



WAR CG notulen trastuzumab/deruxtecan (Enhertu®)

Trastuzumab/deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positief borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen, eerste bespreking

10 oktober 2022

FT-rapport

De beoordelaar licht het FT-rapport toe en stelt de vragen zoals die op de voorlegger zijn geformuleerd

Reactie van de WAR

Beide referenten beantwoorden de gestelde vragen met 'ja'. Zij zijn het eens met de conclusie dat trastuzumab-deruxtecan een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. trastuzumab emtansine en dat trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zij kunnen zich vinden in de observatie dat behandeling met trastuzumab-deruxtecan waarschijnlijk zal leiden tot een verbeterde overleving maar dat de precieze omvang van de overlevingswinst op dit moment niet nauwkeurig kan worden bepaald op basis van de voorliggende interimanalyse voor algehele overleving.

Dit betreft immers een studie met een vooraf vastgestelde interimanalyse voor het primair eindpunt van 'progressievrije overleving (PFS)', waarbij er niet dubbel blind medicatie is toegediend. De PFS is echter zuiver en lege artis door een onafhankelijke commissie beoordeeld. Trastuzumab-deruxtecan resulteert ten opzichte van trastuzumab-emtansine in een klinisch relevant effect op PFS. Hoewel dit is vastgesteld in een interimanalyse, is het door de hoge informatiefraction (~70%) onwaarschijnlijk dat dit effect zal veranderen in volgende analyses. Gelet op dit grote effect op PFS als surrogaat uitkomstmaat voor OS, is begrijpelijk dat ZIN verwacht dat uiteindelijk ook het effect op OS klinisch relevant zal zijn. Het is niet noodzakelijk om dit pas vast te stellen nadat de registratiehouder eerst definitieve overall survival data heeft overgelegd. Er kan nu al met voldoende zekerheid een positieve uitkomst op het effect op OS verwacht worden. In het bijwerkingenprofiel wordt met name nadruk gelegd op ernstige longziekte (ILZ). Dit is volgens het protocol reden om deelname aan de studie te staken. Dit vergroot de aandacht daarvoor. Dat is erg streng beleid, als je bedenkt dat deze bijwerking gemiddeld pas na 5,6 maanden optreedt terwijl de mediane behandelduur 14 maanden was. Dit is dus geen voor de praktijk belangrijke bevinding, maar vooral het gevolg van een daarop afgestemd studieprotocol..

Reactie van de beoordelaar

Er is inderdaad specifiek gekeken naar de kwaliteit en betrouwbaarheid van de data. De interimanalyse voor PFS is overtuigend. De onzekerheden over de interimanalyse voor OS zijn duidelijk weergegeven in het rapport. De nuancering van de ILZ-incidentie kan hij niet

inschatten. De beoordelaar stelt vast dat uit de discussie blijkt dat de WAR zich kan vinden in de in het rapport beschreven weging van de effecten, die ten grondslag ligt aan de voorliggende conclusie(s).

De voorzitter van de WAR CG stelt echter dat maar voor een paar tumortypes een relatie tussen PFS en OS is aangetoond. OS-data moeten volgens hem superieur zijn aan PFS-data. Als de PFS goed is en de OS niet, dan houdt het op. Dit heeft te maken met hoe in de studie de eindpunten zijn gedefinieerd. Daarnaast moeten de behandel-effecten zich vertalen in voor de patiënt relevante uitkomsten. Daar is hier zeker sprake van.

Vraag van de WAR

Heeft de registratiehouder het aanbod gedaan aanvullende data aan te leveren? Als dit gebeurt, wat zou de WAR dan doen wanneer de OS tegenvalt?

Discussie referenten, WAR & ZIN

Na enige discussie hierover stemmen de overige WAR-leden in met de observatie van de referenten dat op basis van de nu voorliggende data nu al met voldoende vertrouwen geconcludeerd kan worden dat trastuzumab-deruxtecan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Daarvoor zijn geen aanvullende data vereist. Volgens de WAR zou ZIN echter wél beleid moeten ontwikkelen om dit geneesmiddel opnieuw te beoordelen wanneer nieuwe (OS) data beschikbaar komen. ZIN zegt toe zich daarop te zullen beraden en daarvoor een procedure uit te werken in de context van cyclisch pakketbeheer.

BIA

De beoordelaar licht de BIA toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger

Reactie van de WAR

Er is gerekend met de incidentie zoals die recent gepubliceerd is en daarna met het percentage dat metastaseert. Het zou logischer zijn om met oudere incidentiecijfers te rekenen omdat bij veel patiënten de metastases niet direct optreden. De berekening van de prevalentie patiënten is niet helemaal helder: wanneer dit een longitudinaal cohort betreft, dan klopt de berekening niet en zou het aantal lager moeten zijn. Of het moet anders opgeschreven worden. Referent is het eens met het feit dat extrapolaties gebruikt worden voor de behandelduur en met de overige aannames en de prevalentie patiënten in het eerste jaar. Bij de prevalentie patiënten wordt voor de marktpenetratie een percentage gebruikt. Het is de vraag of dit terecht is. Het logischer zijn om bij deze groep van 100% marktpenetratie uit te gaan. Er worden in deze BIA veel aannames gedaan. Dit maakt het lastig maar is helaas niet te voorkomen.

FE

De beoordelaar licht het FE-dossier toe en stelt de op de voorlegger

Reactie van de WAR

De fabrikant gebuikt meermaals het argument van NICE (VK) om bij dezelfde distributie voor beide behandelingen uit te gaan. Echter, dit zorgt structureel bij een van de behandelingen niet voor een goede fit op de data, in het voordeel van de fabrikant. Referent is het eens met de aanbeveling dat voor beide behandelingen de beste fit gekozen dient te worden. Wat betreft de OS, geeft de registratiehouder enerzijds aan dat de gegevens niet gebruikt kunnen worden om te extrapoleren maar vervolgens wordt er op basis van deze gegevens wel uitgegaan van een constante HR van 0,55 over de gehele tijdshorizon. Het is te optimistisch om van een levenslange constante HR uit te gaan. Ook heeft de registratiehouder niet aangetoond of het nodig was om deze KM+tail methode toe te passen. Dit kan nog in scenarioanalyses toegevoegd worden. Voor nu akkoord met de KM+tail methode maar er moet wel een conservatievere aanpak worden gekozen: toewerken naar een HR van 1,0. Dit moet in ieder geval in de base case en daaraan kunnen verschillende opties in scenario's worden toegevoegd.

Referent kan zich vinden in het commentaar van ZIN met betrekking tot de utiliteiten, maar wijst erop dat er toch een verschillende utiliteit is voor progressievrij voor deze behandelingen; nog los van de bijwerkingen. Hoe de fabrikant tot de utiliteiten komt is onduidelijk. Er zouden gelijke utiliteiten moeten zijn in gelijke gezondheidstoestanden

De WAR stemt in met het voorstel van de beoordelaar om de vastgestelde tekortkomingen ter verbetering aan de registratiehouder voor te leggen.

Trastuzumab/deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positief borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen, tweede bespreking

Zorginstituut Nederland

14 november 2022

FT-rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de in de oplegger geformuleerde vragen.

Reactie van de WAR

Beide referenten kunnen zich vinden in de eindconclusie van het FT-rapport en in de antwoordbrieven aan de geconsulteerde partijen. De overige WAR-leden stemmen daarmee in. In de context van ZIN's cyclisch pakketbeheer benadrukt de WAR opnieuw het belang van een herbeoordeling als alle OS-data beschikbaar zijn.

BIA

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de in de oplegger geformuleerde vragen.

Reactie van de WAR

Beide referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen en de eindconclusie van het BIA-rapport alsmede de antwoordbrieven aan de geconsulteerde partijen.

De beoordelaar meldt dat er een verlate reactie van de beroepsgroep is binnengekomen. Enhertu® zou volgens hen op (nog) grotere schaal worden ingezet dan voorzien in de voorgelegde BIA. De budgetimpact zal hoger worden. De referenten hebben deze reactie nog niet gelezen. De beoordelaar overlegt hier nog over met de referenten, en zal daarna het BIA-rapport inhoudelijk bijstellen.

FE-rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de in de oplegger geformuleerde vragen.

Reactie van de WAR

Beide referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen in de extrapolaties van de PFS en hoe voorkomen wordt dat de OS-curves elkaar kruisen.

Reactie van de beoordelaar

In het model is verondersteld dat de PFS niet lager kan zijn dan de andere curve.

Reactie van de WAR

Zorginstituut Nederland

De vorige keer is er al over gesproken dat de OS-data zo immatuur zijn dat van valide extrapolatie in de OS-curves eigenlijk geen sprake kan zijn. Het probleem is dat de registratiehouder daarin te optimistisch te werk is gegaan door een constante HR van 0,61 aan te houden. Dit geeft een geflatteerd resultaat voor trastuzumab-deruxtecan. Referent is het eens met de kritiek van ZIN op de aanpassingen die de registratiehouder heeft gedaan met betrekking tot (het oplopen van) de HR in de OS. Als er op termijn andere data liggen zou deze modelaanpak eventueel wel kunnen volstaan. Als er naar een kortere tijdshorizon gekeken wordt, is de ICER echter substantieel hoger. Met het model kan de kosteneffectiviteit beoordeeld worden. Benadrukt moet worden dat de ICER op basis van de huidige OS-data een schatting is.

De tweede referent onderschrijft dit. Er is veel onzekerheid vanwege de immature data en er is nu een te gunstig resultaat. Als er doorgerekend wordt naar een HR die doorloopt naar 1, wordt de ICER geen € 146.000,-, maar € 285.000,- per QALY. Uit de twee oudere studies (CLEOPATRA & EMILIA) blijkt echter dat de HR wel oploopt boven 0,61, maar dat dat beperkt is. Het is de vraag of deze studies voldoende representatief zijn en of hieraan vastgehouden moet worden.

De scenario-analyses o.g.v. oudere studies lijken overtuigend, maar die gaan over 100 maanden, niet over 42 jaar. Uit de scenario-analyses blijkt dat er een substantieel voordeel behaald wordt na 20 jaar. Het blijft een te positieve inschatting.

Samenvattend: De registratiehouder verwijst naar eerdere studies die laten zien dat de HR's die gevonden worden in eerste analyses gereproduceerd kunnen worden en iets toenemen. De HR die gevonden is wordt nu in het model levenslang toegepast, of loopt een klein beetje op. Het is de vraag hoe plausibel dat is. Er is onvoldoende bewijs om te veronderstellen dat het effect op overall survival op deze manier geëxtrapoleerd kan worden

De WAR wil zich niet wagen aan een oordeel op basis van alleen PFS-data en immature OS-data zijn. Het dossier kan beter herbeoordeeld worden als de OS-data mature en gepubliceerd zijn. Ondertussen kan besloten worden tot een tijdelijke vergoeding.

Reactie van de beoordelaar

Het is duidelijk dat de behandeling effectief is, maar de prijs van trastuzumab-deruxtecan staat niet in verhouding tot het nu aangetoonde OS-effect.

Reactie van de WAR

Overwogen kan worden de disconteringsvoet ook voor de effecten omhoog te doen.

Vraag van de beoordelaar

Zorginstituut Nederland

Is er bewijs dat de behandeling nog steeds een voordeel oplevert nadat er progressie op de behandeling is geweest?

Antwoord van de WAR

De RECIST-criteria worden aangehouden. Er zijn geen argumenten dat de behandeling in de derde lijn minder effectief is dan deze in de tweede lijn is geweest. Als patiënten geen progressie hebben en onafgebroken dit middel krijgen is het effect onveranderd. Het is wel zo dat vanaf 300 maanden de percentages in progressievrije overleving heel klein zijn.

Conclusie

De WAR besluit te adviseren het middel voorlopig toe te laten onder voorwaarde van een herbeoordeling op termijn.

Reactie van de beoordelaar

Intern is gesproken over de vraag of het beter is een ICER-range te presenteren in plaats van de deterministische ICER. Het is echter niet duidelijk wat er als upper en lower limit genomen moet worden. Als er een ICER-range gepresenteerd wordt kan beter aangetoond worden dat er grote onzekerheid is en dat de prijsreductie ten minste 40% moet zijn.

Reactie van de WAR

De upper limit zou op moeten lopen naar 1, zoals gevraagd is. Er is onzekerheid, maar alleen over hoe groot het effect op langere termijn is. Er is geen twijfel over een OS-voordeel. Als er meer mature data aangeboden worden, kan het kortingspercentage eventueel omlaag.