

Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab (Avastin®) bij de indicatie eerstelijns behandeling van gemetastaseerde borstkanker

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bevacizumab (Avastin®) in vaste combinatie met paclitaxel (Taxol®; Paxene®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is deze combinatie vergeleken met de voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde, HER2-negatieve borstkanker gangbare anthracycline- en taxaan-bevattende behandelingschema's.

De CFH is tot de conclusie gekomen dat de combinatie bevacizumab/paclitaxel werkzaam is dan de behandeling met alleen paclitaxel. In vergelijking met wekelijks toegediend paclitaxel neemt door de behandeling met de combinatie zowel het responspercentage als duur van de progressievrije overleving aanmerkelijk toe. Het responspercentage van de combinatie bevacizumab/paclitaxel is iets lager dan de percentages die worden gevonden voor anthracycline- en anthracycline/taxaan-bevattende combinaties. In vergelijking met gangbare anthracycline-bevattende behandelingen als FAC/FEC en AC, en anthracycline/taxaancombinaties als AD/ED en AP/EP is de duur van de progressievrije overleving van de combinatie bevacizumab/paclitaxel lang. De duur van de algehele overleving van de combinatie als berekend bij een voor registratie gebruikt interimanalyse, ligt aan de bovenkant van het waardenbereik dat voor anthracycline/taxaancombinaties en FEC is gevonden. De behandeling met bevacizumab/paclitaxel lijkt daarmee tenminste even effectief te zijn als die met de standaardcombinaties FAC/FEC en AC/EC. Veelvoorkomende door de combinatie bevacizumab/paclitaxel veroorzaakte ernstige bijwerkingen zijn sensorische neuropathie, vermoeidheid en hypertensie. Door paclitaxel veroorzaakte bijwerkingen worden door bevacizumab in beperkte mate versterkt. Zeer ernstige en soms levensbedreigende bijwerkingen die kenmerkend zijn voor het gebruik van bevacizumab zoals arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, bloedingen, maagdarmperforaties, proteïnurie en congestief hartfalen, komen bij 1-3% van de behandelde patiënten voor. Bevacizumab mag niet worden gebruikt bij patiënten met niet behandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel, of voor en na operaties of wanneer operatiewonden niet volledig zijn genezen. Bij ouderen verhoogt het gebruik van bevacizumab het risico op het ontstaan van arterieel trombo-embolische voorvallen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Door de in vergelijking met paclitaxel betere respons en de langer durende progressievrije overleving heeft de combinatie een therapeutische meerwaarde als eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde, HER2-negatieve borstkanker bij patiënten die niet met een anthracycline kunnen worden behandeld.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Bevacizumab
Samenstelling	Bevacizumab, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (25 mg/ml).
Geregistreerde indicatie	Bevacizumab in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd borstkanker.
Dosering	10 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal per 2 weken of 15 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal per drie weken.
Werkingsmechanisme	Bevacizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam. Bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Hierdoor wordt de binding van VEGF aan de op het oppervlak van endotheelcellen aanwezige VEGFR-1 (Flt-1) en VEGFR-2 (KDR) receptoren belemmerd. De verminderde activiteit van VEGF belemmert de vorming van bloedvaten in tumoren

	waardoor de tumorgroei wordt vertraagd.
Bijzonderheden	<p>In combinatie met intraveneus 5-fluorouracil (5-FU) en folinezuur of intraveneus 5-FU/folinezuur/irinotecan is bevacizumab in 2005 geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom. De indicatie is opgenomen op de beleidsregel 'Dure intramurale geneesmiddelen'.</p> <p>In combinatie met een platinaverbinding is bevacizumab in 2007 ook geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van niet-operabel, gevorderd en gemetastaseerd of terugkerend niet-kleincellig longcarcinoom, anders dan met een overheersende plaveiselcel histologie.</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 13.000 vrouwen borstkanker vastgesteld (databank VIKC¹). Bij ongeveer éénderde is de aandoening bij diagnose al gemetastaseerd (ca. 5%) of zal de aandoening zich na de primaire behandeling tot dit stadium ontwikkelen. Ongeveer 3.400 vrouwen overlijden jaarlijks door de ziekte. Van de patiënten bij wie gemetastaseerde borstkanker wordt gediagnosticeerd is ongeveer 20% niet eerder behandeld. De mediane overleving bedraagt twee tot drie jaar. Na vijf jaar is minder dan 20% van de patiënten nog in leven¹ (CBO richtlijn behandeling mammacarcinoom 2005²; Handboek mammacarcinoom 2007³).

Door de slechte prognose is de behandeling van gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde maar niet meer curatief te behandelen borstkanker voornamelijk palliatief en gericht op symptoomcontrole en levensverlenging door regressie en/of stabilisatie van de ziekte onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven. De behandeling is vooral medicamenteus. Behalve voor de vermindering van symptomen wordt chirurgie meestal niet meer toegepast. Radiotherapie wordt hoofdzakelijk gebruikt voor de symptomatische behandeling van bot- en hersenmetastasen^{2,3}.

Hormoonreceptorpositieve (oestrogeenreceptor positieve [ER⁺]/progesteronreceptor positieve [PR⁺]) gemetastaseerde borstkanker komt in aanmerking voor hormonale behandeling met anti-oestrogenen, anti-androgenen en aromataseremmers. Chemotherapie wordt gebruikt als de ziekte hormoonreceptornegatief is, niet meer reageert op de hormoontherapie, zich sterk naar de buikholte heeft uitgebreid of wanneer ernstige metastasering in het beenmerg is opgetreden. Patiënten met een humane epidermale groeifactorreceptor type 2 (HER2)-positieve aandoening worden behandeld met chemotherapie in combinatie met trastuzumab^{2,3}.

Bij niet eerder met chemotherapie behandelde, HER2-negatieve patiënten bestaat de eerstelijns chemotherapie van gemetastaseerde borstkanker overwegend uit anthracycline-bevattende schema's. De meest gangbare zijn 5-fluorouracil, doxorubicine/epirubicine en cyclofosfamide (FAC/FEC; 4-6 cycli) of doxorubicine/epirubicine met cyclofosfamide (AC/EC; 4-6 cycli). Cyclofosfamide in combinatie met methotrexaat en 5-fluorouracil (CMF; 6 cycli) wordt nog maar beperkt gebruikt. Combinaties van een anthracycline met de taxanen docetaxel of paclitaxel (AD/ED of AT/ET; 4-6 cycli) zijn tenminste even effectief gebleken maar veroorzaken meer bijwerkingen, in het bijzonder neutropene koorts^{2,3} (Bria et al. 2005⁴; Hamilton & Hortobagyi 2005⁵). Gemetastaseerde borstkanker is relatief gevoelig voor chemotherapie. De respons op anthracycline-bevattende schema's is 40-70% met een responsduur van acht tot negen maanden. Het effect van de verschillende behandelingschema's op de overleving is weinig verschillend¹⁻⁴ (Lord et al. 2005⁶).

Doordat anthracyclines tegenwoordig echter vaak al als (neo)-adjuvante therapie bij de curatieve behandeling van vroege stadia van borstkanker zijn gebruikt en de doses van deze middelen vanwege hun cardiotoxiciteit cumulatief zijn gemaximeerd, is bij metastasering een behandeling met een anthracycline vaak niet meer of nog maar beperkt mogelijk. Eerder met een anthracycline behandelde patiënten worden in de eerste lijn vooral met een taxaan (docetaxel of paclitaxel) behandeld^{2,3}. Zowel docetaxel als paclitaxel zijn geregistreerd met een behandelingschema waarbij het middel éénmaal per drie weken wordt toegediend. Voor docetaxel lijkt dit het optimale doseringsschema te zijn³. Paclitaxel lijkt daarentegen minder toxisch te zijn als het wekelijks wordt toegediend³ (Seidman 2005⁷). Per drie weken is de wekelijks toegediende dosis paclitaxel (75-90 mg/m²) aanmerkelijk hoger dan de éénmaal per drie weken toegediende dosis (175 mg/m²). In toenemende mate wordt ook capecitabine (alleen of in combinatie met paclitaxel) gebruikt. Andere mogelijkheden zijn 5-FU in de vorm van tegafur/uracil, gemcitabine, vinorelbine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine^{2,3}. Het is niet duidelijk of combinaties van deze middelen effectiever zijn en of het mogelijk betere behandelresultaat opweegt tegen de doorgaans toegenomen toxiciteit^{2,3} (Kompas 2007).

Patiënten die niet eerder (neo)-adjuvant met een anthracycline zijn behandeld kunnen bij voldoende gevoeligheid voorzover mogelijk nogmaals met de in de eerste lijn gebruikte middelen worden behandeld. Voor het overige gelden in de tweede lijn dezelfde uitgangspunten als voor de eerstelijnsbehandeling voor (neo)-adjuvant met een anthracycline behandelde patiënten^{2,3}. Daarbij kan worden gekozen voor een behandeling met een taxaan en de reeds hierboven genoemde andere middelen. Dit laatste geldt ook voor de tweedelijnsbehandeling van al (neo-) adjuvant behandelde patiënten. Bij in de tweede lijn behandelde patiënten is het effect van de behandeling nog maar beperkt: de respons bedraagt 20-50% bij een mediane responsduur van 3-6 maanden^{2,3} (Kompas 2007).

3.b. Bevacizumab en de behandeling van gemetastaseerde borstkanker

In combinatie met capecitabine is bevacizumab aanvankelijk onderzocht bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die één of twee keer eerder waren behandeld (Miller et al. 2005⁸). De combinatie werd daarbij vergeleken met alleen capecitabine. Hoewel combinatietherapie werkzamer was dan alleen capecitabine (responspercentage: 20 vs 9%) resulteerde dit niet in een significante verlenging van de progressievrije (4,9 vs 4,2 maanden) en algehele overleving (15,1 vs 14,5 maanden) of een verbetering van de kwaliteit van leven. De resultaten van dit fase III onderzoek en aanwijzingen dat VEGF vooral in vroege stadia van borstkanker actief is, leidden tot de hypothese dat het effect van bevacizumab bij patiënten met een vroege of een niet eerder behandelde metastasering veel sterker zou kunnen zijn dan bij patiënten met een meer gevorderde ziekte^{3,9}. Op basis van de met de combinatie paclitaxel/trastuzumab opgedane ervaring bij de behandeling van HER2-positief gemetastaseerde borstkanker en aanwijzingen dat paclitaxel in hoge dosering evenals docetaxel een anti-angiogeen effect heeft⁷, is bevacizumab hierbij gecombineerd met wekelijks toegediend paclitaxel in hoge dosering (90 mg/m²)⁹.

3.c. Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bestaat uit de gangbare eerstelijnsbehandelingen voor HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker. In de eerste plaats zijn dit FAC/FEC en AC/EC, en verder CMF, AD/ED en AT/ET^{2,3}. Door de veronderstelde toepassing van de combinatie bevacizumab/paclitaxel bij patiënten die niet meer met een anthracycline kunnen worden behandeld, dient de combinatie ook te worden vergeleken met een alleen uit een taxaan bestaande eerstelijnsbehandeling bij al (neo)-adjuvant met een anthracycline behandelde patiënten.

3.d. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van de IB tekst¹⁰, het EPAR⁹ en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 september 2007 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen (alleen of in combinaties): bevacizumab, anthracycline, doxorubicin, epirubicin, docetaxel, taxol, en metastatic breast cancer. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op^{7,14,15,19}.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van de combinatie bevacizumab/paclitaxel is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De werkzaamheid van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren wordt doorgaans beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD) en progressie (PD) van de ziekte (Therasse et al. 2000¹¹). De (mediane) tijd tot progressie (TTP) en de (mediane) progressievrije overleving (PFS) worden beschouwd als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De (mediane) overleving (OS) is hiervoor de definitieve maat (CHMP guideline 2005¹²).

De werkzaamheid en effectiviteit van bevacizumab (10 mg/kg, IV, iedere 2 weken) in vaste combinatie met paclitaxel (90 mg/m², IV, wekelijks voor de eerste 3 weken van een 4-wekelijkse periode) (BP: N=368) en van een behandeling met alleen paclitaxel (P: N=354) is onderzocht door middel van een gerandomiseerd, open onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde (N=719) of lokaal recidiverende (N=13) borstkanker die in dit ziektestadium niet eerder waren behandeld. De behandeling werd voortgezet totdat progressie optrad. Ingeval dat de behandeling met paclitaxel werd gestaakt, werd de behandeling met bevacizumab voortgezet tot het optreden van progressie. Stratificatie vond plaats op basis van risicofactoren als de duur van de ziektevrije periode na de laatste curatieve behandeling (≤ 2 jr vs > 2 jr), het aantal plaatsen waar de ziekte was gemetastaseerd (< 3 vs ≥ 3), het wel of niet hebben ondergaan van een (neo)-adjuvante chemotherapeutische behandeling en de ER-status (positief, negatief of onbekend). In het stadium van de curatieve behandeling waren de meeste patiënten na de initiële lokale behandeling adjuvant behandeld met radiotherapie, anti-hormonale middelen (45,7 [BP] vs 48,9% [P]) en/of chemotherapie (65 vs 65%). In beide behandelgroepen was ongeveer de helft van de patiënten (neo)-adjuvant met een anthracycline behandeld en 20% met een taxaan. Een aantal patiënten was als gevolg van een lokale terugkeer van de ziekte hiervoor ook radiotherapeutisch of met anti-hormonale middelen behandeld (37,8 vs 35%)⁹.

Het primaire onderzoekseindpunt was de progressievrije overleving als vastgesteld volgens de RECIST criteria¹¹. De belangrijkste secundaire eindpunten waren de algehele overleving, het responspercentage (CR+PR) en de duur van de respons. De resultaten van het onderzoek zijn nog niet gepubliceerd. Het EPAR beschrijft de resultaten van de voorlopige analyse over een vervolgduur van respectievelijk 22,3 en 22,6 maanden. Deze analyse is niet op een onafhankelijke manier uitgevoerd. De duur van de behandeling wordt in het EPAR niet vermeld⁹. Ook is niet bekend hoeveel patiënten de behandeling staakten als gevolg van bijwerkingen en/of progressie. Definitieve resultaten van het onderzoek op basis van een onafhankelijk uitgevoerde analyse zullen naar verwachting in het najaar van 2007 beschikbaar komen⁹.

4.a. Werkzaamheid

Bij patiënten bij wie de ziekte bij aanvang van het onderzoek volgens de responscriteria kon worden beoordeeld (67 vs 76%) was het responspercentage van met de combinatie bevacizumab/paclitaxel behandelde patiënten (36,2%) aanmerkelijk hoger dan van alleen met paclitaxel behandelde patiënten (16,4%; $P < 0,0001$). Een complete respons werd bij 6,1% van de met bevacizumab/paclitaxel behandelde patiënten waargenomen en bij 1,9% van de alleen met paclitaxel behandelde patiënten. De duur van de respons bij met bevacizumab/paclitaxel behandelde patiënten bedroeg 11,3 maanden (mediaan). Bij alleen met paclitaxel behandelde patiënten de mediane duur van de respons 9,0 maanden⁹.

Conclusie: de combinatie bevacizumab/paclitaxel is werkzamer dan alleen paclitaxel.

4.b. Effectiviteit

Voor met bevacizumab en paclitaxel behandelde patiënten bedroeg de mediane progressievrije overleving respectievelijk 13,3 maanden, voor alleen met paclitaxel behandelde patiënten 6,7 maanden ($P < 0,0001$). De hazard ratio voor de behandeling met de combinatie ten opzichte van alleen paclitaxel bedroeg 0,48 (95% BI: 0,39-0,59). Overeenkomstig met het algemene resultaat werd de door de combinatie bevacizumab/paclitaxel bereikte verbetering van het behandelresultaat in bijna alle sub- en risicogroepen waargenomen. Alleen bij patiënten met een leeftijd boven de 65 jaar was het behandelresultaat van de combinatie niet beter dan dat van alleen paclitaxel (HR 0,91; 95% BI: 0,60-1,37)⁹.

Bij een mediane vervolgduur van respectievelijk 22,6 en 22,3 maanden bedroeg de mediane algehele overleving van met bevacizumab/paclitaxel en paclitaxel behandelde patiënten

respectievelijk 25,7 en 23,8 maanden (P=0,082). De hazard ratio voor de behandeling met de combinatie ten opzichte van alleen paclitaxel bedroeg 0,82 (95% BI: 0,66-1,03). Deze voorlopige analyse omvatte 70% van de voor het maken van een uiteindelijke analyse noodzakelijke aantal sterfgevallen. Het resultaat van deze finale analyse wordt eind 2007 verwacht. Na één jaar was nog 82,3% van de met bevacizumab/ paclitaxel patiënten nog in leven tegen 73,8% van de met paclitaxel behandelde patiënten (P=0,007)⁹.

Conclusie: bij niet eerder behandelde patiënten met gemetastaseerde HER2-negatieve borstkanker was voor de combinatie bevacizumab/paclitaxel de duur van de progressievrije overleving 6,6 maanden langer dan voor alleen met paclitaxel behandelde patiënten. Met uitzondering van patiënten met een leeftijd boven de 65 jaar werd dit resultaat bij alle subgroepen waargenomen. Na één jaar is er een duidelijk overlevingsvoordeel. Bij deze interimanalyse na een vervolgduur van bijna twee jaar bleek de behandeling met de combinatie niet tot een langere duur van de algehele overleving te leiden. Definitieve gegevens over de algehele overleving zijn nog niet gepubliceerd.

Discussie: door de goede respons (40-70%) en de relatief lange duur van het behandeldeffect wordt gemetastaseerde borstkanker voorzover mogelijk behandeld met anthracycline-bevattende schema's^{2,3}. Door bevacizumab te combineren met paclitaxel dienen de resultaten van het E2100 onderzoek vergeleken te worden met die van onderzoeken waarin patiënten alleen met paclitaxel of met docetaxel zijn behandeld. Hierbij is monotherapie met een taxaan een behandeling die vooral is bestemd voor patiënten die als zodanig of als gevolg van een (neo)-adjuvante behandeling met een anthracycline niet in aanmerking komen voor behandeling met een anthracycline-bevattende combinatie^{2,3}. Hoewel ongeveer de helft van de patiënten eerder met een anthracycline was behandeld, werd in het voor registratie van de combinatie uitgevoerde fase III onderzoek deze groep niet specifiek onderzocht⁹. Een vergelijking met het voor de behandeling van deze patiënten veel gebruikte docetaxel is niet gemaakt. Dit geldt ook voor het gebruik van capecitabine.

Ondanks het relatief lage responspercentage is de duur van de progressievrije overleving van paclitaxel in het E2100 onderzoek vergelijkbaar met de duur van de progressievrije periode in vier andere onderzoeken (tabel 1). De duur van de algehele overleving is daarentegen relatief lang en vergelijkbaar met de bij het onderzoek van Sledge et al. 2003¹³ gevonden waarde. Daar de overige onderzoeken veel eerder zijn uitgevoerd, is het mogelijk dat deze effecten het gevolg zijn van een inmiddels geoptimaliseerd gebruik van paclitaxel, de deelname van een relatief groot aantal (neo)-adjuvant met anthracyclines behandelde patiënten en betere algemene behandelomstandigheden. De toevoeging van bevacizumab heeft tot gevolg dat de duur van de progressievrije overleving bijna verdubbelt. Hoewel een overeenkomstig lange duur bij gerandomiseerde fase II/III onderzoeken met anthracycline-bevattende combinaties niet eerder is waargenomen, zijn voor de combinatie van paclitaxel met doxorubicine/epirubicine al wel waarden van meer dan 10 maanden gerapporteerd (Conte et al. 2004¹⁴; Schmid et al. 2005¹⁵). Voor de behandeling met FEC/FAC en AC/EC ligt de duur van de mediane progressievrije overleving meestal twee tot drie maanden boven die van de voor monotherapie met een anthracycline of een taxaan gevonden waarde²⁻⁷.

Tabel 1. Fase III onderzoeken met docetaxel of paclitaxel monotherapie bij niet eerder behandelde patiënten met gemetastaseerde borstkanker.

Onderzoek	Behandeling	Aantal patiënten	Responspercentage	P waarde	Mediane TTP/PFS (maanden)	P waarde	Algehele overleving (maanden)	P waarde
Bishop et al. 1999 ¹⁶	Paclitaxel [†] vs	107	<u>29</u>	0,37	5,3	0,25	17,3	0,068
	CMFp	102	35		6,4		13,9	
Paridaens et al. 2000 ¹⁷	Paclitaxel [†] vs	166	<u>25</u>	0,003	3,9	0,001	15,6	0,38
	Doxorubicine	165	41		7,5		18,3	
E2100	Paclitaxel [†] vs	354	<u>16,4</u>	< 0,0001	6,7 ^x	<0,0001	23,8	NS
	Paclitaxel/ Bevacizumab	368	36,2		13,3 ^x		25,7	
Sledge et al. 2003 ¹³	Paclitaxel [†] vs	229	<u>34</u>	0,007	6,3	0,002	22,5	NS
	Doxorubicine vs	224	36		6,0		19,1	
	Paclitaxel/ Doxorubicine	230	47		8,2		22,4	

Chan et al. 1999 ¹⁸	Docetaxel ^f vs	161	<u>47,8</u>	0,008	5,8	0,45	15	0,38
	Doxorubicine	165	33,3		4,7		14	

TTP: tijd tot progressie; PFS: progressievrije overleving.

^a Paclitaxel: 200 mg/m², 1x per 3 weken.

^b Paclitaxel: 90 mg/m², iedere week.

^c Paclitaxel: 175 mg/m², 1x per 3 weken.

^d Docetaxel: 100 mg/m², 1x per 3 weken.

Hoewel in één onderzoek waarin FEC met ED is vergeleken de duur van algehele overleving respectievelijk 28 en 34 maanden bedroeg (Bonnetterre et al. 2004¹⁹), zijn behandelingen met combinaties van een anthracycline met een taxaan en de combinatie AC tot nu het meest effectief gebleken (OS: 20-23 maanden)^{2-7,14,15}. De duur van de algehele overleving van een behandeling met FAC of FEC bedraagt doorgaans 16-20 maanden²⁻⁷. De voorlopig voor de combinatie bevacizumab/paclitaxel bepaalde duur van de algehele overleving ligt iets boven de waarde van die van FEC of van combinaties van een anthracycline met een taxaan^{2-6,14,15,19}.

Eindconclusie: in vergelijking met wekelijks toegediend paclitaxel neemt door de behandeling met de combinatie bevacizumab/paclitaxel zowel het responspercentage als duur van de progressievrije overleving aanmerkelijk toe. In vergelijking met eerdere met paclitaxel uitgevoerde onderzoeken is het responspercentage in het E2100 onderzoek uitzonderlijk laag maar komt de duur van de mediane progressievrije overleving overeen met in andere onderzoeken gevonden waarden. Het responspercentage van de combinatie bevacizumab/paclitaxel is iets lager dan de percentages die doorgaans worden gevonden bij met anthracycline- en/of taxaancombinaties behandelde patiënten die niet resistent zijn voor anthracyclines. In vergelijking met gangbare behandelingen als FAC/FEC en AC en anthracycline/taxaancombinaties als AD/ED en AP/EP is de duur van de progressievrije overleving van de combinatie bevacizumab/paclitaxel lang. De bij de interimanalyse berekende duur van de algehele overleving van de combinatie ligt aan de bovenkant van de waarden die voor anthracycline/taxaancombinaties en FEC zijn gevonden. De behandeling met bevacizumab/paclitaxel lijkt daarmee tenminste even effectief te zijn als de standaardcombinaties FAC/FEC en AC/EC.

4.c. Bijwerkingen

De evaluatie van bijwerkingen is beperkt tot de ernstige en zeer ernstige bijwerkingen^{9,10}. Deze werden gerapporteerd door 67,1% van de met bevacizumab/paclitaxel en 46,2% van de met paclitaxel behandelde patiënten. De meest frequent waargenomen bijwerkingen van bevacizumab waren hypertensie, vermoeidheid of lusteloosheid, diarree en buikpijn^{9,10}.

Bijwerkingen die specifiek werden veroorzaakt door het gebruik van bevacizumab en die ook zijn waargenomen bij patiënten die voor andere indicaties met bevacizumab zijn behandeld, waren hypertensie, proteinurie, trombo-embolie, bloedingen, gastro-enterale perforaties en een verminderde wondgenezing (tabel 2)^{9,10}. Deze bijwerkingen kwamen voor bij 1-3% van de patiënten. Door paclitaxel veroorzaakte bijwerkingen als sensorische neuropathie en vermoeidheid¹⁹ worden door bevacizumab in beperkte mate versterkt (tabel 2).

Tabel 2. Incidentie van ernstige (graad 3) en zeer ernstige, levensbedreigende (graad 4) bijwerkingen als waargenomen bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker⁷.

Bijwerking	Paclitaxel (N=354)		Paclitaxel + bevacizumab (N=368)	
	Graad 3 (%)	Graad 4 (%)	Graad 3 (%)	Graad 4 (%)
Aan paclitaxel gerelateerd:				
- sensorische neuropathie	15,9	0,6	22,9	0,6
- vermoeidheid	4,6	0,3	8,8	0,3
- neutropenie	1,2	0,3	2,8	0,3
Aan bevacizumab gerelateerd:				
- hypertensie	1,4	0	15,2	0,3
- arteriële trombo-embolische voorvallen	0	0	1,1	1,4
- veneuze trombo-embolische voorvallen	1,4	1,7	2,5	0,3
- bloedingen	0	0	1,4	0,6
- proteinurie	0	0	1,7	1,4
- linkerventrikel dysfunctie	0	0	1,1	0,3

Conclusie: veelvoorkomende ernstige bijwerkingen van de combinatie bevacizumab/paclitaxel zijn sensorische neuropathie, vermoeidheid en hypertensie. Door paclitaxel veroorzaakte bijwerkingen

worden door bevacizumab in beperkte mate versterkt. Ernstige en soms levensbedreigende bijwerkingen die kenmerkend zijn voor het gebruik van bevacizumab zoals arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, bloedingen, maagdarmp perforaties, proteinurie en congestief hartfalen, komen in lage tot zeer lage frequentie (1-2%) voor.

4.d. Kwaliteit van leven

Een evaluatie van de kwaliteit van leven is uitgevoerd met behulp van de FACT-B vragenlijst. De vragenlijst diende te worden ingevuld voorafgaand aan de start van de behandeling en na een behandelduur van respectievelijk 17 en 33 weken. Door het grote aantal niet ingevulde vragenlijsten en het open karakter van het onderzoek zijn de uitkomsten, deels gemaakt op basis van imputatie, niet betrouwbaar. De uitkomsten zijn ook niet gepubliceerd. Met de resultaten van patiënten met progressie of van overleden patiënten als uitgangspunt (aanname van de slechtste score) bleek de score van de behandeling met de combinatie bevacizumab/paclitaxel trendmatig beter te zijn dan die van de behandeling met alleen paclitaxel⁹.

Conclusie: het is niet duidelijk hoe de behandeling met de combinatie bevacizumab/paclitaxel de kwaliteit van leven van patiënten met gemetastaseerde borstkanker beïnvloed.

4.e. Ervaring

Wereldwijd zijn sinds de registratie van bevacizumab voor de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker enige tienduizenden patiënten met het middel behandeld. In studieverband zijn enige honderden patiënten met gemetastaseerde borstkanker, niet-kleincellig longcarcinoom en niercelcarcinoom met bevacizumab behandeld. Met bevacizumab is voldoende ervaring opgedaan.

4.f. Toepasbaarheid

Bevacizumab mag niet gebruikt worden voor operaties of 28 dagen na ingrijpende operaties of in het geval dat operatiewonden niet volledig zijn genezen.

Bevacizumab mag niet worden gebruikt bij patiënten met niet behandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie of die ouder zijn dan 65 jaar is het risico op het ontstaan van een arterieel trombo-embolisch voorval verhoogd.

Het gebruik van bevacizumab is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

Conclusie: bevacizumab mag niet gebruikt bij patiënten met niet behandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel of voor en na operaties of wanneer operatiewonden niet volledig zijn genezen. Bij ouderen verhoogt het gebruik van bevacizumab het risico op het ontstaan van een arterieel trombo-embolisch voorval.

4.g. Gebruiksgemak

Bevacizumab in combinatie met paclitaxel wordt toegediend als intraveneuze infusie

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Per cyclus van vier weken is 2 x 10 mg/kg bevacizumab en 3 x 90 mg/m² paclitaxel nodig. Voor een vrouw met een gewicht van 65 kg en een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,7 m² (standaardwaarde) is per maand 2 x 650 mg bevacizumab en 3 x 153 mg paclitaxel nodig. Uitgaande van het gebruik van één flacon van 400 mg bevacizumab en drie van 100 mg per toediening en driemaal een flacon van 150 mg paclitaxel plus driemaal één van 30 mg per toediening bedragen de kosten van bevacizumab 2 x 1.350 plus 6 x 371,25 = 4827,50 euro per maand en voor paclitaxel 3 x 898,50 plus 3 x 180 = 3.235,50 euro per maand: in totaal 8.063 euro (AIP excl. BTW). Door de parenterale toedieningswijze zijn er bijkomende kosten.

5.b. Bijzonderheden

De dosis van bevacizumab bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker is twee keer zo hoog als de dosis die wordt aanbevolen voor de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker^{9,10}. Op basis van een wekelijkse dosis van 5 mg/kg is zonder dat hiervoor vergelijkend onderzoek is uitgevoerd, bij registratie de blootstelling aan bevacizumab als toegediend in een tweewekelijkse dosering van 10 mg/kg gelijk bevonden aan die van een driewekelijkse toediening van 15 mg/kg⁹. Hierdoor kan bevacizumab ook met paclitaxel als toegediend volgens het voor dit middel geregistreerde driewekelijkse doseringsschema, worden gecombineerd. Het is niet bekend hoe de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van driewekelijks toegediend bevacizumab/paclitaxel zich verhouden tot die van het op basis van klinisch onderzoek geregistreerde wekelijkse schema.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van bevacizumab

6.a. Claim van de fabrikant

Bevacizumab in combinatie met paclitaxel dient te worden gebruikt bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker als vervanging van de behandeling bij patiënten die in de eerste lijn met alleen een taxaan worden behandeld.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Het responspercentage van de behandeling met de combinatie bevacizumab/paclitaxel bevindt zich aan de onderkant van de percentages die zijn gepubliceerd voor de als standaardbehandeling gebruikte anthracycline-bevattende combinaties. De duur van de progressievrije overleving behoort daarentegen tot de bovenkant van het bereik van als standaardbehandeling gebruikte combinaties waaronder FEC en AC. In het voor registratie uitgevoerde klinische onderzoek was het behandelresultaat van de combinatie aanmerkelijk beter dan het resultaat van de vergelijkende behandeling met paclitaxel. Hoewel de combinatie bevacizumab/paclitaxel niet specifiek is onderzocht bij patiënten die niet of niet meer met een anthracycline mogen worden behandeld, is door de omvang van de groep patiënten die (neo)-adjuvant al met een anthracycline was behandeld, en het gegeven dat de resultaten van het onderzoek ook op deze groep van toepassing zijn, het aannemelijk dat de resultaten van het onderzoek ook van toepassing zijn op de groep patiënten die bij metastasering niet of niet meer met een anthracycline mag worden behandeld. Vanwege de relatief lage respons, en zolang niet bekend is of het verschil in de duur van de progressievrije overleving ook doorwerkt in de duur van de algehele overleving en of de duur van de algehele overleving gelijk of langer is dan die van paclitaxel of van de als standaardbehandeling gebruikte anthracycline-bevattende combinaties, dient de combinatie bevacizumab/paclitaxel alleen te worden gebruikt bij de behandeling van patiënten die in de eerste lijn niet met een anthracycline kunnen worden behandeld en die anders met alleen een taxaan of met capecitabine zouden worden behandeld. Het is niet bekend hoe het behandelresultaat van de combinatie zich verhoudt tot die van een behandeling met de combinatie bevacizumab/docetaxel, met alleen docetaxel of met capecitabine.

7. CFH-advies

Bij patiënten met gemetastaseerde, HER2-negatieve borstkanker die niet met een anthracycline kunnen worden behandeld komt bevacizumab in combinatie met paclitaxel in aanmerking voor gebruik als eerstelijnsbehandeling.

8. Literatuur

1. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, september 2007.
2. Richtlijn behandeling van het mammacarcinoom. CBO, Utrecht, 2005 (www.cbo.nl/product/richtlijnen).
3. Wobbes Th, Nortier JWR, Koning CCE (redactie). Handboek mammacarcinoom. De Tijdstroom, Utrecht 2007.
4. Bria E, Giannarelli D, Felici A, et al. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. Pooled analysis of 2805 patients. Cancer 2005; 103:672-679.
5. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years. J Clin Oncol 2005; 23:1760-1775.
6. Lord S, Ghersi D, Gattellari M, et al. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane Library 2005, Issue 1 (www.thecochranelibrary.com).
7. Seidman AD. 'Will weeklywork?' Seems to be so ... J Clin Oncol 2005; 23:5873-5874 (editorial).
8. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:792-799.

9. EPAR bevacizumab ((Avastin®)(rev. 5 [10-08-2007]). EMEA, London (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
10. 1B-tekst bevacizumab (Avastin®) EMEA, London (rev. 5 [10-08-2007])(www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
12. CHMP/EWP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (14-12-2005). EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm).
13. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21:588-592.
14. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma. Cancer 2004 ; 101 :704-712.
15. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, et al. Up-front tandem high-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of a randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23:432-440.
16. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:2355-2364.
17. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a european organization for research and treatment of cancer randomized study with cross-over. J Clin Oncol 2000; 18:724-733.
18. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:2341-2354.
19. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004; 91:1466-1471.
20. 1B-tekst paclitaxel (Taxol®, Paxene®). CBG, Den Haag, 2006 (www.cbg-med.nl).

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenprognose van opname van bevacizumab (Avastin®) in combinatie met paclitaxel voor gemetastaseerd mammacarcinoom in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor bevacizumab (Avastin®) in vaste combinatie met paclitaxel (Taxol®; Paxene®) voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom in de periode tussen 2007 en 2009. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

Bevacizumab in vaste combinatie met paclitaxel is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. Op basis van de beschikbare data kan worden geconcludeerd dat deze combinatie in vergelijking met paclitaxel alleen het responspercentage en de progressievrije overleving verdubbelt. In vergelijking met de gangbare anthracycline bevattende behandelingen als FAC/FEC en AC lijkt deze combinatie tenminste even effectief.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Bevacizumab in vaste combinatie met paclitaxel kan worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker die niet met een anthracycline behandeld kunnen worden.

2.2 Aantal patiënten

Op basis van gegevens uit Nederlandse kankerregistraties (www.ikcnet.nl, 2003) schat de fabrikant dat er in 2007 gemiddeld 13,650 vrouwen met borstkanker worden gediagnosticeerd. Volgens de schatting van de fabrikant heeft ongeveer 7% van deze patiënten als primaire diagnose stadium IV.¹ Van de overige patiënten schat de fabrikant dat 25% van de adjuvante behandelde patiënten een recidief zal ontwikkelen.² Dat betekent dat er per jaar ongeveer 3,546 nieuwe patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom worden gedetecteerd. Van deze 3.546 patiënten zijn er volgens de fabrikant 71% 70 jaar of jonger (2,518 patiënten) (www.ikcnet.nl). Van deze geselecteerde groep komt 65% in aanmerking voor chemotherapie³; 80% van deze patiënten is HER2 negatief.⁴ Dat betekent dat er 1,300 patiënten mogelijk kandidaat zijn voor behandeling met bevacizumab/paclitaxel. Aangezien de fabrikant voorstelt dat de behandeling met een combinatie van bevacizumab en paclitaxel in de eerste lijn de huidige behandeling met alleen een taxaan zal vervangen wordt geschat op basis van marktonderzoek "Het Nationaal Praktijkonderzoek 2007" dat tussen de 5.2% (alleen paclitaxel) en 21.7% (alle taxanen) van de behandelde patiënten in aanmerking komen voor behandeling met de bevacizumab/paclitaxel. Dat betekent dat op dit moment tussen de 68 en 284 patiënten in aanmerking komen voor deze combinatietherapie. Een

mogelijkheid is dat de aantallen patiënten die aanmerking komen voor deze combinatietherapie door een uitbreiding van de indicatie zullen toenemen.

Dosering en duur van het gebruik

Bevacizumab wordt gegeven in een dosering van 10 mg/kg eens per twee weken. Uitgaande van een gemiddelde lichaamsgewicht van 65 kg is dit 650 mg per toediening. Aangezien bevacizumab beschikbaar is in flacons van 400 en 100 mg en deze flacons geopend maximaal 24 uur bewaard kunnen worden zal voor een gemiddelde patiënt 1 flacon van 400 mg en 3 flacons van 100 mg worden gebruikt. De kosten van de flacons zijn €371,25 voor 100 mg en €1,350 voor 400 mg. De fabrikant geeft aan dat de patiënten in de registratiestudie E2100 studie gemiddelde 15 behandelingen kregen tot dat er progressie optrad.

Kosten

Bevacizumab kost per behandeling $1 * €1350 + 3 * €371,25 = €2,464$. Een behandelkuur van 15 behandelingen kost per gemiddelde patiënt €36,960.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar 68 tot 284 patiënten in aanmerking voor behandeling met bevacizumab. Gebruik van bevacizumab kost dus totaal ongeveer tussen de €2.474.000 en €10,335,000 per jaar. De geprognosticeerde kosten van bevacizumab voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kosten criterium van 5% van de kosten van het totale intramurale geneesmiddelenbudget.

4. Referenties

1. Edwards MJ, Gamel JW, Feuer EJ. Improvement in the prognosis of breast cancer from 1965 to 1984. J Clin Oncol 1998; 16(3):1030-1035.
2. Jager A, Linn SC. Behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom na voorbehandeling met anthracyclines en taxanen. Nederlandse Tijdschrift voor de Oncologie 2005; 6:232-239.
3. Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Vreugdenhil G, van der Sangen MJ, Nieuwenhuijzen GA et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. BMC Cancer 2006; 6:179.
4. Tapia C, Savic S, Wagner U, Schonegg R, Novotny H, Grilli B et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. Breast Cancer Res 2007; 9(3):R31.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.

Vraagstelling doelmatigheidstoets bevacizumab (Avastin®) bij gemetastaseerd mammacarcinoom

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel bevacizumab (Avastin®) in vaste combinatie met paclitaxel (Taxol®; Paxene®) voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van bevacizumab, in vaste combinatie met paclitaxel, in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Volwassen vrouwen met gemetastaseerd mammacarcinoom, die niet eerder medicamenteus zijn behandeld (eerste lijn) en die niet meer in aanmerking komen voor anthracycline-bevattende behandeling.
Vergelijkende behandeling	Taxaan monotherapie.
Effectiviteit	In eerste instantie het aantal gewonnen progressievrije maanden/jaren. In tweede instantie het aantal gewonnen levensjaren en QALY's.
Kosten	Directe medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen progressievrije maand/jaar en per gewonnen levensjaar) en kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY).
Model	Voor de doelmatigheidsindicatie is geen gebruik gemaakt van een farmaco-economisch rekenmodel. Alle berekeningen zijn uitgevoerd in een eenvoudige Excel spreadsheet. Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar zal gebruikt worden gemaakt van een farmaco-economisch rekenmodel met de volgende gezondheidstoestanden: <ul style="list-style-type: none"> • complete respons/progressievrij; • non-response/progressief; • progressief; • dood.
Tijdshorizon	Tijdshorizon is maximaal vijf jaar, dat is de studieduur van de E2100 registratiestudie.
Doelmatigheidsindicatie	Op basis van de totale behandelkosten en de progressievrije overleving voor de bevacizumab en paclitaxel en paclitaxel alleen uit de E2100 registratiestudie komen de incrementele kosten per progressievrije maand op €5.710 en op €68.520 per progressievrij jaar
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van bevacizumab/paclitaxel wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende

toepassing van bevacizumab/paclitaxel in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling
doelmatigheid***

Een patiëntenregistratie zal worden opgezet waarin gegevens worden verzameld van met bevacuzimab/paclitaxel behandelde patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Daarnaast zal in overleg met het Academisch Ziekenhuis Maastricht gegevens worden verzameld van met taxaan monotherapie behandelde patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Tenslotte zullen gegevens van patiënten uit een viertal klinische studies (E-2100, BOOG-ATX, AVADO, ATHENA worden gebruikt om de doelmatigheid na drie jaar mede te bepalen.

Uit de patiëntenregistraties en de klinische studies zal informatie worden verzameld over:

- patiëntkenmerken, ziektepatroon en voorafgaande medicatie;
- progressievrije overleving en totale overleving;
- kwaliteit van leven gegevens waarbij resultaten van de FACT-B vragenlijst worden vertaald naar utiliteiten;
- bijwerkingen;
- medicatiegegevens;
- kostengegevens.

***Gegevensverzameling
doeltreffende toepassing***

De aanvrager zal de doeltreffende toepassing van bevacizumab in de dagelijkse praktijk bestuderen met behulp van een op te zetten patiëntenregistratie. Daarbij zullen de volgende gegevens worden verzameld:

- patiëntenkarakteristieken zoals leeftijd, lichaamsgewicht en diagnose;
- voorafgaande anthracyclinebehandeling;
- combinatie chemotherapie, dosering en duur bevacizumab behandeling.

***Duur
gegevensverzameling***

Gedurende de periode van drie jaar zullen zoveel mogelijk gegevens uit de patiëntenregistratie en de vier beschreven klinische studies worden verzameld.

***Randvoorwaarden en
knelpunten***

- De bereidheid van ziekenhuisapothekers om mee te werken aan het vullen van de database met bevacizumab gegevens.
- De identificatie van voldoende met paclitaxel monotherapie behandelde patiënten in het AZM en representativiteit hiervan voor het Nederlandse behandelpatroon.
- Het succes van de omzetting van de FACT-B vragenlijst voor het vaststellen van utiliteitswaarden.
- Het bepalen van totale gezondheidszorgkosten voor de verschillende gezondheidsstadia.

***Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens***

De bepaling van de doelmatigheid na drie jaar wordt gebaseerd op de patiëntenregistratie en vier klinische studies:

- E-2100. Bevacizumab/paclitaxel versus paclitaxel.
- BOOG-ATX. Bevacizumab/paclitaxel versus bevacizumab/paclitaxel/capecitabine.
- AVADO. Bevacizumab/docetaxel versus docetaxel.

- ATHENA. Single arm bevacizumab/taxaan met focus op veiligheid.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor bevacizumab/paclitaxel voldoende is uitgewerkt. Volgens de CFH is er nog één punt dat aandacht behoeft bij de uitvoering van het uitkomstenonderzoek:

- de bepaling van de utiliteiten zal bij voorkeur met behulp van de EQ-5D of andere generieke methode moeten plaatsvinden in plaats met behulp van de omzetting van ziektespecifieke kwaliteit van leven gegevens.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van bevacizumab (Avastin®) in vaste combinatie met paclitaxel (Taxol®; Paxene®) voor de indicatie gemetastaseerd mammacarcinoom. De aanvrager is de NVZ. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van bevacizumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.^{1,3} Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor bevacizumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid van bevacizumab voor de indicatie gemetastaseerd mammacarcinoom in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit ;
- onderzoeksvraag;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar;
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing;
- uitvoerbaarheid;
- randvoorwaarden en knelpunten;
- bestaand en lopend onderzoek.

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van bevacizumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van bevacizumab op 12 juni 2007 uitgevoerd in PubMed en een interne Roche zoekmachine. Op basis van de zoektermen 'bevacizumab' of 'Avastin' in combinatie met de zoekterm 'cost' or 'cost-utility' or 'cost-effectiveness' or 'QoL' werden een aantal referenties gevonden die met name betrekking hadden op de indicaties colorectaal carcinoom of maculadegeneratie. Er werden geen studies gevonden die betrekking hadden op de indicatie gemetastaseerd mammacarcinoom. Volgens de aanvrager loopt er op dit moment geen aanvraag tot beoordeling voor de NICE voor de indicatie gemetastaseerd mammacarcinoom. De CFH heeft op 10 september 2007 een additionele literatuursearch in Medline, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'bevacizumab' of 'Avastin' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'quality of life' or 'utility'. Dit leverde geen additionele resultaten op voor de indicatie gemetastaseerd mammacarcinoom.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van bevacizumab/paclitaxel bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in bevacizumab/paclitaxel in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van bevacizumab/paclitaxel in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van bevacizumab in de Beleidsregel dure geneesmiddelen in de academische ziekenhuizen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab/paclitaxel in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van bevacizumab op t=0 maar het noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab/paclitaxel in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in paragraaf 4.5 van de vraagstelling, waarbij een eerste schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor bevacizumab voor de indicatie gemetastaseerd mammacarcinoom wordt afgegeven. Hierbij wordt echter niet uitgegaan van een farmaco-economisch rekenmodel maar van een eenvoudige Excel worksheet waarin totale incrementele kosten worden gedeeld door de incrementele progressievrije overleving. Daarnaast heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven hoe de incrementele kosteneffectiviteit van bevacizumab/paclitaxel in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk zal worden vastgesteld na drie jaar.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager voldoende onderscheid heeft gemaakt tussen een doelmatigheidsindicatie en een bepaling van de doelmatigheid na drie jaar. Wel zal het farmaco-economisch model gedurende de periode van drie jaar verder ontwikkeld moeten worden.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in paragraaf 4.2 van de vraagstelling doelmatigheidstoets.

4.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die wordt benoemd in de doelmatigheidsindicatie is een groep van volwassen vrouwen met gemetastaseerd mammacarcinoom, die niet eerder medicamenteus zijn behandeld (eerste lijn) en die niet meer in aanmerking komen voor anthracycline-bevattende behandeling.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is bevacizumab/paclitaxel vergeleken met paclitaxel alleen.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is progressievrije overleving. Deze is bepaald op basis van E2100 klinische studie⁴ en wordt uitgedrukt in het aantal progressievrije maanden. De IKER berekent vervolgens de incrementele kosten per gewonnen progressievrije maand.

Bij de vaststelling van de kosten worden alleen de kosten van het geneesmiddel en de bijbehorende toediening meegenomen. Andere medische kosten worden niet meegenomen.

4.4. Tijdshorizon

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is geen farmaco-economisch rekenmodel gebruikt met een duidelijk afgebakende tijdsperiode, in deze analyse zijn de incrementele kosten gedurende de behandeling afgezet tegen de gewonnen progressievrije maanden/jaren. Tijdshorizon is maximaal vijf jaar, dat is de studieduur van de E2100 registratiestudie.⁴

4.5. Model

De kosteneffectiviteit zoals wordt berekend in de doelmatigheidsindicatie gaat niet uit van een farmaco-economisch rekenmodel maar wordt bepaald door aantal progressievrije maanden te vergelijken tussen behandeling met bevacizumab/paclitaxel en paclitaxel alleen.⁴ Vervolgens worden de incrementele kosten voor de behandeling met bevacizumab/paclitaxel in vergelijking met paclitaxel gedeeld door het verschil in progressievrije maanden tussen bevacizumab/paclitaxel en paclitaxel.

Voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar geeft de aanvrager aan dat een farmaco-economisch rekenmodel zal worden ontwikkeld met de volgende gezondheidstoestanden:

- complete respons/progressievrij;
- non-response/progressief;
- progressief;
- dood.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De aanvrager berekent op basis van de beschreven gegevens de incrementele kosten per gewonnen progressievrije maand. Op basis van de totale behandelkosten en de progressievrije overleving voor de bevacizumab/paclitaxel en paclitaxel alleen komen de incrementele kosten per progressievrije maand op €5.710 en op €68.520 per progressievrij jaar. De aanvrager geeft aan dat na drie jaar ook totale overleving en QALY's in de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit worden meegenomen

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor de combinatie van bevacizumab/paclitaxel uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat deze doelmatigheidsindicatie beperkt van opzet is en dat daarom de bruikbaarheid van de berekende IKER moeilijk te schatten is. Daarnaast biedt de doelmatigheidsindicatie geen mogelijkheden om de kritische parameters die van invloed zullen zijn op de doelmatigheid vast te stellen.

De aanvrager dient daarom bij het indienen van het dossier ten behoeve van het vaststellen van de doelmatigheid (t=3 jaar) de volgende aspecten adresseren:

- De CFH is van oordeel dat naast de gebruikte uitkomstmaat (progressievrije overleving) ook gewonnen levensjaren en QALY's in de uiteindelijke berekening van de doelmatigheid zullen moeten worden meegenomen. De aanvrager geeft aan dat deze uitkomsten zullen worden meegenomen na drie jaar.
- De CFH is van oordeel dat een meer uitgewerkt model, met een gedetailleerde beschrijving van de verschillende gezondheidstoestanden en de gekozen aannames alsmede een duidelijke beschrijving van de analyses in het dossier dient te zitten. Tevens moet bij voorkeur een elektronische versie van het model worden ingediend. In een dergelijk model kan ook rekening worden gehouden met langetermijns ontwikkelingen die buiten de studieduur van de klinische studie vallen. De aanvrager geeft aan dat een dergelijk model na drie jaar zal worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit te bepalen.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager wil een patiëntenregistratie opzetten waarin gegevens zullen worden verzameld van met bevacuzimab/paclitaxel behandelde patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat gegevens zullen worden verzameld van met taxaan monotherapie behandelde patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Tenslotte stelt de aanvrager voor een aantal klinische studies te gebruiken om gegevens te verzamelen om de doelmatigheid na drie jaar te bepalen. Het gaat hierbij om de studies E2100⁴, BOOG ATX⁵, AVADO⁶ en ATHENA.⁷ Zie voor meer detail paragraaf 8.

5.1 Patiëntenpopulatie

De aanvrager geeft aan dat de patiëntenpopulatie waarvoor na drie jaar de doelmatigheid wordt bepaald patiënten bevat met gemetastaseerd mammacarcinoom die in aanmerking komen voor behandeling met bevacizumab/paclitaxel. Inclusiecriteria zijn:

- patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom;
- niet eerder medicamenteus voor dit stadium van de ziekte (gemetastaseerd) behandeld;
- niet meer in aanmerking komen voor behandeling met antracyclines, omdat deze al een adjuvante behandeling in eerder stadium van de ziekte hebben gekregen.

5.2 Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de patiënten die met taxaan monotherapie worden behandeld als vergelijkende behandeling worden meegenomen. Gegevens over deze patiënten kunnen volgens de aanvrager worden verzameld in overleg met het AZM en uit de studies E2100⁴, AVADO⁶ en ATHENA⁷.

5.3 Duur gegevensverzameling

De duur van de vier studies varieert tussen de 12 en 60 maanden.⁴⁻⁷ Op t=3 jaar zullen volgens de aanvrager voldoende gegevens beschikbaar zijn om de doelmatigheid te kunnen bepalen.

5.4 Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft in detail de gegevens die verzameld worden in de patiëntenregistratie en de vier klinische studies om uiteindelijk na drie jaar de doelmatigheid te bepalen. Dat zijn:

- basis variabelen zoals patiëntkenmerken, ziektepatroon en voorafgaande medicatie^{5;7};
- effectparameters zoals progressievrije overleving en totale overleving^{4;7};

- kwaliteit van leven gegevens. De aanvrager geeft aan dat gedurende de onderzoeksperiode een methode zal worden ontwikkeld om resultaten van de FACT-B vragenlijst zoals zijn verzameld in de klinische studie te vertalen naar utiliteiten. Een dergelijke utiliteitsfunctie is recent ontwikkeld voor de FACT-L vragenlijst⁸;
- bijwerkingen, deze worden niet nader gedefinieerd^{4;5};
- medicatiegegevens worden verzameld met name in de AVADO studie⁶;
- kostengegevens, deze worden uitgesplitst in drie categorieën:
 - directe medische kosten. Deze bestaan uit behandelkosten geneesmiddelen, toedieningskosten geneesmiddelen, kosten dagbehandeling, kosten verpleegdag, kosten poliklinisch bezoek, laboratoriumkosten, kosten additionele farmaceutische zorg en kosten van bijwerkingen;
 - directe niet-medische kosten. Deze bestaan uit transportkosten en andere kosten die de patiënt uitgaat als gevolg van de ziekte en behandeling. De aanvrager stelt dat deze kosten laag zijn in vergelijking met de behandelkosten en zal ze, eventueel, meenemen;
 - indirecte niet-medische kosten. De aanvrager stelt dat bij deze patiënten met gemetastaseerde borstkanker de productiviteitskosten niet relevant zijn omdat niet aan te nemen is dat deze patiënten terugkeren in het arbeidsproces. Deze kosten worden dan ook niet meegenomen.

De aanvrager geeft dus aan dat met name de directe medische kosten zullen worden meegenomen en dat de onderliggende medische consumptiegegevens met name in de AVADO studie⁶ zullen worden verzameld. Het is echter niet geheel duidelijk wanneer en op welke manier deze gegevens aan het eind van de periode van drie jaar zullen worden verzameld.

5.5. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De aanvrager geeft aan dat de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit na drie jaar zal plaatsvinden op basis van een nieuw ontwikkeld model dat afwijkt van de berekening zoals is gebruikt in de doelmatigheidsindicatie (zie paragraaf 4.5).

5.6. Doeltreffende toepassing van bevacizumab in de dagelijkse praktijk

De aanvrager zal de doeltreffende toepassing van bevacizumab in de dagelijkse praktijk bestuderen met behulp van de op te zetten patiëntenregistratie. Daarbij zullen de volgende gegevens worden verzameld:

- patiëntenkarakteristieken zoals leeftijd, lichaamsgewicht en diagnose;
- voorafgaande anthracyclinebehandeling;
- combinatie chemotherapie, dosering en duur bevacizumab behandeling.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat bij de opzet van het uitkomstenonderzoek een aantal punten aandacht behoeven:

- de aanvrager zal de uitkomstenstudie waarbij het gebruik van bevacizumab/paclitaxel voor gemetastaseerd mammacarcinoom in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt gevolgd in meer detail moeten uitwerken;
- de CFH is van oordeel dat de gegevens uit de vier klinische studies niet in alle gevallen bruikbaar zijn omdat de criteria voor patiëntselectie in deze vier studie niet aansluiten bij de criteria voor patiëntselectie in de Nederlandse dagelijkse praktijk zoals zijn benoemd door de aanvrager;
- de CFH is van oordeel dat de bepaling van de utiliteiten bij voorkeur met behulp van de EQ-5D of een andere generieke methode plaatsvindt in plaats met behulp van de omzetting ziektespecifieke kwaliteit van leven gegevens.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat de uitvoerbaarheid van de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar afhankelijk is van de uitvoering van de lopende studies, de opzet van de patiëntenregistratie en het ontwikkelen of vinden van geschikte utiliteitsgegevens.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek voor bevacizumab/paclitaxel uitvoerbaar is mits er voldoende deelname is van ziekenhuizen, behandelde artsen, ziekenhuisapothekers en patiënten.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een viertal randvoorwaarden en knelpunten:

- de bereidheid van ziekenhuisapothekers om mee te werken aan het vullen van de database met bevacizumab gegevens;
- de identificatie van voldoende met paclitaxel monotherapie behandelde patiënten en representativiteit hiervan voor het Nederlandse behandelpatroon;
- het succes van de omzetting van de FACT-B vragenlijst voor het vaststellen van utiliteitswaarden;
- het bepalen van totale gezondheidszorgkosten voor de gezondheidsstadia.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn voor de beschreven studieopzet.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Het onderzoek zoals in de vraagstelling wordt beschreven is gebaseerd op vier studies. Deze studies worden in detail besproken in tabel 1.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat gegevens uit de vier beschreven studies een bijdrage kunnen leveren aan de uiteindelijke berekening van de doelmatigheid na drie jaar. Omdat deze vier studies echter alle klinische studies zijn is het ook noodzakelijk om gegevens uit de dagelijkse praktijk te verzamelen.

Tabel 1: Beschrijving van de vier studies waarvan de gegevens worden gebruikt voor de doelmatigheidsbepaling na drie jaar.

Gegevens	E2100 studie	BOOG ATX studie 2006-06	AVADO (BO17708)	ATHENA (MO19391)
Aantal patiënten	722	312	705	2.000
Aantal NL patiënten	--	312	9	50
Studie initiatie		Mei 2007	Maart 2007	Oktober 2007
Rapportage		2010	Medio 2008	2009
Studie medicatie	Paclitaxel ± bevacizumab	Bevacizumab+paclitaxel vs bevacizumab + paclitaxel + capecitabine	Docetaxel ± bevacizumab	Taxaan + bevacizumab
Populatie	HER 2-neg locally recurrent of MBC	HER 2-neg locally recurrent of MBC	HER 2-neg locally recurrent of MBC	HER 2-neg locally recurrent of MBC of HER 2+ na falen adjuvant trastuzumab
Primair eindpunt	PFS	PFS	PFS, OS	Safety profiel
Secundaire eindpunten	OS, OR, DR	OS, OR, DR	OR, DR, TTF	TTP, OS
Duur van opvolging	24 – 60 maanden	24 – 60 maanden	24 - 36 maanden	12 maanden
Patiënt gegevens tbv uitkomsten onderzoek				
Demografie	✓	✓	✓	✓
Medische geschiedenis	✓	✓	✓	✓
Receptor status (ER/PR, HER), ECOG	✓	✓	✓	✓
Tumor classificatie	✓	✓	✓	✓
Medische consumptie tbv uitkomsten onderzoek				
Aantal giften bevacizumab	✓	✓	✓	✓
Totaal aantal giften chemotherapie	✓	✓	✓	✓
Bijwerkingen/complicaties	✓	✓	✓	✓
Ziekenhuisopnamen en duur	✓	✓	✓	✓
Poliklinische consulten	✓	✓	✓	✓
Laboratorium testen	✓	✓	✓	✓
Patiënt gerapporteerde data tbv uitkomsten onderzoek				
Kwaliteit van Leven (FACT-B)	✓		✓	
Medical resource utilization			✓	

PFS=progression free survival; OS=overall survival; OR=overall response; DR=duration of response; TTF=time to failure; TTP=time to progression

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor bevacizumab/paclitaxel voldoende is uitgewerkt. Volgens de CFH is er nog één punt dat aandacht behoeft bij de uitvoering van het uitkomstenonderzoek:

- de bepaling van de utiliteiten zal bij voorkeur met behulp van de EQ-5D of een andere generieke methode moeten plaatsvinden in plaats met behulp van de omzetting ziektespecifieke kwaliteit van leven gegevens.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. EPAR Avastin, Scientific discussion. EMEA, editor. EMEA/H/C/582/II/08. 22-2-2007. London.
5. Boven E, Honkoop AH, Wilt van der CL, Tinteren van H, Leeuwen van AE. Phase II randomized trial of combination therapy of paclitaxel and bevacizumab versus paclitaxel, capecitabine and bevacizumab as first-line treatment for locally recurrent or metastatic breast cancer patients with HER2/neu negative tumour. BOOG 2006-06, EudraCT 2006-006058-83. 25-5-2007.
6. Bauer A. AVADO, A randomised, double blind, placebo-controlled, multi-centre study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel compared with docetaxel plus placebo, as first line treatment for patients with HER2 negative metastatic and locally recurrent breast cancer. BO17708. 2007.
7. ATHENA Study: A Study of Avastin (Bevacizumab) Plus Taxane-Based Therapy in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. MO19391. 2007.
8. Lamers LM, Uyl-de Groot CA, Buijt I. The Use of Disease-Specific Outcome Measures in Cost-Utility Analysis: The Development of Dutch Societal Preference Weights for the FACT-L Scale. Pharmacoeconomics 2007; 25(7):591-603.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.