

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

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

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

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

Inspraak

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

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

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

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

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

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

Overwegingen van de commissie:

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

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

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

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

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

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

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

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

Advies

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