



WAR CG notulen trastuzumab-emtansine (Kadcyla®)

trastuzumab-emtansine (Kadcyla®), eerste bespreking

22 juni 2020

FT-rapport

De beoordelaar vat het rapport samen. Het betreft de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker die invasieve restziekte hebben in de borst- en/of lymfeklieren na een op taxaan gebaseerde en HER2-gerichte neoadjuvante behandeling. Een fase 3-studie liet een klinisch relevante verlenging van de ziektevrije overleving zien ten opzichte van de standaardbehandeling. Of dit ook leidt tot een klinisch relevante verlenging van de algemene overleving is nog onzeker. De kwaliteit van leven tijdens de behandeling was lager vanwege de toxiciteit en er waren veel stakers. Het Zorginstituut concludeert dat de toename in ongunstige effecten in verhouding staat tot de toename van de gunstige effecten. De algemene overleving wordt opnieuw beoordeeld op basis van de mature overlevingsgegevens die de fabrikant in 2024 aan de EMA aanlevert.

De vragen aan de commissie betreffen het aantal cycli, de open-label studie en de eindconclusie.

Bevindingen van de referenten

De referenten zijn het eens met de conclusie dat het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het bijwerkingenprofiel is majeur, maar heeft medicijn heeft meerwaarde voor deze patiëntengroep.

- De paragraaf follow-up op pagina 24/37 wekt de suggestie dat het wel goed zal komen. Hier zou moeten staan dat er met een mediane overleving van drie jaar geen schadelijke effecten op langere termijn kunnen worden vastgesteld.
- De referenten kunnen zich vinden in de wijze waarop is afgewaardeerd voor de open-label studie in de GRADE tabel.
- Op pagina 12/37 moet worden aangegeven dat groep 3 is geïncludeerd in de trial.
- De tabel Bijwerkingen op pagina 25/37 lijkt op het eerste gezicht aan te tonen dat combinatietherapie juist minder bijwerkingen heeft.
- Hoe wordt er op dit moment in Nederland aangekeken tegen neoadjuvante combinatietherapie met trastuzumab en pertuzumab?
- De belangrijkste doelstelling van adjuvante behandeling is niet het verminderd laten terugkeren van recidief, adjuvante behandeling is gericht op curatie.
- Het aantal cycli is bij beide behandelingen strikt veertien postoperatief, dus de groepen zijn vergelijkbaar in de opzet van de studie. Er is op dit moment geen incentive om de cycli trastuzumab neoadjuvant te veranderen bij adjuvante behandeling met trastuzumab-emtansine.
- De studie was open-label, maar de toxiciteit is zo groot dat is de ervaren gebruiker in een dubbelblinde studie het middel wel zou hebben herkend.

- De referenten onderschrijven de conclusie dat trastuzumab-
emtansine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
Daarbij wordt opgemerkt dat de behandeling met trastuzumab en
pertuzumab in het neoadjuvante traject eigenlijk standaard is.
- Voor sommige eindpunten is in de GRADE tabel afgewaardeerd voor
risico op bias vanwege het open-label studiedesign. De beoordelaar
geeft aan dat de meer objectieve medische redenen voor het staken
van de behandeling (zoals trombocytopenie en verhoogde
leverenzymen) niet beïnvloed kunnen zijn door het open-label
studiedesign. Om deze reden is er verschillend afgewaardeerd voor
risico op bias per uitkomstmaat. De commissie wijst erop dat het
GRADE criterium inconsistentie niet van toepassing is, omdat er maar
één studie is.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020029926

BIA en FE-rapport

De meerkosten voor deze indicatie worden geraamd op € 16,4 miljoen in het derde jaar, uitgaande van volledige marktpenetratie in dat jaar. De kosteneffectiviteitsanalyse is vooralsnog van onvoldoende kwaliteit. Er bestaat onduidelijkheid over de ziektelast en de specifieke gezondheidstoestand 'niet-gemetastaseerd recidief'. Ook is de invasieve ziektevrije overleving op de lange termijn onzeker.

Aan de commissie wordt gevraagd of zij het eens is met deze discussiepunten en met de conclusie.

Bevindingen van de referenten

De referenten vinden het zeker geen slecht dossier en menen dat de meeste punten reparabel zijn.

- In de BIA wordt uitgegaan van 100% marktpenetratie in het derde jaar. Dat is in 2023, dus nog vóór de overall-survivalanalyse moet worden aangeleverd bij de EMA. Hoe zeker is die 100% dan?
- In de conclusie (pagina 17/19) staat een bedrag van € 19,4 miljoen, terwijl het € 22 miljoen moet zijn.
- De ziektelastberekening moet inderdaad beter.
- In de KATHERINE-studie zijn ook patiënten met een T4-indicatie meegenomen. Is dat de reden dat maar 75-80% van de studiepopulatie is meegenomen (pagina 23/50)? Dit wordt niet goed uitgelegd. De beoordelaar ontvangt deze opmerking graag op schrift.
- De referenten vinden het geen probleem dat het model maar 51 jaar doorloopt. Na 51 jaar is vrijwel alles verdisconteerd, dus zal het niet leiden tot een grote verandering.
- Men is inderdaad niet helder over de tunnelstate met niet-gemetastaseerd recidief. Het is onduidelijk hoe de drie behandel mogelijkheden worden verdeeld over de populatie. Ook is het vreemd dat het telkens precies wordt afgekapt op een jaar en altijd een remissie-einde heeft. Dit zal de fabrikant moeten toelichten.
- Op pagina 35, regel 6, staat 20.000 in plaats van 50.000.
- De fabrikant heeft wel erg mager gevalideerd: er is maar één expert geraadpleegd.
- Duizend simulaties is aan de lage kant.
- De lijst met afkortingen is nog niet compleet.
- Het is wel heel toevallig dat in de scenarioanalyse de

extrapolatieanalyse is meegenomen die leidt tot extreem lage kosten. De suggestie wordt gedaan om de basecase te laten wijzigen in een exponentiele extrapolatie.

- In de BIA wordt het patiëntenaantal beïnvloed door het percentage dat neoadjuvant behandeld wordt: 10% in T1, 80% in T2 en 90% in T3. Als die percentages gaan schuiven, zal ook het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze behandeling toenemen. De suggestie wordt gedaan om te informeren of de beroepsgroep verwacht dat die percentages in de toekomst zo blijven.
- Een marktpenetratie van 100% is erg hoog bij deze toxiciteit.
- Beide postoperatieve armen zijn 14 cycli, ongeacht aan wat daar voor behandeling aan vooraf is gegaan. Ze zijn dus even lang. In de BIA zijn ze echter niet even lang.
- In de FE zitten er verschillen in de behandeling bij gemetastaseerde borstkanker bij de verschillende armen (pagina 26/50 tabel 11), zonder duidelijke reden. Er lijkt ook sprake te zijn van een timing-effect, want de behandeling van gemetastaseerde ziekte wordt naar adjuvante behandeling geschoven. Dit verklaart waarom de kosteneffectiviteit zo gunstig is.

De referenten zijn het eens met de aanvullende vragen, maar vinden het duidelijk dat het kosteneffectief gaat zijn.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020029926

trastuzumab-emtansine (Kadcyla®), tweede bespreking

27 juli 2020

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020029926

FT-rapport

De beoordelaar licht het dossier toe. Na de eerste bespreking in de vorige vergadering zijn de conceptrapporten uitgestuurd naar de betrokkenen, die het eens waren met de eindconclusie dat trastuzumab-emtansine (Kadcyla®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De registratiehouder heeft enkele tekstuele fouten opgemerkt en deze zijn gedeeltelijk doorgevoerd in het FT-rapport. De vraag die voorligt is of de WAR zich kan vinden in het aangepaste FT-rapport, de antwoordbrieven en de eindconclusie dat trastuzumab-emtansine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bevindingen van de referenten

- Pagina 16 (van 38). Onder tabel 1 PICO wordt gesproken over een wenselijke follow-up duur van 10 jaar gezien de 10-jaarsoverleving van stadium I-III borstkanker met de huidige standaardbehandeling. De vraag is wat de prognose is voor de geselecteerde groep (HER2-positieve borstkanker). Gemeld wordt dat gezien de overlevingsgegevens van de placebogroep, rekening houdend met de follow-up duur van 3 jaar, deze redelijk overeen lijken te komen met de getallen genoemd in het rapport.
- Pagina 24 (van 38). In de tweede alinea wordt gesproken over een positieve trend. Voorgesteld wordt om in deze alinea niet te spreken van een positieve trend, maar de tekst te herformuleren en uitsluitend de update in de EPAR te benoemen. Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend om te kunnen spreken van een positieve trend.
- Er is gesproken over ingaande en uitgaande correspondentie met andere partijen (waaronder de beroepsgroepen) en deze correspondentie is niet terug te vinden in de onderliggende stukken. Toegelicht wordt dat van de NVMO een reactie is ontvangen op de enkele inhoudelijke vragen van het Zorginstituut. Uit deze correspondentie zijn geen belangrijke punten te melden.

BIA en FE-rapport

De beoordelaar meldt dat alleen de registratiehouder inhoudelijk gereageerd heeft op deze rapporten.

- BIA. De meerkosten worden geraamd op € 16,4 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. De beroepsgroep kan zich vinden in de marktpenetratie en het percentage patiënten dat adjuvant is behandeld in de verschillende ziektestadia. Hierin zijn geen aanpassingen. Tekstuele opmerkingen zijn verwerkt en deze opmerkingen hebben geen invloed op de berekeningen.
- FE-rapport. De conclusie is dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit is. De gevraagde analyses en onderbouwingen zijn door de fabrikant toegevoegd aan het dossier. Dit heeft niet geleid tot aanpassingen in de base-case, de referentiewaarde is wel aangepast naar € 20.000 per QALY. De conclusie is dat de discussiepunten voldoende verwerkt zijn. De ICER bedraagt € 196 per QALY ten opzichte van trastuzumab en bij een referentiewaarde van € 20.000 is trastuzumab kosteneffectief.

Bevindingen van de referenten

- De fabrikant heeft de drie grootste discussiepunten adequaat beantwoord. Het dossier kan nu op voldoende methodologische kwaliteit worden beoordeeld. Alle opmerkingen zijn door de beoordelaar goed verwerkt.
De vraag is welke van de twee extrapolaties als de base-case beschouwd moet worden. In het rapport zou aangegeven kunnen worden dat de ICER, afhankelijk van de extrapolatie, € 196 of € 4.200 bedraagt. In beide gevallen is er grote zekerheid dat het middel kosteneffectief is bij een referentiewaarde van € 20.000.

De beoordelaar past het rapport aan.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020029926