



WAR CG notulen tucatinib (Tukysa ®)

tucatinib (Tukysa ®), eerste bespreking

30 augustus 2021

FT rapport

Tucatinib is onderzocht in de gerandomiseerde HER2CLIMB studie en vergeleken met placebo, in beide behandelarmen als toevoeging aan een voor Nederland gangbare derdelijns-behandeling met trastuzumab en capecitabine. De studiepopulatie bestond ongeveer voor de helft uit patiënten met hersenmetastasen. Dit betrof 17% van de populatie die ook actieve hersenmetastasen had (progressief na lokale behandeling).

Op basis van deze studie concludeert ZIN dat er sprake is van een klinisch relevant effect op de progressievrije overleving waarbij de absolute toename enigszins bescheiden is met 2,6 maanden. Dit effect was consistent voor patiënten met of zonder hersenmetastasen.

In een vooraf geplande, ook door de EMA geconstateerde, mature interim analyse is bij een mediane follow-up van 14 maanden een klinisch relevante toename van 4,5 maand in algehele overleving te zien. De finale resultaten worden begin 2023 verwacht.

De toevoeging van tucatinib gaat gepaard met meer ongunstige effecten. Desondanks constateert ZIN dat dit acceptabel is gezien de gunstige effecten en het aantal stakers in beide behandelarmen laag is. De kwaliteit van levensgegevens is voor 50% van de studiepopulatie gemeten. Er zijn geen aanwijzingen voor een negatief effect op de kwaliteit van leven.

Onzekerheid van deze beoordeling is dat de EMA vermeldt dat lapatinib en capecitabine mogelijk een betere behandeloptie had kunnen zijn binnen de groep met (actieve) hersenmetastasen vanwege een mogelijk betere passage door de bloed-hersenbarrière. Ook de richtlijn hersenmetastasen noemt deze combinatie. ZIN heeft de kwaliteit van het bewijs echter niet afgewaardeerd voor het ontbreken van deze controlebehandeling bij patiënten met actieve hersenmetastasen in de studie. Er zijn geen conclusieve studies naar een verschil in CNS activiteit tussen trastuzumab+capecitabine ten opzichte van lapatinib+capecitabine terwijl superioriteit van trastuzumab+capecitabine werd geconcludeerd ten opzichte van lapatinib+capecitabine.

ZIN concludeert dat tucatinib als toevoeging aan trastuzumab+capecitabine een meerwaarde heeft ten opzichte van enkel trastuzumab+capecitabine en voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Referenten

- Referenten vinden het een helder rapport, kunnen zich vinden in de conclusies en zijn het eens met de argumentatie op pagina 22 om de kwaliteit van het bewijs niet af te waarden voor het ontbreken van een controlebehandeling met lapatinib+

capecitabine voor de specifieke patiëntgroep met progressieve symptomatische hersenmetastasen.

- Op pagina 17 staat over de ongunstige effecten dat er geen klinische relevantiegrens is, maar de CieBOM vermeldt wel een klinische relevantiegrens (acuut, ernstig: <25% verschil, lethaal (absoluut) <5% verschil).
- Het doorkruisen van de klinische relevantiegrens door het betrouwbaarheidsinterval: bij de overall survival wordt deze met 0.7 gehanteerd en bij de PFS niet. Dit lijkt niet te gaan over de primaire PFS-analyse maar over de totale PFS-analyse.
- De vraag over de onzekerheid bij de T-DM1 bij de adjuvante setting zou bij de beroepsgroep neergelegd kunnen worden.
- Met betrekking tot vraag 1 wordt gemeld dat deze wel vaker uit elkaar lopen. Er wordt gemeld dat het meestal andersom is. De verklaring zou gezocht kunnen worden in wat er gebeurt tussen label progressie en de dood.

BIA

Er zit een discrepantie in het aantal patiënten gerapporteerd in de BIA. Correcte weergave daarvan staat in tabel 2, in het vervolg van het rapport niet meer. Het correcte aantal patiënten is dus 65 in het eerste jaar, 131 in het tweede jaar en 218 in het derde jaar.

De meerkosten van de tucatinib combinatie worden geraamd op € 16,4 miljoen in het derde jaar. De gerapporteerde gemiddelde behandelduur is niet te achterhalen. Daarom heeft ZIN gerekend met de gemiddelde behandelduur van beide behandelarmen berekend op basis van de tijd tot discontinuatie curve van het FE model. De gerapporteerde RDI is niet te achterhalen voor de vergelijkende behandeling. Om deze reden heeft ZIN een scenarioanalyse uitgevoerd waarbij niet wordt gecorrigeerd voor de RDI. Meerkosten in het derde jaar komen uit op € 18,9 miljoen.

Referenten

- Referenten zijn het op zich eens met de berekende aantallen maar het uitgangspunt is 15.000 nieuwe patiënten per jaar. In dit rapport mist daarvan de bronvermelding. Uit het registratiehouderrapport blijkt dat IKNL de bron is. Er worden over 2018 en 2019 ook andere cijfers genoemd waardoor het mogelijk is dat het hier om een onderschatting gaat. Referenten kunnen zich verder vinden in de gemiddelde behandelduur en overige aannames.
- Er is onduidelijkheid over hoe RDI werkt: hoe kan een andere dosis van tucatinib worden gegeven in tabletvorm? Verwacht wordt dat spillage gaat plaatsvinden. De kosten kunnen niet worden verminderd met een intensiteitspercentage.
- In tabel 1 op pagina 6 kan bij stap 1b bij de laatste 2 'waarvan' worden toegevoegd dat respectievelijk de eerste 1 indent heeft en de tweede 2 indents.

De opsteller neemt deze input mee in de volgende versie van het rapport.

FE rapport

Zorginstituut Nederland

De registratiehouder rapporteert een ICER van € 194.174 per QALY ten opzichte van de placebocombinatie. ZIN concludeert dat het effect van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De kritiekpunten zijn vooral van toepassing op de extrapolaties en de utiliteiten.

ZIN vraagt zich namelijk af of het terecht is dat de proportional hazard assumptie standhoudt en kan zich niet vinden in de gekozen extrapolatie van de OS curve in de base case. De registratiehouder heeft gekozen voor de stratified Weibull, maar ZIN vraagt zich af of de Weibull distributie geen betere fit is. Er zijn nog veel onduidelijkheden over de berekeningen en aannames die zijn gedaan voor de utiliteiten die zijn toegepast in de base case. Deze zijn bovendien niet goed te volgen.

Referenten

- Referenten kunnen zich vinden in de eindconclusie.
- Het wordt niet duidelijk hoe aan berekeningen en getallen is gekomen. Dat maakt het lastig beoordelen.
- In antwoord op vraag 2 van ZIN wordt opgemerkt dat de stratified Weibull gunstiger lijkt te zijn voor de interventie met een lager OS voor de placebo ten opzichte van de stratified Weibull en de Weibull lijkt juist het beste voor de placebo te zijn. Referent is het eens met de twijfel van ZIN.
- Vraag 3: referenten zijn het eens met de vraag van ZIN om verheldering. De off treatment meting dertig dagen na de laatste behandeling vindt voor iedereen op een ander moment plaats. Deze is voor de tucatinib veel lager dan voor de placebogroep. Registratiehouder geeft als verklaring dat tucatinib een langere progression free periode heeft en dat utiliteiten in een latere fase gemiddeld zijn afgenomen en daardoor dus lager zijn. Dit lijkt geen stand te houden en is niet overtuigend. Meer onderbouwing is wenselijk. Er zijn ook vragen van ZIN over het toepassen van utiliteiten bij de cycle range van het model. Referenten zijn het eens met de gekozen base case analyse utiliteiten, wel mag worden verhelderd waar deze vandaan komen.
- Het expertinput document is niet duidelijk.
- Voor een bezoek aan de oncoloog (0,36 bezoeken per maand) wordt een tarief gehanteerd van twee polibezoeken. Vraag is waarom niet de kosten uit de 'Kosten-handleiding' worden genomen.
- Verschillende reiskosten naar het ziekenhuizen worden voor de progressievrije en progressie periode opgenomen terwijl wordt gezegd dat het directe zorggebruik op basis van een expert opinion niet zou verschillen tussen de twee toestanden.
- Ook mantelzorg verschilt steeds en zorggebruik niet.
- Mantelzorg in het Excelmodel lijkt om twintig uur per maand te gaan, in het ZIN-rapport staat vijftien uur.
- ZIN vraagt om betaalde mantelzorg op te nemen. Dit is nog niet eerder voorgekomen. Mantelzorg is per definitie onbetaald.
- De productiviteitsverliezen in het model komen niet overeen met de tabellen.
- De effectparameters zitten niet in de PSA en in de DSA en PSA.

- Vraag is of dit niet is opgevangen in een scenarioanalyse.
- Als er bij DSA een kunstmatig gehanteerde standaardfout wordt toegepast, wordt er vaak verhoogd naar 20% in plaats van 10%. Vraag is hier meer consistentie in aan te brengen en in dit rapport te verhogen naar 20%.

Zorginstituut Nederland

De opsteller neemt bovenstaande input mee in de volgende versie van het rapport.

tucatinib (Tukysa ®), tweede bespreking

22 november 2021

Zorginstituut Nederland

FT-rapport

ZIN leidt het dossier in.

WAR-leden:

- Het betreft een goed uitgewerkt rapport met een nette brief.
- De beroepsgroep geeft aan dat er voor de weinige patiënten met progressie op of heel kort na adjuvant T-DM1 gesproken wordt van een volgende lijn. Dit is begrijpelijk, maar voor patiënten met (symptomatische) hersenmetastasen is dit onduidelijk.

Reactie ZIN: De beroepsgroep geeft dit aan omdat bij de populatie met hersenmetastasen geen aangetoonde effectieve behandelingen beschikbaar zijn, tenminste niet in gerandomiseerd onderzoek onderzocht. In de richtlijn borstkanker worden wel enkele opties genoemd, maar geen aanbevelingen, omdat deze niet kunnen worden onderbouwd met goed onderzoek. In de richtlijn hersenmetastasen wordt een aantal opties genoemd op basis van case series.

WAR-leden:

- Zoals het nu staat verwoord in de eindbeoordeling kan het gelezen worden alsof tucatinib kan worden toegepast in de eerstelijns indien er sprake is van hersenmetastasen.

Reactie ZIN: De beroepsgroep heeft inderdaad aangegeven dat tucatinib eventueel al in een eerdere lijn zou kunnen worden ingezet bij hersenmetastasen. Het Zorginstituut heeft in de conclusie willen aangeven dat het risico hierop in de eerstelijns niet heel groot wordt geacht, omdat het dan nog niet vaak voorkomt.

Conclusie: de therapeutische meerwaarde van tucatinib is evident.

BIA

ZIN leidt het dossier in.

WAR-leden:

- De conceptbrieven, aanpassingen en eindconclusie zijn akkoord. Er zijn geen verdere op- of aanmerkingen.

FE-rapport

ZIN leidt het dossier in

WAR-leden:

- De registratiehouder heeft veel aanpassingen doorgevoerd met een goede uitleg. Wel vraagt de commissie zich af of dit niet ook in de eerste bespreking zodanig aangeleverd had kunnen worden.
- Niet alles is naar tevredenheid beantwoord. Zo is er geen duidelijke uitleg gegeven rondom de transitie van de progressievrije toestand naar overlijden. De registratiehouder heeft curve fitting toegepast, waarbij drie stadia worden getoond, maar waar enkel wordt gevalideerd met progressievrije overleving

en overall survival. Er wordt in de modellering geen onderscheid gemaakt tussen de kans om van progressievrij of van progressie naar overlijden te gaan. Ook is de uitstroom van progressievrij naar overlijden en van progressievrij naar progressie niet te onderscheiden. Ondanks deze onduidelijkheid is het eindresultaat valide.

- Met betrekking tot de distributies wordt een plausibele verklaring gegeven. De schending op de proportional hazard lijkt niet van groot belang, al is het de vraag of deze beredenering stand zal houden. Wel scheelt de door het Zorginstituut gekozen distributie van overall survival rond de € 45.000 op de ICER, maar dit is door de registratiehouder met behulp van een scenarioanalyse getoond wanneer er uit wordt gegaan van de Weibull distributie.
- Voor de progressietoestand wordt gebruikgemaakt van de off-treatment utiliteit uit eerdere studies, omdat off-treatment gelijk zou staan aan progressie. Hier kunnen echter ook andere redenen aan ten grondslag liggen.
- Daarnaast is de RDI niet toegepast in de BIA, maar in het FE-model (tabel 12 en 13) is er voor de base case wel gecorrigeerd voor de RDI. Moet dit gelijk zijn of is dit bewust gedaan?
- In de reactie van de registratiehouder wordt in figuur 4 op pagina 21 de progressievrije overleving getoond in plaats van de overall survivalcurve. Daarnaast is het in figuur 6 en 7 onduidelijk voor welke tijd de hazard rate geldt en wordt er in de begeleidende tekst gesproken over een hazard rate van 0,36, terwijl in de grafiek een hazard rate van 0,036 is af te lezen.
- Verder zijn de conceptbrieven en het eindrapport akkoord.
- Als laatste vraagt men zich af, al is het niet relevant voor dit rapport, waarom in de scenarioanalyse een langere tijdshorizon is toegepast en of er voor de base case niet ook twaalf jaar zou moeten worden aangehouden.

Reactie beoordelaar: De absolute incidentie van het staken van de behandeling was heel laag in beide armen en zal dus geen verklaring zijn.

De commissie heeft geen verdere opmerkingen.