – placebo combinatie	Beta	0,04	7	190	HER2CLIMB data
Stomatitis – placebo combinatie	Beta	0	0	197	HER2CLIMB data
Pre-progression treatments					
Tucatinib combinatie – RDI tucatinib	Beta	88,50%	1966,49	255,53	HER2CLIMB data
Tucatinib combinatie – RDI capecitabine	Beta	73,90%	2124,39	750,29	HER2CLIMB data
Tucatinib combinatie – RDI trastuzumabIV (cycle 2+)	Beta	73,90%	2124,39	750,29	HER2CLIMB data
Placebo combinatie – RDI capecitabine	Beta	79%	787,31	209,29	HER2CLIMB data
Placebo combinatie RDI trastuzumab IV (cycle 2+)	Beta	79%	787,31	209,29	HER2CLIMB data
Duration of antidiarrheal medication–Tucatinib combinatie	Normal	21,63			HER2CLIMB data
Duration of antidiarrheal medication – Placebo combinatie	Normal	5,8			HER2CLIMB data
Post progression treatment					
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving trastuzumab	Beta	0,69	30,11	13	Dutch treatment guidelines and expert input
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving eribulin	Beta	0,17	82,53	395	Dutch treatment guidelines and expert input
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving fulvestrant	Beta	0,17	82,53	395	Dutch treatment guidelines and expert input
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving vinorelbine	Beta	0,17	82,53	395	Dutch treatment guidelines and expert input
Tucatinib combinatie – Proportion of patients receiving gemcitabine	Beta	0,17	82,53	395	Dutch treatment guidelines and expert input
Placebo combinatie – Proportion of patients receiving trastuzumab	Beta	0,79	19,81	5	Dutch treatment guidelines and expert input
Placebo combinatie – Proportion of patients receiving eribulin	Beta	0,2	79,95	323	Dutch treatment guidelines

					and expert input
Placebo combinatie – Proportion of patients receiving fulvestrant	Beta	0,2	79,95	323	Dutch treatment guidelines and expert input
Placebo combinatie – Proportion of patients receiving vinorelbine	Beta	0,2	79,95	323	Dutch treatment guidelines and expert input
Placebo combinatie – Proportion of patients receiving gemcitabine	Beta	0,2	79,95	323	Dutch treatment guidelines and expert input
Post progression treatment duration trastuzumab (months)	Normal	6,3			HER2CLIMB data
Post progression treatment duration eribulin (months)	Normal	4,1			Kaufman et al.
Post progression treatment duration fulvestrant (months)	Normal	14,7			Robertson et al.
Post progression treatment duration vinorelbine (months)	Normal	4,7			Harbeck et al.
Post progression treatment duration gemcitabine (months)	Normal	5,52			Iyengar et al.
Utilities					
Tucatinib combinatie –PF – Cycle 1 to 2	Beta	0,775	737,33	214,06	HER2CLIMB data
Tucatinib combinatie - PF – Cycle 3 to 4	Beta	0,79	497,24	132,18	HER2CLIMB data
Tucatinib combinatie - PF – Cycle 5 to 6	Beta	0,817	686,49	153,77	HER2CLIMB data
Tucatinib combinatie - PF – Cycle 7+	Beta	0,828	531,68	110,45	HER2CLIMB data
Tucatinib combinatie -PD	Beta	0,68	105,33 9	49,57	HER2CLIMB data
Placebo combinatie - PF –Cycle 1 to 2	Beta	0,795	402,95	103,9	HER2CLIMB data
Placebo combinatie - PF –Cycle 3 to 4	Beta	0,783	304,16	84,29	HER2CLIMB data
Placebo combinatie - PF –Cycle 5 to 6	Beta	0,755	149,54	48,53	HER2CLIMB data
Placebo combinatie - PF –Cycle 7+	Beta	0,757	69,73	22,38	HER2CLIMB data
Placebo combinatie -PD	Beta	0,726	110,05	41,53	HER2CLIMB data
Costs					
Drug administration costs	Gamma	232,15	100	2,32	ZIN appraisal T-DM1
Health state costs (direct) – PF	Gamma	311,25	100	3,11	Multiple sources
Health state costs (direct) – PD	Gamma	311,25	100	3,11	Multiple sources
Health state costs (direct) – Dead	Gamma	11330,1	100	113,3	Multiple sources
Health state costs (other) – PF	Gamma	314,69	100	3,15	Multiple sources
Health state costs (other) – PD	Gamma	542,35	100	5,42	Multiple sources
Health state costs (other) – Dead	Gamma	3531,89	100	35,32	Multiple sources

Hand-foot syndrome	Gamma	1921,26	100	19,21	NZA tariff
Diarrhoea	Gamma	203,55	100	2,04	CFH appraisal abiraterone
ALAT increased	Gamma	300,51	100	3,01	ZIN appraisal osimertinib
Fatigue	Gamma	135,78	100	1,36	ZIN appraisal T-DM1
ASAT increased	Gamma	2312,7	100	23,13	Bouwmans et al. (2006)
Nausea	Gamma	40,94	100	0,41	CFH appraisal abiraterone
Vomiting	Gamma	782,82	100	7,83	CFH appraisal abiraterone
Stomatitis	Gamma	107,34	100	1,07	ZIN appraisal everolimus

AE, adverse event; cap, capecitabine; IV, intravenous; T-DM1, trastuzumab emtansine; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

2.10.3

Scenarioanalyses

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven Tabel 25.

Tabel 25. Scenarioanalyses

Scenario	Base case
Time horizon - 5 years	10 years
Time horizon - 12 years	10 years
Discount rate benefits and costs - 1,5%	Discount rate costs: 4%; Discount rate effects: 1,5%
Discount rate benefits and costs - 4%	Discount rate costs: 4%; Discount rate effects: 1,5%
Perspective - healthcare payer	Societal
PFS survival model - stratified log-logistic	Stratified log-normal
PFS survival model - stratified generalized gamma	Stratified log-normal
PFS survival model - Flexible Weibull (1 knot)	Stratified log-normal
PFS survival model - Flexible Weibull (2 knots)	Stratified log-normal
PFS survival model - Stratified flexible Weibull (1 knot)	Stratified log-normal
PFS survival model - Hybrid exponential	Stratified log-normal
OS survival model - Stratified Gompertz	Stratified Weibull
OS survival model - Gamma	Stratified Weibull
OS survival model - Stratified Gamma	Stratified Weibull
OS survival model - Generalized gamma	Stratified Weibull
OS survival model - Stratified generalized gamma	Stratified Weibull
OS survival model - Flexible Weibull (1 knot)	Stratified Weibull
OS survival model - Flexible Weibull (2 knots)	Stratified Weibull
OS survival model - Stratified Flexible Weibull (1 knot)	Stratified Weibull
OS survival model - Stratified Flexible Weibull (2 knots)	Stratified Weibull
TTD Survival model - Exponential	Generalised gamma
TTD Survival model - Weibull	Generalised gamma
TTD Survival model - Gompertz	Generalised gamma

TTD Survival model - Gamma	Generalised gamma
Utility values - Mean on-treatment utilities HER2CLIMB for progression-free health state	EQ-5D-3L (from the HER2CLIMB) per cycle
Utility values - Lloyd (2006)	EQ-5D-3L (from the HER2CLIMB) per cycle
Drug acquisition costs - price discounts 50% (tucatinib excluded)	0%
Include wastage	Wastage excluded
Indirect healthcare costs included ^a	Excluded
Proportion of patients receiving post-progression treatments - 0% in both treatment arms	Tuc + tras + cap – 70,2% Tras + cap – 88,6%
Include AE's which occur ≥ 1% of patients in either treatment arm	≥ 2% of patients

^aIn the scenario which includes indirect healthcare costs in the analysis, the associated costs are estimated by means of the Practical Application to Include future Disease costs (PAID) tool. The costs comprised all possible illnesses except for breast cancer. Since the model already incorporates end-of-life care costs, it was elected not to incorporate the costs of unrelated illness for the last year of life, but for other years. The costs were multiplied by 0,49, which is the current increment life-years gained estimate in the CUA. Note: The Gompertz distribution provided a good fit to the OS data and did not exceed the extrapolations from the external data. However, this distribution predicted an OS difference between the tucatinib combination and the comparator which was lower than the PFS difference observed in the trial. Therefore this distribution was excluded from the scenario analysis.

2.10.4 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 tucatinib. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico 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 kunnen worden uitgedrukt als de Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyses zoals uitgevoerd door de registratiehouder. De validatie van inputdata door klinische experts is echter nog steeds niet voldoende te verifiëren door het Zorginstituut.

2.11 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft in december 2020 een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van PubMed en Embase. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. De registratiehouder heeft aangegeven dat het niet noodzakelijk was om een systematische literatuuronderzoek en meta-analyse uit te voeren omdat de effectiviteitsdata van tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine en de vergelijkende behandeling trastuzumab en capecitabine beschikbaar zijn uit de HER2CLIMB trial.

In Tabel 26 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).

Tabel 26. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Study name/Subgroup	Research design (level of evidence)	Patients		Intervention & comparator	Follow-up	Primary outcome measures
		Number	Characteristics			
HER2CLIMB	Phase 2 randomised, controlled, double-blind, multi-centre study.	N = 612	Adult patients with progressive unresectable locally advanced or metastatic HER2+ breast cancer who have had prior treatment with trastuzumab, pertuzumab and T-DM1.	<p>In the double blind phase, participants were randomized in a 2:1 ratio to either the intervention or comparator arm.</p> <p>Intervention: Tucatinib (300 mg orally twice daily) + capecitabine (1000 mg/m² orally twice daily on Days 1-14 of each 21 day cycle) + trastuzumab (8 mg/kg IV on Day 1 of Cycle 1, followed by 6 mg/kg on Day 1 of each 21 day cycle).</p> <p>Comparator: Placebo (orally twice daily) + capecitabine (1000 mg/m² orally twice daily on Days 1-14 of each 21 day cycle) + trastuzumab (8 mg/kg IV on Day 1 of Cycle 1, followed by 6 mg/kg on Day 1 of each 21 day cycle).</p>	The median duration of follow up in the total population was 14.0 months.	<p>Primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS (BM subgroup) - OS - ORR - DOR - CBR

Afkortingen: BM, brain metastases; CBR, clinical benefit rate; DOR, duration of response; IV, intravenous; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression free survival rate; T-DM1, Ado-trastuzumab emtansine/trastuzumab emtansine.

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (Tabel 27) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 27. Berekening ziektebelasting van patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker na ten minste 2 eerdere HER2-gerichte behandelingen

Resterende QALYs met standaard behandeling	1,20
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	25,60
Absoluut QALY verlies (fair innings)	24,40
Proportional shortfall	0,95

Afkortingen: QALY, quality-adjusted life years

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met de tucatinib combinatie resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van de placebo combinatie (zie Tabel 28).

Tabel 28. Incrementele effecten van behandeling met de tucatinib combinatie versus de placebo combinatie, discontering 1,5%

	<i>Tucatinib combinatie</i>	<i>Placebo combinatie</i>	<i>Incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	2,23	1,59	0,64
QALYs	1,69	1,18	0,51

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met de tucatinib combinatie resulteert in €97.782 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 29 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 29. Incrementele kosten en totale kosten per categorie

Discount rate 4,0%	Tucatinib combinatie	Placebo combinatie	Incremental
Drug costs	€ 104.103	€ 10.948	€ 93.155
Administration costs	€ 3.826	€ 2.237	€ 1.589
Total drug costs	€ 107.929	€ 13.185	€ 94.744
Progression-free	€ 25.927	€ 14.052	€ 11.874
Progressed	€ 23.721	€ 22.617	€ 1.104
Dead	€ 17.081	€ 17.525	-€ 443
Health state costs	€ 66.729	€ 54.194	€ 12.535
Post-progression treatments	€ 14.133	€ 16.565	-€ 2.433
Antidiarrheals	€ 11	€ 3	€ 8
Adverse events	€ 343	€ 231	€ 112

Other costs	€ 14.487	€ 16.800	-€ 2.313
Total costs	€ 189.144	€ 84.178	€ 104.966

Abbreviations: cap, capecitabine; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €165.054 per LYG en €208.439 per QALY ten opzichte van de placebo combinatie.

Tabel 30. Incrementele kosteneffectiviteit van de tucatinib combinatie versus de placebo combinatie

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 165.054/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 208.439/QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1

Univariate gevoeligheidsanalyses

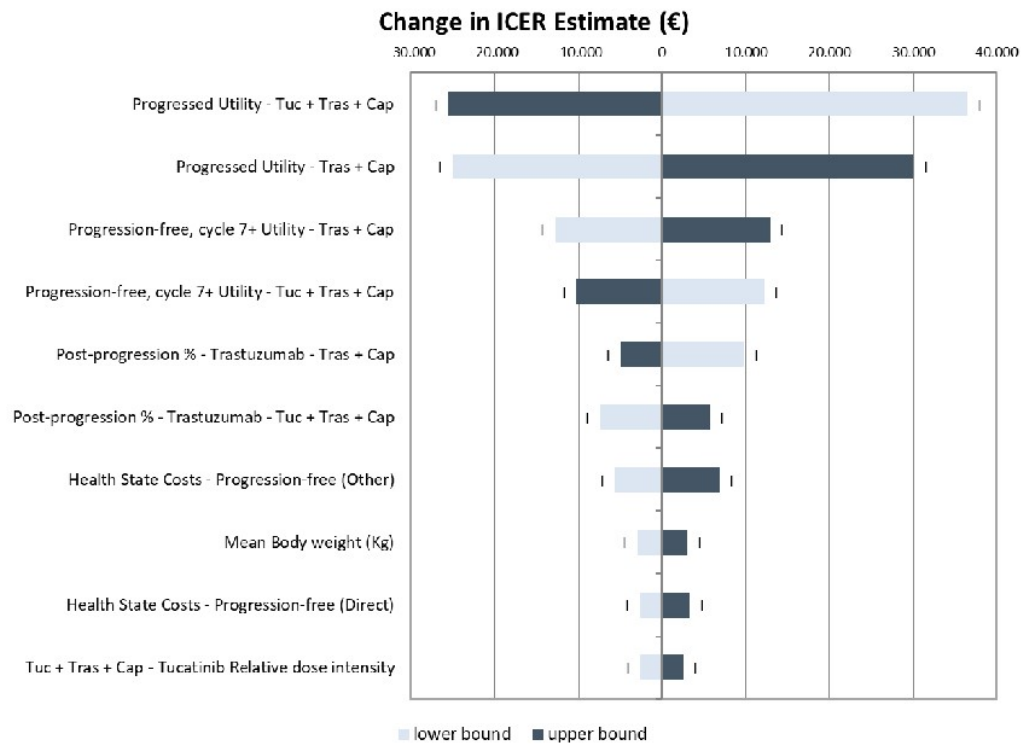
Tabel 31 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Hierin zijn de 10 parameters met de meeste invloed op de ICER weergegeven. Figuur 10 geeft het tornadodiagram met de parameters die de meeste invloed op de ICER hebben. Parameters die zorgen voor veel variatie in de ICER zijn de utiliteiten van de progressie toestand en de utiliteiten voor cycli 7+ van de progressie-vrije toestand voor beide behandelarmen.

Tabel 31. Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses

Subject	Variations in ICER (€/QALY)		
	Lower bound	Upper bound	Difference
Progressed utility – tucatinib combinatie	36.423	(25.606)	(62.029)
Progressed utility – placebo combinatie	(25.033)	30.048	55.081
Progression-free, cycle 7+ utility – placebo combinatie	(12.837)	12.856	25.693
Progression-free, cycle 7+ utility – tucatinib combinatie	12.149	(10.215)	(22.364)
Post-progression % - trastuzumab – tras + cap	9.784	(4.986)	(14.770)
Post-progression % - trastuzumab – tucatinib combinatie	(7.414)	5.649	13.063
Health state costs – progression-free (other)	(5.641)	6.848	12.489
Mean body weight (kg)	(3.011)	3.011	6.023
Health state costs – progression-free (direct0	(2.680)	3.253	5.933
Tucatinib combinatie – tucatinib RDI	(2.648)	2.520	5.168

Note: Waarden tussen haakjes geven een daling in de ICER schatting aan

Afkortingen: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life-year; RDI, relative dose intensity



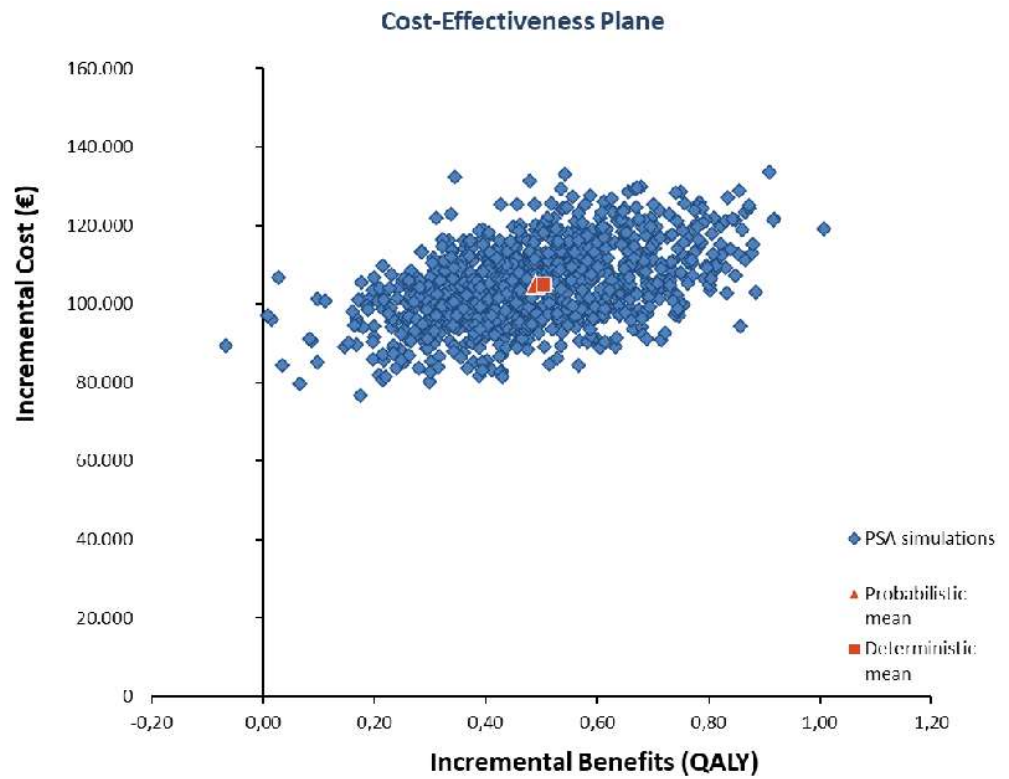
Figuur 10. Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder

Abbreviations: cap, capecitabine; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; tras, trastuzumab; tuc, tucatinib

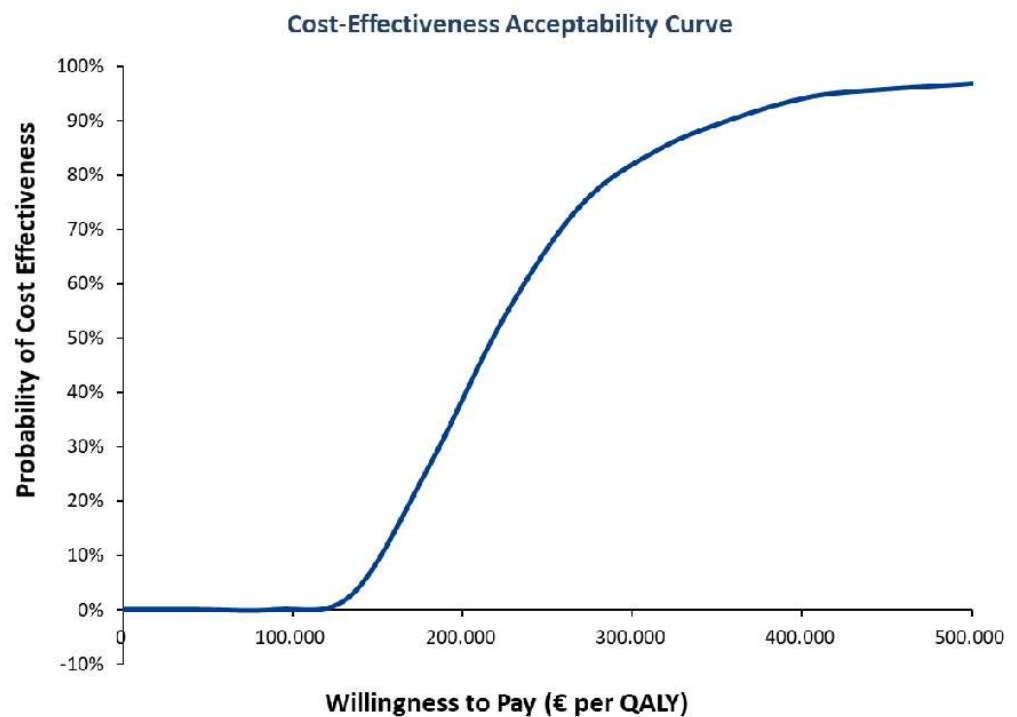
3.5.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 11 en Figuur 12 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van de placebo combinatie weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat tucatinib kosteneffectief is 0%. De registratiehouder rapporteert een probabilistische ICER van €213.964 per QALY.



Figuur 11. Incrementele kosten en effecten van de tucatinib combinatie ten opzichte van de placebo combinatie: PSA met 1.000 simulaties



Figuur 12. "Cost-effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen de tucatinib combinatie en de placebo combinatie (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties)

3.5.3

Scenarioanalyses

In

Tabel 32 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Op verzoek van het Zorginstituut is een scenarioanalyse toegevoegd waarbij het percentage patiënten dat vervolgbehandelingen krijgt is gelijkgesteld.

Tabel 32. Resultaten van de scenarioanalyses

Scenario	ICER (€/QALY)	Difference from base case
Time horizon - 5 years	€ 228.639	20.200
Time horizon - 12 years	€ 208.310	-128
Discount rate benefits and costs - 1,5%	€ 214.075	5.636
Discount rate benefits and costs - 4%	€ 221.503	13.064
Perspective - Healthcare payer	€ 191.211	-17.228
PFS survival model - Stratified log-logistic	€ 211.630	3.191
PFS survival model - Stratified generalized gamma	€ 216.118	7.679
PFS survival model - Flexible Weibull (1 knot)	€ 218.548	10.109
PFS survival model - Flexible Weibull (2 knots)	€ 216.610	8.171
PFS survival model - Stratified flexible Weibull (1 knot)	€ 218.047	9.608
PFS survival model - Hybrid exponential	€ 210.449	2.011
OS survival model - Weibull	€ 254.108	45.669
OS survival model - Stratified Gompertz	€ 262.364	53.925
OS survival model - Gamma	€ 245.975	37.537
OS survival model - Stratified Gamma	€ 193.460	-14.979
OS survival model - Generalized Gamma	€ 250.765	42.327
OS survival model - Stratified generalized Gamma	€ 238.040	29.601
OS survival model - Flexible Weibull (1 knot)	€ 251.039	42.600
OS survival model - Flexible Weibull (2 knots)	€ 231.873	23.434
OS survival model - Stratified flexible Weibull (1 knot)	€ 233.392	24.953
OS survival model - Stratified flexible Weibull (2 knots)	€ 234.053	25.614
TTD survival model - Exponential	€ 199.368	-9.071
TTD survival model - Weibull	€ 197.764	-10.675
TTD survival model - Gompertz	€ 213.790	5.352
TTD survival model - Gamma	€ 196.920	-11.519
Utility values - mean-on-treatment utilities HER2CLIMB for Progression-free health state	€ 228.840	20.402
Utility values - Lloyd (2006)	€ 212.044	3.605
Drug acquisition costs - price discount 50%	€ 203.862	-4.576
Include wastage	€ 210.392	1.954
Indirect healthcare costs included	€ 212.869	4.430
Proportion of patients receiving post-progression treatments - 0% in both treatment arms	€ 213.270	4.831
Proportion of patients receiving post-progression treatments - 79,4% in both arms	€ 212.575	4.137

Include AEs which occur $\geq 1\%$ of patients in either treatment arm	€ 208.435	-4
--	-----------	----

Afkortingen: AEs, adverse events; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year

4 Discussie en Conclusies

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is.

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 genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen:

- Het Zorginstituut vraagt zich af of het terecht is dat de proportional hazard assumptie standhoudt. De lijnen in de log-cumulatieve hazard plot kruisen elkaar namelijk. De Schoenfeld residuals test daarentegen is niet significant. Echter, hoewel het onduidelijk is of de proportional hazards assumptie standhoudt, is door de registratiehouder een zorgvuldige keuze gemaakt m.b.t. de gekozen distributies voor de extrapolaties van de PFS en OS data, waarbij rekening is gehouden met de relatieve onzekerheid omtrent het standhouden van de assumptie.

Tot slot zijn er bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- De validatie van inputdata door klinische experts betreft een onvolledig document van onvoldoende kwaliteit.

De registratiehouder rapporteert een ICER van €208.439 per QALY ten opzichte van de placebo combinatie. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse laat zien dat de kans dat de tucatinib combinatie kosteneffectief is ten opzichte van de placebo combinatie bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 0% is. Wanneer wordt uitgegaan van de deterministische ICER van €208.439 per QALY zou de prijs met ongeveer 65% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen.

5 Literatuur

1. SmPC., *Tukysa*. 2021.
2. NHG., *Standaard Borstkanker*. 2016.
3. FMS. *Richtlijn Borstkanker*. 2020 [cited 2021; Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/gemetastaseerde_borstkanker/systemische_therapie/doelgerichte_therapie.html].
4. Loibl, S. and L. Gianni, *HER2-positive breast cancer*. *Lancet*, 2017. **389**(10087): p. 2415-2429.
5. Teunissen, S.C., et al., *Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review*. *J Pain Symptom Manage*, 2007. **34**(1): p. 94-104.
6. IKNL. *Overleving borstkanker*. [cited 2021; Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/overleving>].
7. 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.
8. Gobbi, 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.
9. EMA. *Tukysa: EPAR - Public assessment report*. 2021 [cited 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf].
10. IKNL. *Incidentie borstkanker*. [cited 2021; Available from: <https://www.iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>].
11. Murthy, R.K., et al., *Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(7): p. 597-609.
12. van Ramshorst, M.S., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1630-1640.
13. CBS. *Lichaamsgroei 1981–2018: recent vooral gewichtstoename*. 2019 [cited 2021; Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2019/48/lichaamsgroei-1981-2018-recent-vooral-gewichtstoename>].
14. NVMO. *Tucatinib, trastuzumab en capecitabine bij het gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom*. 2021 [cited 2021; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/tucatinib-trastuzumab-en-capecitabine-bij-het-gemetastaseerd-her2-positief-mammacarcinoom/>].
15. Seagen., *Persoonlijke communicatie tussen Seagen en de experts*. 2021.
16. Deluche, E., et al., *Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016*. *Eur J Cancer*, 2020. **129**: p. 60-70.
17. Hakkaart-van Roijen L. vdLN, B.C., Kanters T., Swan Tan S.,, *Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg*. 2016.
18. N., L., *NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trial - extrapolation with patient-level data*. 2011.
19. Kaufman, P.A., et al., *Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic*

- breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane.* J Clin Oncol, 2015. **33**(6): p. 594-601.
20. M, M.V., et al., *Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D.* Value Health, 2016. **19**(4): p. 343-52.
 21. Lloyd, A., et al., *Health state utilities for metastatic breast cancer.* Br J Cancer, 2006. **95**(6): p. 683-90.
 22. Zorginstituut Nederland., *Pakketadvies osimertinib (Tagrisso®) voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde nietkleincellige lonkanker (NSCLC) met activerende EGFR-mutaties.* 2018.
 23. Zorginstituut Nederland., *Pakketadvies sluisgeneesmiddelen dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met stadium III melanoom.* 2019.
 24. Frederix, G.W., et al., *Utility and work productivity data for economic evaluation of breast cancer therapies in the Netherlands and Sweden.* Clin Ther, 2013. **35**(4): p. e1-7.
 25. van Baal, P.H., et al., *Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations.* Pharmacoeconomics, 2011. **29**(3): p. 175-87.
 26. Gout-Zwart, J., et al., *PCN393 - THE BURDEN OF INFORMAL CARE FOR BREAST CANCER PATIENTS IN THE NETHERLANDS.* Value in Health, 2018. **21**: p. S81.
 27. Van Houtven, C.H., et al., *Economic burden for informal caregivers of lung and colorectal cancer patients.* Oncologist, 2010. **15**(8): p. 883-93.
 28. CBS. *Arbeidsparticipatie naar leeftijd en geslacht.* 2021 [cited 2021; Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-arbeidsmarkt/werkenden/arbeidsparticipatie-naar-leeftijd-en-geslacht>.
 29. de Boer, A.G., et al., *Work ability and return-to-work in cancer patients.* Br J Cancer, 2008. **98**(8): p. 1342-7.