

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
11 augustus 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2871536

Datum
3 juni 2010

Ons kenmerk
ZA/2010060850

Behandeld door
W. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 80 57

Onderwerp
GVS beoordeling trastuzumab (Herceptin®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 11 augustus 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot het middel trastuzumab (Herceptin®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlagen zijn toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van trastuzumab (Herceptin®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Achtergrond

Trastuzumab is beschikbaar in flacons bevattende 150 mg gevriesdroogde actieve stof. Met het poeder kan een concentraat voor intraveneuze infusie worden bereid. Trastuzumab wordt, al dan niet in combinatie met chemotherapie eenmaal per week of eenmaal per drie weken toegediend. De behandeling wordt gedurende één jaar voortgezet of zoveel eerder gestaakt als progressie optreedt.

Trastuzumab is geregistreerd voor de volgende indicaties:

Gemetastaseerde borstkanker

Behandeling van patiënten met borstkanker met tumoren die een overexpressie van HER2 vertonen (HER2-positieve patiënten) .

- als monotherapie voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening zijn behandeld met tenminste twee chemotherapieschema's. Voorafgaande therapie moet tenminste een antracyclinederivaat en een taxaan hebben omvat, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandelingen.
- in combinatie met paclitaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie en voor wie een antracyclinederivaat niet geschikt is.
- in combinatie met docetaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie.

- in combinatie met een aromataseremmer voor de behandeling van postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve gemetastaseerde borstkanker die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab.

Vroege borstkanker

Behandeling van patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing).

Trastuzumab is voor de meeste van deze indicaties op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen opgenomen. De fabrikant stelt voor dat onder inachtnaam van de daartoe noodzakelijke voorzorgen wekelijks of driewekelijks toegediend trastuzumab na voorgaande intramurale behandeling in combinatie met chemotherapie (taxaan) ook extramuraal kan worden toegepast.

Uitkomsten CFH beoordeling

Om de plaats van trastuzumab in het GVS te kunnen vaststellen, is beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker zijn geen geneesmiddelen in het GVS opgenomen. Trastuzumab is daardoor niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en dient bij opname in het GVS op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering geplaatst te worden. Hiertoe heeft de CFH de therapeutische waarde, de onderbouwing van de doelmatigheid en de budgettaire consequenties beoordeeld.

De conclusie van de bepaling van de therapeutische waarde was dat bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve HER2+ gemetastaseerde borstkanker trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer werkzamer is dan een aromataseremmer alleen. Bij de andere geregistreerde indicaties is sprake van een grotere effectiviteit op harde eindpunten. Hoewel er geen studies zijn waarbij de effectiviteit en veiligheid van trastuzumab in de extramurale setting zijn onderzocht, is gezien de ernst van de aandoening en het te behalen klinisch voordeel, is de veiligheid van trastuzumab in de extramurale setting acceptabel. Concluderend heeft trastuzumab bij extramurale toepassing een therapeutische meerwaarde voor de geregistreerde indicaties, mits is voldaan aan een aantal strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen. Deze randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen zijn volgens de CFH:

- Aangezien verreweg de meest reacties tijdens de eerste infusie ontstaan, is het noodzakelijk dat de eerste infusie in het ziekenhuis plaatsvindt. Patiënten die sterk reageren op het eerste infuus, hebben waarschijnlijk een groter risico op reacties gedurende de volgende infusies. Het verdient dan ook aanbeveling deze patiënten intramuraal te blijven behandelen totdat is gebleken dat de patiënt de behandeling goed verdraagt.
- Thuisbehandeling is alleen verantwoord indien bij volgende behandelingen geen ernstige reacties meer zijn te verwachten en er voldoende waarborgen zijn dat in het geval van onverwacht optredende ernstige reacties de patiënt tijdig naar het ziekenhuis kan worden gebracht. Het is daarom noodzakelijk dat voor de start van de behandeling een praktijkprotocol is ontwikkeld, waarin duidelijk wordt omschreven welke acties in geval van calamiteiten worden ondernomen. Het is tevens nodig om patiënten te wijzen op de mogelijkheid dat reacties en/of ernstige bijwerkingen ook later kunnen ontstaan en te instrueren om de symptomen (koorts, ed) te herkennen en zo snel mogelijk medische hulp te zoeken.

Opname van trastuzumab in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget en van het zorgbudget. Voor het farmaciebudget bedragen deze meerkosten € 18 miljoen per jaar en voor het zorgbudget tussen € 2.0 en € 6.1 miljoen (uitgaand van 20% extramuraal gebruik). Voor deze raming zijn echter verschillende aannames gedaan omtrent de duur van het gebruik, schema en het extramurale gebruik, welke de uiteindelijke werkelijke kosten kunnen beïnvloeden. Met

name het aantal patiënten dat daadwerkelijk in de thuissituatie behandeld zal gaan worden, blijkt een grote onzekere factor in deze kostenconsequentieraming. Gelet op het CFH advies dat trastuzumab in de thuissituatie kan worden toegepast onder strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen kan verwacht worden dat thuisbehandeling beperkt wordt ingezet.

In de kostenminimalisatieanalyse wordt onderbouwd dat de extramurale behandeling met trastuzumab kostenneutraal is ten opzichte van intramurale behandeling voor vrouwen met HER2-positieve borstkanker. De CFH concludeert dat de doelmatigheid van trastuzumab in extramurale setting ten opzichte van behandeling in intramurale setting voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst als kanttekening dat door het optreden van spillage, gemiddeld 15% bij gebruik van trastuzumab, de kosten van intramurale behandeling lager kunnen zijn in geval van pooling. Het effect van 'pooling' van patiënten in de intramurale setting lijkt gering en daarmee niet van invloed op de uitkomst van de KMA.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies heeft de fabrikant gereageerd. Reactie van de fabrikant is verwerkt in de eindrapportage.

Advies CVZ

Bij patiënten met een mammacarcinoom met sterke HER2-overexpressie (IHC3+), leidt behandeling met trastuzumab tot een sterk verbeterd behandelresultaat. Combinatietherapie is mogelijk met paclitaxel of docetaxel. Voor tweede- of derdelijnsbehandeling met trastuzumab als monotherapie zijn nog geen resultaten uit vergelijkend onderzoek beschikbaar. Trastuzumab heeft in combinatie met chemotherapie bij vrouwen met een HER2-positieve primaire borstkanker die daarvoor chirurgisch zijn behandeld een therapeutische meerwaarde. Onder strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen kan men thuisbehandeling met trastuzumab overwegen. Om die redenen adviseert het CVZ u om trastuzumab aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en trastuzumab (Herceptin®) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Voordat u een besluit neemt over de plaatsing van trastuzumab in het GVS, verdient het volgens de CFH aanbeveling om in overleg met de beroepsgroep een protocol op te stellen voor thuisbehandeling en een implementatieplan van dat protocol overeen te komen. Om deze reden stuur ik een afschrift van deze brief aan de NVMO.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/11

trastuzumab (Herceptin®), extramuraal gebruik

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 april 2010

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2010003512
<i>Afdeling</i>	Zorg Advies
<i>Auteur</i>	Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 8892

Inhoud:

1. Inleiding	1
2. Nieuwe chemische verbinding.....	2
2.a. trastuzumab (Herceptin®)	2
2.a.1. Voorstel fabrikant	2
2.a.2. Beoordeling opname in het GVS.....	3
2.a.3. Beoordeling therapeutische waarde	3
2.a.4. Beoordeling onderbouwing doelmatigheid.....	5
2.a.5. Beoordeling budgetimpact	5
2.a.6. Literatuur	6
3. Conclusie	6

1. Inleiding

In de brief van 11 augustus 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over trastuzumab (Herceptin®) voor opname in het GVS. Het betreft specifiek een beoordeling van trastuzumab voor toepassing in de thuissituatie.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. trastuzumab (Herceptin®)

Samenstelling

Trastuzumab (150 mg) flacon met concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Geregistreerde indicatie

Gemetastaseerde borstkanker

Behandeling van patiënten met borstkanker met tumoren die een overexpressie van HER2 vertonen.

– als monotherapie voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening zijn behandeld met tenminste twee chemotherapieschema's. Voorafgaande therapie moet tenminste een antracyclinederivaat en een taxaan hebben omvat, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandelingen. Ook moeten hormoonreceptor positieve patiënten niet (meer) reageren op hormoontherapie, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze therapie.

– in combinatie met paclitaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie en voor wie een antracyclinederivaat niet geschikt is.

– in combinatie met docetaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie.

–in combinatie met een aromataseremmer voor de behandeling van postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve gemetastaseerde borstkanker die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab.

Vroege borstkanker

Behandeling van patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing).

2.a.1. Voorstel fabrikant

In combinatie met een taxaan of een aromataseremmer,

of als monotherapie heeft trastuzumab een therapeutische meerwaarde bij vrouwen met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker. Onder inachtneming van de daartoe noodzakelijke voorzorgen kan wekelijks of driewekelijks toegediend trastuzumab na voorgaande intramurale behandeling in combinatie met chemotherapie (taxaan) ook extramuraal worden toegepast.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, is het nodig om eerst te beoordelen of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de behandeling van HER2-positieve borstkanker zijn geen geneesmiddelen in het GVS opgenomen. Trastuzumab is daardoor niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en dient bij opname in het GVS op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering geplaatst te worden. Hiertoe heeft de CFH de therapeutische waarde, de onderbouwing van de doelmatigheid en de budgettaire consequenties beoordeeld.

2.a.3. Beoordeling therapeutische waarde

Therapeutische waarde

Met uitzondering van de nieuw geregistreerde indicatie van trastuzumab bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve gemetastaseerde borstkanker, zijn sinds de vorige beoordelingen door de CFH beperkte nieuwe gegevens beschikbaar gekomen.

Bij vroege borstkanker resulteert adjuvante behandeling met trastuzumab in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving ten opzichte van de standaardbehandeling. Bij patiënten met HER2+ gemetastaseerde borstkanker is de combinatie van trastuzumab met paclitaxel of docetaxel substantieel effectiever dan alleen een taxaan. Bij postmenopauzale patiënten met HER2+ gemetastaseerde borstkanker die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab is de combinatie anastrozol/trastuzumab werkzaamere dan anastrozol alleen. Er zijn sterke aanwijzingen dat ook de effectiviteit van de combinatiebehandeling beter is, maar hiervoor is bevestiging nodig in nader onderzoek. De toevoeging van trastuzumab aan anastrozol gaf geen

verandering in het veiligheidsprofiel te zien in vergelijking met eerdere onderzoeken bij de gemetastaseerde populatie.

Infusiegerelateerde bijwerkingen, zoals koorts, (hoofd-) pijn, rillingen en misselijkheid, en het ontstaan van een veelal omkeerbare cardiomyopathie, zijn de meest kenmerkende bijwerkingen van trastuzumab. Bij de meeste patiënten zijn infusiegerelateerde bijwerkingen niet ernstig van aard, beperkt tot de eerste toediening en goed behandelbaar. Ernstige bijwerkingen bij volgende infusies zijn echter niet uitgesloten. Ernstige reacties, die in enkele gevallen fataal zijn gebleken, ontstaan met name bij patiënten met door de aandoening of comorbiditeit veroorzaakte ademhalingsproblemen in rust. De behandeling is toepasbaar bij een linkerventrikel-ejectiefractie boven 55%. Een uitzondering vormen sommige patiënten met ademhalingsproblemen en/of een cardiovasculaire aandoening. Voorafgaand aan en tijdens de behandeling is een regelmatige controle van de hartfunctie noodzakelijk.

Bij extramurale monotherapie dient tenminste de eerste behandeling intramuraal plaats te vinden. De extramurale combinatiebehandeling mag men pas starten na beëindiging van de chemotherapie. Thuisbehandeling is alleen verantwoord indien bij volgende behandelingen geen ernstige reacties meer zijn te verwachten en eventuele onverwacht optredende ernstige reacties afdoende behandelbaar zijn.

Diverse, recent gepubliceerde 'off label'-toepassingen van trastuzumab komen in dit rapport niet aan de orde omdat ze niet voor extramurale vergoeding in aanmerking komen. Dat geldt ook voor onderzoeken waarin trastuzumab is vergeleken in combinatie met niet-geregistreerde doseringschema's van docetaxel of paclitaxel.

Voor nadere details ten aanzien van de beoordeling van de therapeutische waarde: zie het Farmacotherapeutisch rapport van trastuzumab (Herceptin®).

Conclusie therapeutische waarde:

Bij HER2+ gemetastaseerde borstkanker is trastuzumab

werkzamer dan de standaardtherapie. Bij de andere geregistreerde indicaties is sprake van een grotere effectiviteit op harde eindpunten. Gezien de ernst van de aandoening en het te behalen klinisch voordeel, is de veiligheid van trastuzumab acceptabel. Concluderend heeft trastuzumab bij extramurale toepassing een therapeutische meerwaarde voor de geregistreerde indicaties, mits is voldaan aan een aantal strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen zijn getroffen.

***Onderbouwing
doelmatigheid***

2.a.4. Beoordeling onderbouwing doelmatigheid

De fabrikant claimt dat extramurale behandeling met trastuzumab kostenneutraal is ten opzichte van intramurale behandeling voor vrouwen met HER2-positieve borstkanker.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van trastuzumab in extramurale setting ten opzichte van behandeling in intramurale setting voldoende is onderbouwd. De resultaten van gevoeligheidsanalyses waarin de variabelen 1) drie wekelijkse dosering in plaats wekelijkse dosering en 2) infusieduur worden onderzocht laten consistent een kostenneutrale uitkomst zien. De CFH plaatst als kanttekening dat door het optreden van spillage, gemiddeld 15% bij gebruik van trastuzumab, de kosten van intramurale behandeling lager kunnen zijn igv pooling. Het effect van 'pooling' van patiënten in de intramurale setting is gering en daarmee niet van invloed op de uitkomst van de KMA. De fabrikant maakt aannemelijk dat de gehanteerde NZa tarieven voor de verrichtingen die ten grondslag liggen aan het DBC tarief betrouwbare kostprijzen betreffen voor deze KMA.

Budgetimpact

2.a.5. Beoordeling budgetimpact

Opname van trastuzumab in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget en van het zorgbudget. Voor het farmaciebudget bedragen deze meerkosten € 18 miljoen per jaar en voor het zorgbudget tussen € 2.0 en € 6.1 miljoen (uitgaand van 20% extramuraal gebruik). Voor deze raming zijn echter verschillende aannames gedaan

omtrent de duur van het gebruik, schema en het extramurale gebruik, welke de uiteindelijke werkelijke kosten kunnen beïnvloeden. Met name het aantal patiënten wat daadwerkelijk in de thuissituatie behandeld zal gaan worden blijkt een grote onzekere factor in deze kostenconsequentieraming. Gelet op het CFH advies dat trastuzumab in de thuissituatie kan worden toegepast onder strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen⁷ kan verwacht worden dat thuisbehandeling beperkt wordt ingezet.

2.a.6. Literatuur

Farmacotherapeutisch rapporten trastuzumab (Herceptin®) 2005, 2007 en 2010.

3. Conclusie

Trastuzumab is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, zodat plaatsing op bijlage 1A niet mogelijk is. Bij extramurale toepassing heeft trastuzumab een therapeutische meerwaarde voor de geregistreerde indicaties, mits is voldaan aan een aantal strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen.

Farmacotherapeutisch rapport extramurale toepassing trastuzumab (Herceptin®) bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker

1. Samenvatting

5

Trastuzumab is als monotherapie en in combinatie met chemotherapie werkzaam en effectief in behandeling tegen verschillende vormen van borstkanker. Het is sinds 2005 opgenomen op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. De fabrikant heeft nu verzocht om het mogelijk te maken om patiënten ook eventueel thuis met trastuzumab te behandelen. Om vergoeding van deze thuisbehandeling mogelijk te maken is een aanvullende beoordeling voor het GVS noodzakelijk. In deze beoordeling zal worden beschreven in hoeverre er nieuwe gegevens zijn over de effectiviteit van trastuzumab in de verschillende stadia van borstkanker ten opzichte van de eerdere CFH beoordelingen. Daarnaast zal de extramurale behandeling met trastuzumab worden vergeleken met de intramurale behandeling waarbij de nadruk zal liggen op de risico's van extramurale behandeling ten opzichte van de intramurale behandeling.

15

Met uitzondering van de nieuw geregistreerde indicatie van trastuzumab bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve gemetastaseerde borstkanker, zijn sinds de vorige beoordelingen door de CFH in beperkte mate nieuwe gegevens beschikbaar gekomen.

20

Bij vroege borstkanker resulteert adjuvante behandeling met trastuzumab in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving ten opzichte van de standaardbehandeling. Bij patiënten met HER2+ gemetastaseerde borstkanker is de combinatie van trastuzumab met paclitaxel of docetaxel substantieel effectiever dan alleen een taxaan. Bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2+ gemetastaseerde borstkanker die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab is de combinatie anastrozol/trastuzumab werkzamer dan anastrozol alleen. Er zijn sterke aanwijzingen dat ook de effectiviteit van de combinatiebehandeling beter is, maar hiervoor is bevestiging nodig in nader onderzoek. De toevoeging van trastuzumab aan anastrozol gaf geen verandering in het veiligheidsprofiel te zien in vergelijking met eerdere onderzoeken bij de gemetastaseerde ziekte.

25

30

Infusiegerelateerde bijwerkingen, zoals koorts, (hoofd-) pijn, rillingen en misselijkheid, en het ontstaan van een veelal omkeerbare cardiomyopathie, zijn de meest kenmerkende bijwerkingen van trastuzumab. Bij de meeste patiënten zijn infusiegerelateerde bijwerkingen niet ernstig van aard, beperkt tot de eerste toediening en goed behandelbaar. Ernstige bijwerkingen bij volgende infusies zijn echter niet uitgesloten. Ernstige reacties, die in enkele gevallen fataal zijn gebleken, ontstaan met name bij patiënten met door de aandoening of comorbiditeit veroorzaakte ademhalingsproblemen in rust. De behandeling is toepasbaar bij een linkerventrikel-ejectiefractie boven 55%. Een uitzondering vormen sommige patiënten met ademhalingsproblemen en/of een cardiovasculaire aandoening. Voorafgaand aan en tijdens de behandeling is een regelmatige controle van de hartfunctie noodzakelijk.

35

40

Bij extramurale monotherapie dient tenminste de eerste behandeling intramuraal plaats te vinden. De extramurale combinatiebehandeling mag men pas starten na beëindiging van de chemotherapie. Thuisbehandeling is alleen verantwoord indien bij volgende behandelingen geen ernstige reacties meer zijn te verwachten en eventuele onverwacht optredende ernstige reacties afdoende behandelbaar zijn.

45

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve HER2+ gemetastaseerde borstkanker is trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer werkzamer dan een aromataseremmer alleen. Bij de andere geregistreerde indicaties is sprake van een grotere effectiviteit op harde eindpunten. Hoewel er geen studies zijn waarbij de effectiviteit en veiligheid van trastuzumab in de extramurale setting zijn onderzocht, is gezien de ernst van de aandoening en het te behalen klinisch voordeel, is de veiligheid van trastuzumab in de extramurale setting acceptabel. Concluderend heeft trastuzumab bij extramurale toepassing een therapeutische meerwaarde voor de geregistreerde indicaties, mits is voldaan aan een aantal strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen.

55

60

2. Inleiding

Geneesmiddel	Trastuzumab.
Samenstelling	Trastuzumab 150 mg, flacon met concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.
Geregistreerde indicatie	<p>Gemetastaseerde borstkanker Behandeling van patiënten met borstkanker met tumoren die een overexpressie van HER2 vertonen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - als monotherapie voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening zijn behandeld met tenminste twee chemotherapieschema's. Voorafgaande therapie moet tenminste een antracyclinederivaat en een taxaan hebben omvat, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandelingen (2000*). - in combinatie met paclitaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie en voor wie een antracyclinederivaat niet geschikt is (2000*). - in combinatie met docetaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde aandoening niet zijn behandeld met chemotherapie (2004*). - in combinatie met een aromataseremmer voor de behandeling van postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve gemetastaseerde borstkanker die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab (2007*). <p>Vroege borstkanker Behandeling van patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing) (2006*).</p>
Dosering	<ul style="list-style-type: none"> - gemetastaseerde borstkanker: initiële dosis: 4 mg/kg. Na één en volgende weken: 2 mg/kg. De behandeling wordt voortgezet tot progressie optreedt. - adjuvante behandeling van borstkanker: initiële dosis: 8 mg/kg. Na drie weken en verder driewekelijks: 6 mg/kg. De behandeling wordt gedurende één jaar voortgezet of zoveel eerder gestaakt als progressie optreedt. Alternatief: initiële dosis 4 mg/kg, gevolgd door 2 mg/kg wekelijks gedurende één jaar (het begin van de behandeling kan samenvallen met de behandeling met paclitaxel als vervolg op vier cycli doxorubicine/cyclofosfamide).
Werkingsmechanisme	Trastuzumab is een recombinant-DNA gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen de humane epidermale groeifactorreceptor-2 (HER2). Binding van trastuzumab aan HER2 belemmert de ontwikkeling van de tumor.
Bijzonderheden	<p>Trastuzumab is opgenomen in de lijst van middelen behorende bij de NZa Beleidsregel 'Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen'.</p> <p>Diverse, recent gepubliceerde 'off label'-toepassingen van trastuzumab komen in dit rapport niet aan de orde omdat ze niet voor extramurale vergoeding in aanmerking komen. Dat geldt ook</p>

	voor onderzoeken waarin trastuzumab is vergeleken in combinatie met niet-geregistreerde doseringschema's van docetaxel of paclitaxel.
--	---

* jaar van registratie.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

5

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

10 Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Jaarlijks stelt men bij meer dan 13.000 patiënten borstkanker vast en overlijden meer dan 3.300 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte. Vooral door het toenemen van de gemiddelde leeftijd neemt de incidentie van borstkanker al jaren langzaam toe^{1,2}

15 Ongeveer 20% van de tumoren vertoont een overexpressie van de epidermale groeifactorreceptor-2 (HER2 of ErbB2). De aanwezigheid van HER2 is gecorreleerd met een slechte prognose^{1,3}. Men tracht de invloed van HER2-gemedieerde processen op de ontwikkeling van de aandoening al in een zo vroeg mogelijk stadium te elimineren of te verminderen.

20 De voorliggende beoordeling betreft het extramuraal gebruik van trastuzumab. De CFH heeft trastuzumab al eerder beoordeeld, namelijk in het kader van de toelating tot de beleidsregel 'Dure geneesmiddelen'. In 2005 heeft de CFH voor trastuzumab bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker ten opzichte van een taxaan of best mogelijke ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde vastgesteld.⁴ In 2007 heeft de CFH voor trastuzumab in combinatie met chemotherapie bij HER2-positieve primaire borstkanker die chirurgisch is behandeld eveneens een therapeutische meerwaarde vastgesteld.⁵

30 In 2007 vond de registratie plaats van de toepassing van trastuzumab in combinatie met een aromataseremmer bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve HER2+ borstkanker die voor hun gemetastaseerde aandoening niet eerder met trastuzumab zijn behandeld. Deze indicatie heeft de CFH tot nu toe niet beoordeeld. In dit rapport komen alle geregistreerde indicaties van trastuzumab aan de orde, te beginnen met vroege borstkanker en vervolgens gemetastaseerde borstkanker. Binnen de gemetastaseerde borstkanker maken wij onderscheid in de reeds beoordeelde indicaties en de nieuw te beoordelen postmenopauzale

35 indicatie. In dit rapport is alleen het onderzoek besproken dat nog niet beschikbaar was ten tijde van de eerste beoordeling door de CFH.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

40

Vroege borstkanker

De vergelijkende behandeling bestaat uit postoperatief toegepaste chemotherapie, namelijk doxorubicine of epirubicine/cyclofosfamide, al dan niet gevolgd door paclitaxel.

45 Gemetastaseerde borstkanker

Bij de behandeling van lokaal gevorderde en gemetastaseerde HER2+ borstkanker is trastuzumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met alleen chemotherapie.

Gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale patiënten

50 Voor de toepassing bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve HER2+ borstkanker is trastuzumab in combinatie met anastrozol vergeleken met alleen anastrozol.

Tevens zal met betrekking tot de risico's en de veiligheid een vergelijking worden gemaakt tussen extra- en intramuraal gebruik van trastuzumab.

55

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie is gebruik gemaakt van het EPAR⁶ en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in 'peer reviewed' tijdschriften. Ten behoeve van de beoordeling is op 1 februari

2009 in Med-line, Embase en de Cochrane Library gezocht op nog niet in het dossier opgenomen literatuur.

Vroege borstkanker

5 Zoektermen (alleen of in combinaties): trastuzumab, anthracycline, doxorubicine, epirubicine, docetaxel, paclitaxel, early breast cancer, EBC, brain metastases, cardiotoxicity, adverse events. Dit leverde enkele aanvullende referenties op.⁷⁻⁹

Gemetastaseerde borstkanker

10 Zoektermen (alleen of in combinaties): trastuzumab, anastrozol, anthracycline, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, paclitaxel, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, lapatinib, metastatic breast cancer, MBC, brain metastases, cardiotoxicity, adverse events. Dit leverde één aanvullende referentie op.¹⁰

15 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van trastuzumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

20 De werkzaamheid van antineoplastische middelen bij de behandeling van solide tumoren beoordeelt men doorgaans aan de hand van de RECIST-criteria: complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD), en progressie van de ziekte (PD). Het responspercentage ('overall response rate') is de som van het percentage complete en de partiële respons [CR+PR].¹¹ De tijd tot progressie, de progressievrije overleving en de ziektevrije overleving gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De algehele overleving is hiervoor de definitieve maat.¹²

Vroege borstkanker

30 De adjuvante behandeling bij patiënten bij wie de primaire HER2+ borstkanker operatief is verwijderd, is van trastuzumab onderzocht in vier fase III onderzoeken. In alle onderzoeken was de mediane ziektevrije overleving de primaire onderzoeksparameter. Een beschrijving van deze onderzoeken is te vinden in het in 2007 gepubliceerde Farmacotherapeutisch rapport over adjuvant toegepast trastuzumab⁵.

35 Na de in 2007 uitgevoerde beoordeling zijn de resultaten van de tweejarige vervolgdur van het HERA-onderzoek beschikbaar gekomen (zie tabel 1).¹³ Van andere onderzoeken (BCIRG 006, NCCTG N9831 en NSABP B-31) zijn alleen 'abstracts' beschikbaar, zodat deze niet in de beoordeling zijn betrokken.

40 Tabel 1. Uitkomsten HERA-onderzoek

Onderzoek	Aantal patiënten (ITT)	Mediane vervolgdur (jr)	Terugkeer van de ziekte of overlijden ('any cause')			Sterfte ('all cause')		
			T+C (%)	C (%)	HR (95% BI)	T+C (%)	C (%)	HR (95% BI)
HERA ¹³	3.401	2	218 (12,8)	321 (18,9)	0,64 (0,54-0,76)	59 (3,5)	90 (5,3)	0,66 (0,47-0,91)

BI: betrouwbaarheidsinterval; C: chemotherapie; HR: 'hazard ratio'; T: trastuzumab; ITT: intention to treat.

45 In het HERA-onderzoek was drie jaar na randomisatie het berekende percentage ziektevrije overleving bij patiënten met trastuzumab 80,6% en bij de controlegroep 74,3%, een verschil van 6,3% ($p < 0.0001$). De algehele overleving na drie jaar volgens een Kaplan-Meier-schatting verschilde met 2,7% niet significant tussen beide groepen: 92,4% en 89,7%. In de met trastuzumab behandelde groep waren er minder patiënten met metastasen dan in de controlegroep (9 vs. 14%; HR: 0,60; 95% BI: 0,49-0,73); berekende verschil na drie jaar: 6,3% (85,7 vs. 79,4%; $P < 0,0001$).

50 **Conclusie werkzaamheid en effectiviteit vroege borstkanker:** In 2007 oordeelde de CFH al dat trastuzumab een grotere werkzaamheid heeft dan de standaardbehandeling aangezien er sprake was van een halvering van het risico op terugkeer van de borstkanker. Ook leek destijds de effectiviteit in termen van algehele overleving klinisch relevant te verbeteren, maar ontbraken nog gegevens met betrekking tot de langere termijn. De gegevens van het HERA-onderzoek met een mediane vervolgdur van twee jaar bevestigen de betere werkzaamheid van een eenjarige

behandeling met trastuzumab. Verder tonen ze aan dat deze behandeling resulteert in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving ten opzichte van de standaardbehandeling.

Gemetastaseerde borstkanker

Monotherapie

Op basis van de resultaten van twee open fase II onderzoeken is trastuzumab aanvankelijk geregistreerd als monotherapie. Het betrof de behandeling van gemetastaseerde HER2+ borstkanker bij patiënten met een in het algemeen slechte prognose die eerder waren behandeld met een antracycline-bevattende chemotherapie.^{14,15} De beschrijving van deze onderzoeken is te vinden in het in 2005 gepubliceerde Farmacotherapeutisch rapport over trastuzumab.⁴ Sindsdien zijn er weinig nieuwe gegevens beschikbaar gekomen. Baselga et al¹⁶ onderzochten bij gemetastaseerde HER2+ borstkanker de werkzaamheid van driewekelijkse trastuzumab monotherapie. Gegevens over de algehele overleving zijn hierin niet verzameld. Het met trastuzumab behaalde responspercentage en de mediane tijd tot progressie waren vergelijkbaar met die in de onderzoeken met wekelijkse trastuzumab monotherapie. Deze driewekelijkse toediening van trastuzumab is overigens niet geregistreerd.

Combinatie met taxanen

In 2005 heeft de CFH een beoordeling uitgevoerd van de therapeutische waarde van trastuzumab in combinatie met een taxaan bij gemetastaseerde borstkanker. Dat gebeurde op basis van de gepubliceerde fase-II onderzoeken en één gepubliceerd fase-III onderzoek. Wel besproken, maar vanwege de ongepubliceerde status niet in de conclusie meegenomen zijn toen de resultaten van het fase-II onderzoek M77001. Dit onderzoek van Marty et al¹⁷ is inmiddels wel gepubliceerd en komt hierna aan de orde. Dit geldt niet voor het gerandomiseerde fase III onderzoek van Robert et al¹⁰ aangezien dit een niet-geregistreerde indicatie betrof. Hierin is bij patiënten met HER2+ gemetastaseerde borstkanker (IHC 2+ of 3+) gedurende 48 maanden de effectiviteit en veiligheid van trastuzumab/paclitaxel/carboplatine vergeleken met die van trastuzumab/paclitaxel.¹⁰

Marty et al¹⁷ vergeleken in een gerandomiseerd fase II onderzoek de effectiviteit van trastuzumab/docetaxel met die van docetaxel (100 mg/m², 6 cycli van 3 weken). Zie: tabel 2.

Tabel 2. Gerandomiseerd fase II onderzoek trastuzumab (4 mg/kg + 2 mg/kg/week) in combinatie met docetaxel of alleen docetaxel driewekelijks (75 - 100 mg/m²)

Onderzoek	Trastuzumab /chemotherapie	Aantal patiënten (ITT)	Responspercentage (CR+PR) (% [95% BI])	Mediane tijd tot progressie (maanden)	Mediane duur algehele overleving (maanden)	Algehele overleving (%)
Marty et al. 2005 ¹⁷	Trastuzumab (wekelijks) + docetaxel	92	61	11,7	31,2	NB
	Docetaxel	94	34	6,1	22,7	NB

BI: betrouwbaarheidsinterval; CR + PR: complete en partiële respons; ITT: intention to treat. NB: niet bekend

Het betrof niet eerder voor gemetastaseerde HER2+ borstkanker behandelde patiënten. Een voorafgaande adjuvante behandeling met een antracycline was toegestaan. De combinatie docetaxel/trastuzumab bleek aanmerkelijk werkzamer dan alleen docetaxel met een totale respons van 61% vs. 34% (p=0,0002) en een mediane duur van de respons van 11,7 vs. 5,7 maanden (p<0,009). De mediane tijd tot progressie bij docetaxel/trastuzumab was langer dan bij docetaxel (11,7 vs. 6,1 maanden; p=0,0001). Hetzelfde gold voor de mediane algehele overlevingsduur: 31,2 vs. 22,7 maanden (p=0,0325).

Conclusie werkzaamheid en effectiviteit bij gemetastaseerde borstkanker:

Voor trastuzumab monotherapie zijn geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen. De resultaten van de nieuw gepubliceerde onderzoeken met trastuzumab in combinatie met docetaxel geven evenmin aanleiding om het oordeel met betrekking tot de effectiviteit te herzien. De combinatie van trastuzumab met een taxaan (docetaxel, paclitaxel) is bij patiënten met HER2+ gemetastaseerde borstkanker substantieel effectiever dan alleen een taxaan.

Gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen

In 2008 is trastuzumab in combinatie met anastrozol geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van HER2+ en hormoonreceptor-positieve postmenopauzale patiënten met

gemetastaseerde borstkanker. Dit gebeurde op basis van de resultaten van een gerandomiseerd, open fase III onderzoek (BO16216/TANDEM). De resultaten hiervan zijn niet gepubliceerd in een 'peer reviewed' tijdschrift, maar wel uitgebreid beschreven in het beoordelingsrapport van de EMEA en dus meegenomen in deze beoordeling.⁶

In het TANDEM-onderzoek is trastuzumab (4 mg/kg oplaaddosis, daarna wekelijks 2 mg/kg) in combinatie met anastrozol (1 mg/dag) bij 207 postmenopauzale vrouwen met een goede algehele conditie gedurende twee jaar vergeleken met anastrozol alleen. Bij onvoldoende respons op alleen anastrozol was een overstap naar de combinatie-arm toegestaan. Het primaire eindpunt, namelijk de mediane progressievrije overleving, was 2,4 maanden in de anastrozol-arm en 4,8 maanden in de combinatie-arm ($p=0,0016$). Er was geen voordeel met betrekking tot het belangrijkste secundaire eindpunt, namelijk de algehele overleving (38,5% vs. 43,7%, $p=0,325$). Dat gold wel voor enkele andere secundaire uitkomstmaten, namelijk de algehele respons (6,8% vs. 20,3% $p=0,018$), het percentage patiënten met klinisch voordeel¹ (27,9% vs. 42,7%, $p=0,026$) en de tijd tot progressie. Het gold niet voor de overige secundaire eindpunten, namelijk de duur en de tijd tot respons. Hoewel het secundaire eindpunt van algehele overleving niet statistisch significant verschillend was, beschouwde de CHMP de resultaten van het onderzoek als klinisch relevant. Tussentijds stapten relatief veel patiënten met onvoldoende respons over op de combinatie trastuzumab/anastrozol. Daarom zal het werkelijke effect van trastuzumab op de algehele overleving in de praktijk groter zijn. Een post hoc analyse bevestigde dit. Hieruit kwam namelijk naar voren dat de patiënten in de combinatie-arm vanaf het begin (28,5 maanden) of na overstappen (25,1 maanden) een langere overleving hadden dan degenen met alleen anastrozol (17,2 maanden).

Conclusie werkzaamheid en effectiviteit gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen:

Bij postmenopauzale patiënten met HER2+ en hormoonreceptor-positieve, gemetastaseerde borstkanker die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab is de combinatie anastrozol/trastuzumab werkzaamere dan alleen anastrozol. Er zijn sterke aanwijzingen dat ook de effectiviteit van de combinatiebehandeling beter is, maar hiervoor is bevestiging nodig in nader onderzoek.

4.b Bijwerkingen

Aangezien dit rapport betrekking heeft op de extramurale toepassing van trastuzumab, komen eerst de bijwerkingen aan de orde die specifiek van invloed kunnen zijn op de therapeutische waarde in de thuissituatie. Dit beperkt zich tot die bijwerkingen waarbij de locatie van toediening relevant is voor de patiënt. Daarna volgt een bespreking van de veiligheidsgegevens in de nieuw gepubliceerde onderzoeken.

De EMEA meldt dat tijdens de eerste infusie met trastuzumab gewoonlijk rillingen en/of koorts optreden.⁶ Andere symptomen kunnen zijn misselijkheid, hypertensie, braken, pijn, rigor, hoofdpijn, hoesten, duizeligheid, uitslag en asthenie. Ze zijn gewoonlijk licht tot matig ernstig van aard en nemen vaak af bij volgende infusies. De symptomen zijn behandelbaar met een analgeticum/antipyreticum en een antihistaminicum.⁶

Ook ernstige bijwerkingen kunnen voorkomen, waaronder infusiereacties, overgevoeligheid, allergieachtige reacties en pulmonale gebeurtenissen. Deze ernstige reacties waren meestal gerelateerd aan de eerste infusie met trastuzumab en traden in het algemeen op tijdens of onmiddellijk na de infusie. Bij sommige patiënten namen de symptomen toe in ernst en leidden ze tot verdere pulmonale complicaties. Eveneens gemeld zijn een aanvankelijke verbetering, gevolgd door een klinische verslechtering, alsmede vertraagde reacties met een snelle klinische verslechtering. Fatale gebeurtenissen vonden plaats binnen enkele uren tot één week na de infusie. In zeer zeldzame gevallen traden bij patiënten meer dan zes uur na het begin van de trastuzumab-infusie de eerste infusiesymptomen of pulmonale symptomen op. Het is nodig om patiënten te waarschuwen voor het mogelijke late optreden van deze reacties en te instrueren om in dat geval contact op te nemen met hun arts.

Ernstige, niet vaak gemelde bijwerkingen zijn dyspnoe, hypotensie, piepende ademhaling,

¹ Gedefinieerd als het percentage patiënten met complete of gedeeltelijke respons of met stabiele ziekte meer dan zes maanden.

hypertensie, bronchospasmen, supraventriculaire tachyarritmie, verminderde zuurstofverzadiging, anafylaxie, ademnood, urticaria en angio-oedeem. De meeste van deze gebeurtenissen treden op tijdens of binnen 2,5 uur na het begin van de eerste infusie. Mocht een infusiereactie optreden, dan dient men de infusie met trastuzumab te staken en de patiënt te vervolgen totdat alle waargenomen symptomen zijn verdwenen. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen, waarna het mogelijk was om de behandeling voort te zetten. Ernstige reacties zijn met succes behandeld met een ondersteunende therapie, waaronder zuurstof, beta-agonisten en corticosteroiden. In zeldzame gevallen ziet men bij deze reacties een klinisch beloop met een fatale uitkomst. Patiënten die in rust last hebben van dyspnoe vanwege complicaties door voortgeschreden maligniteit en bijkomende aandoeningen, hebben mogelijk een verhoogd risico op een fatale infusiereactie. Daarom mag men deze patiënten niet behandelen met trastuzumab.

Ernstige pulmonale gebeurtenissen zijn zelden gemeld bij het gebruik van trastuzumab. Deze zeldzame gebeurtenissen zijn in enkele gevallen fataal geweest. Bovendien zijn zeldzame gevallen van pulmonale infiltraten, 'acute respiratory distress syndrome', pneumonie, pneumonitis, pleurale effusie, ademnood, acuut pulmonaal oedeem en ademhalingsinsufficiëntie gemeld. Deze gebeurtenissen kunnen voorkomen als onderdeel van een aan de infusie gerelateerde reactie of vertraagd ontstaan. In het bijzonder dient men te letten op het ontstaan van pneumonitis, voornamelijk bij patiënten die tevens taxanen gebruiken.

4.b.1. Cardiale bijwerkingen

Een kenmerkende bijwerking van trastuzumab is de vermindering van de hartfunctie als gevolg van cardiomyopathie.^{4,5} Bij sommige patiënten kan dit overgaan in congestief hartfalen. De belangrijkste risicofactor hiervoor is de niet altijd van tevoren te bepalen schade aan het myocard die eerder tijdens een antracycline-behandeling is ontstaan.^{6,10} Na de eerste klinische onderzoeken is een grotere alertheid hierop ontstaan, waardoor in latere onderzoeken de incidentie van ernstig congestief hartfalen sterk is gedaald.¹⁸ Dit was het gevolg van het niet overschrijden van de maximale cumulatieve doseringen voor antracyclines en het niet meer gelijktijdig met trastuzumab [met trastuzumab? NB. ja] toedienen van een antracycline. Ook droegen hieraan bij regelmatige controles van de hartfunctie, het instellen van een drempelwaarde ($\geq 55\%$) voor de linkerventriek-ejectiefraction en het benoemen van adequate stopcriteria bij het optreden van sterke dalingen daarvan. In het onderzoek van Marty et al (2005) is bij ongeveer 2% van de patiënten met trastuzumab symptomatisch hartfalen vastgesteld.¹⁷

4.b.2. Hersenmetastasen

Tijdens een behandeling met trastuzumab wordt in patiënten een toename van de incidentie van patiënten met hersenmetastasen geobserveerd.^{19,20} Een causale relatie tussen de trastuzumab behandeling en de toegenomen incidentie ligt niet voor de hand. De oorzaak is multifactorieel en mogelijk gerelateerd aan de langere levensduur als gevolg van de behandeling en de slechte penetratie van dit antilichaam in het centrale zenuwstelsel. In vergelijking met HER2-negatieve patiënten hebben HER2 positieve patiënten met hersenmetastasen een gunstige prognose. Hersenmetastasen behandelt men gericht met neurochirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie.¹

4.b.3. Gegevens over bijwerkingen uit nieuwe onderzoeken

Vroege borstkanker

In 2007 concludeerde de CFH ten aanzien van de veiligheid van trastuzumab bij vroege borstkanker dat er een niet onaanzienlijk risico op cardiale bijwerkingen bestaat. Bij 10-20% van de patiënten veroorzaakt trastuzumab een meestal asymptomatische, maar mogelijk langdurige vermindering van de hartfunctie. Bij sommige patiënten (1-3%) kan die overgaan in congestief hartfalen. Behalve screening vooraf en het bewaken van de hartfunctie tijdens de opeenvolgende behandelingen met doxorubicine en trastuzumab, is voortgezette controle van de hartfunctie na afloop van de behandeling noodzakelijk.

Ten opzichte van de vorige beoordeling zijn voor vroege borstkanker alleen de vervolgresultaten van het HERA-onderzoek beschikbaar gekomen. Hierin staakte 10,1% van de met trastuzumab behandelde patiënten voortijdig de behandeling, voornamelijk vanwege bijwerkingen (6,8%). In vergelijking met de resultaten na één jaar (8,5%, waarvan 5,5% vanwege bijwerkingen) betekent dit een beperkte toename. Dit duidt er op dat op een laat moment in de behandeling bijwerkingen die leiden tot het staken van de therapie beperkt optreden.

Gemetastaseerde borstkanker

Monotherapie

Er zijn sinds de vorige beoordeling door de CFH geen nieuwe gegevens met betrekking tot de veiligheid van trastuzumab monotherapie gepubliceerd.

Combinatie met taxanen

Sinds de vorige beoordeling door de CFH zijn de resultaten van één relevant onderzoek gepubliceerd. In dit onderzoek van Marty et al leidde de combinatie trastuzumab/docetaxel tot meer bijwerkingen dan alleen docetaxel.¹⁷ Dit gold zowel voor de lichte als meer ernstige bijwerkingen (graad 3: 67% vs. 55%; graad 4: 34% vs. 23%). Met trastuzumab/docetaxel traden twee ernstige infusiegerelateerde reacties op, waarvan er één gerelateerd was aan trastuzumab. Met trastuzumab/docetaxel staakten minder patiënten (n=9) de therapie vanwege bijwerkingen dan met alleen docetaxel (n=20), hoewel er sprake was van een hogere frequentie en van ernstigere bijwerkingen. De verklaring voor deze enigszins paradoxale uitkomst zijn waarschijnlijk de betere behandelresultaten van de combinatiebehandeling en de motivatie die hiervan direct en indirect via de arts uitgaat om de behandeling voort te zetten. De resultaten van dit onderzoek lijken concluderend te wijzen op een lichte verergering van de bijwerkingen van docetaxel door gelijktijdige behandeling met trastuzumab.

Gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen

In het onderzoek naar de toevoeging van trastuzumab aan anastrozol was er geen sprake van een verandering in het veiligheidsprofiel in vergelijking met eerdere onderzoeken in de gemetastaseerde populatie. Ten opzichte van alleen anastrozol ontstond er bij combinatie van anastrozol met trastuzumab een toename in de incidentie van ernstige bijwerkingen (23% vs. 6%) en graad 3/4-bijwerkingen (25% vs. 15%).⁶

Conclusie: infusiegerelateerde bijwerkingen, zoals koorts, (hoofd-) pijn, rillingen en misselijkheid, en het ontstaan van een veelal tenminste ten dele reversibele cardiomyopathie, zijn de meest kenmerkende bijwerkingen van trastuzumab. Bij de meeste patiënten zijn infusiegerelateerde bijwerkingen niet ernstig van aard, beperkt tot de eerste toediening en goed behandelbaar. Ernstige bijwerkingen bij volgende infusies zijn echter niet uitgesloten. Ernstige reacties, die in enkele gevallen fataal zijn gebleken, ontstaan met name bij patiënten met door de aandoening of comorbiditeit veroorzaakte ademhalingsproblemen in rust. Verder treden bij de gelijktijdige toepassing van trastuzumab en een taxaan de door deze middelen veroorzaakte bijwerkingen meer op de voorgrond. Cardiomyopathie treedt vooral op bij eerder met een antracycline behandelde patiënten, bij ouderen en bij degenen met cardiovasculaire comorbiditeit. Door de behandeling met trastuzumab alleen te starten bij patiënten met een voldoende hartfunctie en een regelmatige controle tijdens de behandeling, kan men het ontstaan van symptomatisch congestief hartfalen grotendeels voorkómen. De behandeling met trastuzumab is, mede door de langere overleving, geassocieerd met een toename van de incidentie van hersenmetastasen. In vergelijking met HER2-negatieve patiënten is de prognose echter gunstig.

4.c Kwaliteit van leven

Er zijn geen nieuwe gegevens gepubliceerd over de kwaliteit van leven.

4.d Ervaring

Sinds 1999 zijn wereldwijd meer dan 450.000 patiënten met trastuzumab behandeld. Met het gebruik van trastuzumab is inmiddels ruime ervaring opgedaan.

4.d Toepasbaarheid

Trastuzumab mag men toepassen bij patiënten die als gevolg van de voortgeschreden ziekte last hebben van ernstige benauwdheid in rust of bij wie aanvullende toediening van zuurstof nodig is.⁶ Voorafgaand aan de behandeling is het nodig om van iedere patiënt de hartfunctie te controleren en een schatting te maken van het risico dat tijdens de behandeling een daling van de hartfunctie kan ontstaan. Tijdens de behandeling is tevens een regelmatige controle van de hartfunctie nodig. Bij patiënten die eerder met een antracycline zijn behandeld, is het risico op het ontstaan van cardiale bijwerkingen verhoogd. Het risico is het hoogst bij gelijktijdig gebruik van een antracycline, zodat deze combinatie niet is toegestaan.

Bij sommige patiënten, in het bijzonder met een ademhalingsstoornis of benauwdheid in rust, kunnen ook late, levensbedreigende infusie-, overgevoeligheds- of allergieachtige reacties optreden. Binnen een tijdsbestek van enkele uren tot één week kunnen die symptomen verergeren

en pulmonale complicaties ontstaan. Het is nodig om patiënten op dat risico te wijzen en te instrueren om de symptomen te herkennen en zo snel mogelijk medische hulp te zoeken.⁶ Hoewel formele onderzoeksgegevens ontbreken, lijkt het mogelijk om patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie zonder dosisaanpassing te behandelen.⁶

5 Bij zwangerschap dient men het gebruik zo mogelijk te vermijden. Tot een periode van zes maanden na het staken van de behandeling, geldt dit ook voor het geven van borstvoeding.⁶

10 Met het extramuraal gebruik van parenteraal toegediende geneesmiddelen is inmiddels aanzienlijke ervaring opgedaan. De voor het gebruik in de thuissituatie noodzakelijke infrastructuur en behandelprotocollen zijn in beginsel beschikbaar.

15 Conclusie: mits bij aanvang van de behandeling de linkerventrieklejectiefractie boven 55% ligt, is behandeling mogelijk, met uitzondering van sommige patiënten met ademhalingsproblemen en/of een cardiovasculaire aandoening. Voorafgaand aan en tijdens de behandeling is een regelmatige controle van de hartfunctie noodzakelijk.

4.e *Gebruiksgemak*

20 De toediening vindt plaats als intraveneus infuus gedurende ongeveer 90 minuten wekelijks of driewekelijks. Door de vereiste observatieperiode van tenminste twee uur na de toediening duurt de thuisbehandeling enige uren.

5. Overige overwegingen

25 5.a. *Kosten*

Per behandeling is voor de meeste patiënten één flacon van 150 mg trastuzumab voldoende. Inclusief de oplaaddosis bedragen de kosten van de één jaar durende adjuvante behandeling per patiënt $53 \times 673,06 = 35.672$ euro (apothekinkoopprijs excl. B.T.W.).²¹ In de kostenconsequentieraming worden de kosten ten laste van het farmaciebudget en zorgbudget in meer detail uitgewerkt

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van trastuzumab

35 6.a. *Claim van de fabrikant*

In combinatie met een taxaan of een aromataseremmer, of als monotherapie heeft trastuzumab een therapeutische meerwaarde bij vrouwen met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker. Onder inachtnaam van de daartoe noodzakelijke voorzorgen kan wekelijks of driewekelijks toegediend trastuzumab na voorgaande intramuraal behandeling in combinatie met chemotherapie ook extramuraal worden toegepast.

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

Trastuzumab dient men met grote voorzichtigheid in de thuissituatie toe te passen. Bij de behandeling kunnen namelijk ernstige infusiegerelateerde en/of allergische reacties ontstaan. Meestal vinden deze reacties plaats bij de eerste toediening, maar soms treden op een later tijdstip nog ernstige reacties op. Aangezien verreweg de meest reacties tijdens de eerste infusie ontstaan, is het noodzakelijk dat de eerste infusie in het ziekenhuis plaatsvindt. Patiënten die sterk reageren op het eerste infuus, hebben waarschijnlijk een groter risico op reacties gedurende de volgende infusies. Het verdient dan ook aanbeveling deze patiënten intramuraal te blijven behandelen totdat is gebleken dat de patiënt de behandeling goed verdraagt.

55 Ondanks deze voorzorgen is het risico op nadelige gevolgen van ernstige bijwerkingen bij toediening in de thuissituatie groter dan in een poliklinische setting. De incidentie van deze bijwerkingen is echter laag en met afdoende instructies weegt dit kleine risico niet op tegen het voordeel in gebruiksgemak dat patiënten kunnen ondervinden van de thuisbehandeling.

Trastuzumab heeft dan ook alleen een therapeutische meerwaarde bij extramuraal gebruik mits de eerste behandeling intramuraal plaatsvindt (monotherapie) en bij het starten van de thuisbehandeling na beëindiging van de chemotherapie (combinatiebehandeling).

60 Thuisbehandeling is alleen verantwoord indien bij volgende behandelingen geen ernstige reacties

meer zijn te verwachten en er voldoende waarborgingen zijn dat in het geval van onverwacht optredende ernstige reacties de patiënt tijdig naar het ziekenhuis kan worden gebracht. Het is daarom noodzakelijk dat voor de start van de behandeling een praktijkprotocol is ontwikkeld, waarin duidelijk wordt omschreven welke acties in geval van calamiteiten worden ondernomen. Het is tevens nodig om patiënten te wijzen op de mogelijkheid dat reacties en/of ernstige bijwerkingen ook later kunnen ontstaan en te instrueren om de symptomen (koorts, ed) te herkennen en zo snel mogelijk medische hulp te zoeken.

7. CFH-advies

Bij patiënten met een mammacarcinoom met sterke HER2-overexpressie (IHC3+), leidt behandeling met trastuzumab tot een sterk verbeterd behandelresultaat. Combinatietherapie is mogelijk met paclitaxel of docetaxel. Voor tweede- of derdelijnsbehandeling met trastuzumab als monotherapie zijn nog geen resultaten uit vergelijkend onderzoek beschikbaar. Trastuzumab heeft in combinatie met chemotherapie bij vrouwen met een HER2-positieve primaire borstkanker die daarvoor chirurgisch zijn behandeld een therapeutische meerwaarde. Onder strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen kan men thuisbehandeling met trastuzumab overwegen.

8. Literatuur

1. NABON/CBO/VIKC richtlijn. Behandeling van het mammacarcinoom, Utrecht 2008 (www.cbo.nl of www.ikc.nl).
2. Databank VIKC, www.ikcnet.nl, november 2008.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005; 351:1451-1467.
4. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin®). 7 februari 2005
5. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport adjuvant gebruikt trastuzumab (Herceptin®). 1 december 2007
6. EPAR trastuzumab (Herceptin®) rev. 11 [19-12-2008]. EMEA, London (www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm [human medicines]).
7. Untch M, Gelber RD, Jackisch C et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008; 19:1090-1096.
8. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclofosfamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1231-1238.
9. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007; 23:3525-3533 (correspondence [Ewer & Tan-Chiu]/reply [authors] in *JCO* 2007; 23:5532-5534).
10. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2786-2792.
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 (CHMP/EWP/205/95 Rev. 3 --14-12-2005) + appendices including the Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration. EMEA, London, 2008 (www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm).
13. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29-36.
14. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized antiHER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-2648.
15. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy et al. Efficacy and safety of trastuzumab as single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:719-726.
16. Baselga J, Carbonell X, Casteneda-Soto N-J et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005; 23:2162-2171.
17. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265-4274.
18. Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 4): iv15-iv18.
19. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1648-1655.
20. Eichler AF, Kuter I, Ryan P et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer* 2008; 112: 2359-2367.
21. Z-Index, Den Haag, november 2009.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 april 2010.

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

Farmaco-economisch rapport trastuzumab (Herceptin®) bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker

1. Samenvatting

5 De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel trastuzumab (Herceptin®) bij de adjuvante therapie van vroege (operatief verwijderbare) HER2-positieve borstkanker en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

10

***Vergelijkende
behandeling***

In het dossier wordt intramurale behandeling met trastuzumab vergeleken met extramurale behandeling met trastuzumab.

Effecten

De effecten van de behandelingen worden gelijk verondersteld en zijn niet meegenomen in de analyse.

Kosten

Uitsluitend de direct medische kosten worden in de analyse meegenomen.

Doelmatigheid

In de KMA worden de totale en incrementele kosten van behandeling gerapporteerd voor een individuele patiënt aangezien er geen verschil in complicaties en compliance worden verwacht. De totale kosten van trastuzumab behandeling bij vroege HER2-positieve borstkanker in de intramurale setting bedragen € 44.073 en in de extramurale setting € 43.609. Voor behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker bedragen de totale kosten respectievelijk €36.809 en €36.432.

Eindconclusie

De fabrikant claimt dat extramurale behandeling met trastuzumab kostenneutraal is ten opzichte van intramurale behandeling voor vrouwen met HER2-positieve borstkanker.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van trastuzumab in de extramurale setting ten opzichte van behandeling in de intramurale setting voldoende is onderbouwd. De resultaten van gevoeligheidsanalyses waarin de variabelen 1) drie wekelijkse dosering in plaats wekelijkse dosering en 2) infusieduur worden onderzocht laten consistent een kostenneutrale uitkomst zien. De CFH plaatst als kanttekening dat door het optreden van spillage, gemiddeld 15% bij gebruik van trastuzumab, de kosten van intramurale behandeling lager kunnen zijn in geval van 'pooling'. Het effect van 'pooling' van patiënten in de intramurale setting is gering en daarmee niet van invloed op de uitkomst van de KMA. De fabrikant maakt aannemelijk dat de gehanteerde NZa tarieven voor de verrichtingen die ten grondslag liggen aan het DBC tarief betrouwbare kostprijzen betreffen voor deze KMA.

15

2. Inleiding

Trastuzumab is geregistreerd voor de behandeling van vrouwen met HER2-positieve vroege borstkanker en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. Ziekenhuizen ontvangen additionele financiering voor trastuzumab vanuit de NZa beleidsregel “Dure intramurale geneesmiddelen” bij gemetastaseerde en niet-gemetastaseerde HER2 positieve borstkanker. Vergoeding wordt thans aangevraagd voor de extramurale toepassing van trastuzumab bij de adjuvante behandeling van vroege HER2-positieve borstkanker en als behandeling bij gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.

Uitgangspunt voor deze vergoedingsaanvraag is de vergelijking van de extramurale setting met de intramurale setting, waarbij de effectiviteit gelijk verondersteld kan worden (zie ook het farmacotherapeutisch rapport). Op basis van deze gelijke effectiviteit heeft de fabrikant een kosten minimalisatie analyse uitgevoerd waarin de kosten van intramurale behandeling met trastuzumab vergeleken worden met de kosten van extramurale behandeling met trastuzumab. Hierbij gaat de fabrikant uit van de periode dat patiënten monotherapie trastuzumab ontvangen, dus na beëindiging van eventuele chemotherapie. Patiënten met vroege borstkanker ontvangen in de praktijk één jaar aanvullende behandeling met trastuzumab. De gemiddelde behandelduur voor gemetastaseerde patiënten ligt rond de 40 weken. In de doorrekeningen worden 5 behandelingen intramuraal gegeven gevolgd door 43 thuisbehandelingen bij vroege borstkanker en 35 thuisbehandelingen bij gemetastaseerde borstkanker.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. Voor de behandeling vormt trastuzumab (toegediend in intramurale setting) de standaardbehandeling. In de economische analyse dient de extramurale toepassing van trastuzumab vergeleken te worden met de intramurale toediening van trastuzumab. In het dossier wordt behandeling met trastuzumab vergeleken met behandeling zonder trastuzumab (de observatie groep uit de HERA studie).

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling door de fabrikant.

3.b. Studiepopulatie

De kostenminimalisatie analyse is uitgevoerd op individueel patiëntniveau waarbij de totale behandelkosten voor één patiënt die wordt behandeld in een intramurale setting worden vergeleken met de kosten van een extramurale setting. Uitgangspunt is dat er geen verschillen in farmacologische bijwerkingen, compliance of achterstanden in het toedieningschema zijn op basis van een publicatie van Beijer et al¹. Wel wordt rekening gehouden met fouten met infuuspompen in de thuissituatie: dit punt wordt als kostenverhoging meegenomen.

Conclusie: De CFH kan zich in dit specifieke geval vinden in de gekozen benadering van een kostenanalyse op individueel patiëntniveau (vanwege het ontbreken van verschillen in bijwerkingen en compliance).

3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen² 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. De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief.

3.d. Analyse periode

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 analyseperiode betreft een volledige behandelperiode met trastuzumab.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

3.e Modellerings

N.v.t.

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteits analyse en/of een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke effectiviteit kan een kosten minimalisatie analyse (KMA) worden uitgevoerd⁸. De fabrikant heeft een kosten minimalisatie analyse uitgevoerd waarin de kosten van intramurale behandeling met trastuzumab vergeleken worden met de kosten van extramurale behandeling met trastuzumab.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

4.b. Effectparameters

N.v.t.

4.c. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden. De fabrikant heeft alleen de directe medische kosten in de analyse meegenomen. De fabrikant gaat uit van de periode dat patiënten monotherapie trastuzumab ontvangen, dus na beëindiging van eventuele chemotherapie. De kosten van chemotherapie zijn derhalve buiten beschouwing gelaten. Patiënten met vroege borstkanker ontvangen in de praktijk één jaar aanvullende behandeling met trastuzumab. De gemiddelde behandelduur voor gemetastaseerde patiënten ligt rond de 40 weken. In de doorrekeningen worden 5 behandelingen intramuraal gegeven gevolgd door 43 thuisbehandelingen bij vroege borstkanker en 35 thuisbehandelingen bij gemetastaseerde borstkanker.

Voor het berekenen van de kosten zijn de volgende kostensoorten in de analyse meegenomen: kosten van medicatie; toedieningskosten, thuisverplegingskosten, transportkosten, ziekenhuisverblijf, ambulancevervoer.

Trastuzumab: De door de fabrikant vastgestelde apotheekinkoopprijs (AIP) voor trastuzumab bedraagt € 673,06 per flacon (Z-index).

Toedieningskosten: de toedieningskosten voor de intramurale setting is gebaseerd op het NZa-tarief voor infusies (polikliniek/dagopname) van € 231 per infusie. In de eerste 5 weken zijn deze kosten gelijk voor zowel de intramurale als de extramurale setting op basis van de schatting dat de eerste vijf behandelingen altijd in het ziekenhuis plaatsvinden.

Thuisverplegingskosten: Het NZa tarief voor medisch specialistische verpleging van €72,57 per uur wordt gehanteerd. Voor de tijdsduur is uitgegaan van 30 minuten voorbereiding, 30 minuten toediening en 2 uur observatie conform het thuisbehandelprotocol.

Bij infusiegerelateerde bijwerkingen mag het infuus bij toekomstige toedieningen niet in 30 minuten worden toegediend maar in 90 minuten totdat de dosering goed wordt verdragen. Een variatie in de toedieningsduur wordt in de gevoeligheidsanalyse meegenomen.

- 5 Transportkosten: in de intramurale setting worden hiermee de reiskosten van en naar het ziekenhuis en parkeerkosten bedoeld. In de extramurale setting betreffen deze kosten de reiskosten van de verpleegkundige. De kosten bedragen € 3,91 per bezoek op basis van de Handleiding kostenonderzoek.
- 10 Ziekenhuisverblijf: uitgegaan is van het tarief voor dagverpleging van € 245 per dag. In de eerste 5 weken is voor zowel de intramurale als extramurale setting uitgegaan van 2 opnames voor eventueel noodzakelijke observatie. Voor de extramurale setting is aangenomen dat in 1% van de gevallen ziekenhuisopname nodig is.
- 15 Ambulancevervoer: Voor de kans op optreden van een calamiteit in de thuissetting is ambulancevervoer opgenomen. Het tarief van € 1091 voor spoedinzet ambulance is verrekend naar de kans dat dit op zal treden.

20 Spillage: Spillage is bij dosering op lichaamsgewicht onvermijdbaar. Het uitgangspunt voor de flacon was een gemiddeld gewicht van 75 kg. De fabrikant stelt dat het door de veelheid aan variabelen onmogelijk is een goede inschatting te maken van de spillage. Uit een recent onderzoek uitgevoerd door SIRA Consulting⁴, uitgevoerd in opdracht van de NZa, komt naar voren dat gemiddeld 15% spillage optreedt bij gebruik van trastuzumab de daarmee gepaard gaande kosten zijn aanzienlijk. Deze kosten van spillage kunnen gereduceerd worden in de

25 intramurale setting door 'pooling' van patiënten. Aangezien dit rapport⁴ onvoldoende bewijs bevat dat 'pooling' algemeen gebruikelijk is in ziekenhuizen, lijkt het effect van 'pooling' van patiënten in de intramurale setting gering en daarmee niet van invloed op de uitkomst van de KMA.

30 **4.d. Methode modellering** N.v.t.

4.e. Gevoeligheidsanalyse

- 1) Driewekelijkse dosering in plaats van wekelijkse dosering.
- 35 In KMA voor de driewekelijkse doseringen worden voor vroege borstkanker 12 thuisbehandelingen gegeven (dosering 6mg/kg ipv 2 mg/kg) en voor gemetastaseerde borstkanker 8 thuisbehandelingen (dosering 6mg/kg ipv 2 mg/kg), de overige uitgangspunten zijn hetzelfde.
- 2) Variatie van de toedieningsduur van 90 minuten bij infusiegerelateerde bijwerkingen.
- 40 Voor de intramurale setting is de infusieduur niet van invloed op de kosten, er is een tarief per infusie. Voor de extramurale setting is in de base-case geen variatie in infusieduur meegenomen. In het algemeen treden de infusiegerelateerde bijwerkingen op bij het eerste of tweede infuus. Uit de resultaten van een veiligheidsanalyse bleek dat 95,5% van de anafylactische reacties bij het eerste infuus optrad. In de doorrekening wordt conservatief
- 45 uitgegaan van 5 intramurale infusies, de kans op infusiegerelateerde bijwerkingen is klein. In een scenarioanalyse wordt uitgegaan van 4,5% kans op anafylactische reacties na de 5^e infusie.

50 De fabrikant heeft voor de KMA NZa tarieven op verrichtingen niveau gebruikt, hetgeen de meest recente en betrouwbare kostenbron betreft; deze tarieven zijn per verrichting declarabel en geven de kosten ten laste van het zorgbudget weer – notabene de totale DBC tarieven zijn niet gebruikt. De fabrikant stelt dat gebruik van de geïndexeerde kostprijzen uit de Kostenhandleiding van 2004 een minder betrouwbare schatting geeft en heeft deze doorrekening achterwege gelaten.

55 Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gehanteerde kostencategorieën en de gekozen variabelen die nader zijn onderzocht in de gevoeligheidsanalysen.

5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten weergegeven zoals deze door de fabrikant zijn gerapporteerd.

5.a. Effecten

Nvt

5.b. Kosten en incrementele kosten

Behandeling met trastuzumab in de extramurale setting resulteert in nagenoeg gelijke totale kosten ten opzichte van behandeling in de intramurale setting. In onderstaande tabel zijn de kosten gepresenteerd voor vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.

Resultaat KMA			
	Trastuzumab intramuraal	Trastuzumab extramuraal	Verschil
Vroege borstkanker			
Totale kosten per patiënt	44.072	€ 43.609	€ 465
Gemetastaseerde borstkanker			
Totale kosten per patiënt	€ 36.809	€ 36.432	€ 377

5.c. Gevoeligheidsanalyse

Ad 1) De totale kosten van trastuzumab behandeling bij vroege HER2-positieve borstkanker in de intramurale setting bedragen € 38.809 en in de extramurale setting € 38.682. Voor behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker bedragen de totale kosten respectievelijk €29.793 en €29.709.

De totale kosten van een driewekelijks schema zijn lager dan de wekelijkse toedieningen. Ook bij dit schema is het resultaat van de KMA kostenneutraal, waarbij de kosten voor thuisbehandeling iets gunstiger lijken.

Ad 2) In een scenarioanalyse wordt uitgegaan van 4,5% kans op anafylactische reacties na de 5^e infusie hetgeen resulteert in een extramurale kostenimpact van € 1404,23 per patiënt. De fabrikant geeft aan dat dit een overschatting van de werkelijke kosten zal zijn.

Uitgangspunt van deze KMA is de gelijke effectiviteit tussen de intramurale- en extramurale setting. De doorrekeningen laten zien dat voor patiënten die in aanmerking komen voor thuisbehandeling met trastuzumab er geen meerkosten ten opzichte van intramurale behandeling zijn. Vanuit kosten oogpunt verdient het driewekelijkse schema de voorkeur boven een wekelijkse dosering. Een uitgangspunt voor behandeling is dat thuisbehandeling veilig is en dat wordt voldaan aan strikte randvoorwaarden en voorzorgsmaatregelen (zie ook het farmacotherapeutisch rapport).

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat extramurale behandeling met trastuzumab kostenneutraal is ten opzichte van intramurale behandeling voor vrouwen met HER2-positieve borstkanker.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van trastuzumab in de extramurale setting ten opzichte van behandeling in de intramurale setting voldoende is onderbouwd. De resultaten van gevoeligheidsanalyses waarin de variabelen 1) drie wekelijkse dosering in plaats wekelijkse dosering en 2) infusieduur worden onderzocht laten consistent een kostenneutrale uitkomst zien. De CFH plaatst als kanttekening dat door het optreden van spillage, gemiddeld 15% bij gebruik van trastuzumab, de kosten van intramurale behandeling lager kunnen zijn in geval van 'pooling'. Het effect van 'pooling' van patiënten in de intramurale setting lijkt gering en daarmee niet van invloed op de uitkomst van de

KMA. De fabrikant maakt aannemelijk dat de gehanteerde NZa tarieven voor de verrichtingen die ten grondslag liggen aan het DBC tarief betrouwbare kostprijzen betreffen voor deze KMA

5

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 april 2010.

10 7. Literatuur

1. Beijer S, Wijckmans NEG, van Rossum E. et al. Treatment adherence and patients' acceptance of home infusions with adenosine 5'-triphosphate (ATP) in palliative home care. Support Care Cancer 2008; 16: 1419-1424
2. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, Amstelveen, CVZ, 25 maart 1999.
3. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek (geactualiseerde versie 2004) Rotterdam: iMTA; 2004
- 15 4. Bekostiging van spillage bij dure- en weesgeneesmiddelen. Conceptrapportage SIRA Consulting, 2 februari 2010.