



WAR CG notulen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)

trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn, eerste bespreking

6 juli 2026

FT:

Specifieke vragen dossier

- 1. Bent u het er mee eens dat dit het hoogst haalbare bewijs is of bent u van mening dat er toch een RCT uitgevoerd had moeten worden in deze kleine populatie van NSCLC-patiënten met HER2-mutaties?**

De WAR meent dat een RCT in deze populatie wel mogelijk was geweest en dat de indirecte vergelijking op basis van een enkelarmige studie dus niet het hoogst haalbare bewijs was. De WAR meent dat de populatie, ook bij competitie van andere studies, groot genoeg zou moeten zijn om een direct vergelijkende studie uit te voeren, zeker omdat de registratiestudie ook twee armen (met verschillende doseringen) had.

- 2. Vindt u, reflecterend op de verschillen in de studiepopulaties van DESTINY LUNG02 en CHECKMATE057, de MAIC na weging voldoende bruikbaar voor besluitvorming?**

De WAR vindt dat de steekproefgrootte van de MAIC erg beperkt is en dat onvoldoende duidelijk is welk effect te verwachten is van de prognostische factoren waarop niet gecorrigeerd kon worden. De WAR meent dat er daarom sprake is een indirecte vergelijking omgeven door zeer veel onzekerheid.

- 3. Kunt u zich erin vinden dat er toch voldoende aanwijzingen zijn dat er sprake is van een klinisch relevant effect op OS, ondanks dat er beperkte informatie beschikbaar is over de overleving van HER2-patiënten die behandeld worden met docetaxel?**

De WAR kan zich er wegens de zeer lage kwaliteit van bewijs niet in vinden dat het grote effect op OS in de MAIC zich vertaalt naar een effect in de klinische praktijk. Dit is op dit moment nog te onduidelijk. De passend onderzoeksargumenten wegen nadrukkelijk mee in dit oordeel. Wel vindt de WAR het acceptabel dat er geen correctie is uitgevoerd op HER2-status, aangezien er geen aanwijzingen zijn dat dit invloed zou kunnen hebben op de cruciale uitkomsten.

Algemene vragen

- 4. Bent u het eens met de GRADE-beoordeling?**

De WAR is het eens met de GRADE-beoordeling en vindt dat deze de zeer lage kwaliteit van bewijs goed reflecteert.

- 5. Bent u het eens met de weging van de evidence to conclusion (p. 34-36 FT-rapport) van het Zorginstituut? Heeft u nog meer argumenten of moeten de argumenten anders gewogen worden?**

De WAR ziet graag meer onderbouwing voor het effect (richting en grootte) van de onzekerheid rondom de MAIC. Ook is de WAR het niet eens met de conclusie dat een RCT niet mogelijk was geweest in deze populatie.

6. Wat is uw eindconclusie over SWP?

De WAR meent dat trastuzumab-deruxtecan voor deze indicatie daarom niet voldoet aan SWP.

7. Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?

a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden

De WAR benoemt dat de kwaliteit van leven niet is meegenomen in de MAIC en dat dit daarom onzekerheid meebrengt. Ook is het voor de WAR niet duidelijk of enkel het behoud van de kwaliteit van leven als klinisch relevant kan worden aangemerkt voor patiënten met gevorderde NSCLC. Deze groep heeft namelijk al metastasen op afstand, in bijv. botten, bijniereën en hersenen.

b. Waarborgen voor gepast gebruik

n.v.t

c. Aandachtspunten voor de maatschappelijke weging (ACP)

n.v.t

FE:

Algemene vragen:

1. Bent u het eens met het Zorginstituut dat het ingediende model bruikbaar is voor besluitvorming?

De WAR heeft twijfels over de bruikbaarheid van het model. De onzekerheid die voortkomt uit de MAIC (zoals ook geadresseerd in het farmacotherapeutisch rapport), wordt nu onvoldoende meegenomen in het FE-model. De WAR vraagt zich af of de studie van de comparator uit 2015 nog wel voldoende representatief is voor huidige behandelpraktijk. In het FE rapport ontbreekt reflectie en validatie hiervan. Het Zorginstituut zal hierop reflecteren .

In het model wordt verder duidelijk dat de progressievrije overleving van trastuzumab-deruxtecan hoger is dan de overall survival van docetaxel. Het is onduidelijk of dit klinisch plausibel is. Dit grote post progressie overlevingsvoordeel is niet klinisch onderbouwd. De WAR vraagt zich af of dit gerelateerd is aan de keuze voor een *partitioned survival model* en de beperkte input die beschikbaar is.

2. Kunt u zich vinden in de door het Zorginstituut voorgestelde wijzigingen in de base-case? Dus het gebruik van de Gamma curve voor OS-extrapolatie en gebruik van leeftijd en man/vrouw verdeling uit de DESTINY-LUNG02 studie. Ja/ Nee (licht toe)

De WAR twijfelt nog over de redenatie voor de Gamma verdeling. De lange termijn OS van 0.1% versus 4.9% kan nu niet goed beoordeeld worden. Dus hierbij is validatie door klinische experts van belang. Daarnaast zou de WAR graag ter validatie de gemodelleerde overleving een *real world dataset* zien (zoals HMF of DRUP). Op basis daarvan kan dan ook gereflecteerd worden op de behandelingen die in de 1^e en 2^e lijn worden gebruikt bij deze populatie in de

praktijk. De WAR is van mening dat enkel het kiezen van conservatievere OS curves de onderliggende problemen niet oplost.

Zorginstituut Nederland

3. Kunt u zich erin vinden dat met de voorgestelde wijzigingen (zie punt 2), tot een farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit gekomen kan worden met een ICER die bruikbaar is voor besluitvorming (bijlage B)?

De WAR kan zich hier niet in vinden. De WAR vindt dat er naar de implementatie van treatment waning over tijd gekeken moet worden om meer recht te doen aan de onzekerheid. Dit moet door de registratiehouder worden toegevoegd.

trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende HER2-mutatie vanaf de tweede lijn, tweede bespreking

Zorginstituut Nederland

7 september 2026

FT:

Specifieke vragen dossier

- 1. Bent u het eens met de conclusie van het Zorginstituut dat het begrijpelijk is waarom er in plaats van de dosioptimalisatiestudie DESTINY-Lung02 geen RCT met docetaxel is uitgevoerd en dat het, in lijn met de visie van de beroepsgroep en de CieBOM, gezien de ethische overwegingen en het huidige competitieve studielandschap het niet mogelijk is om nu alsnog een RCT met docetaxel uit te voeren?**

De WAR begrijpt waarom er geen RCT met docetaxel is uitgevoerd en erkent dat deze er ook niet meer komt. De WAR kan zich vinden in de conclusie van het Zorginstituut. Wel benoemt de WAR dat er een discrepantie bestaat tussen de mening van de beroepsgroep en registratiehouder over de haalbaarheid van een vergelijkende studie in de tweede lijn en de patiëntaantallen in de BIA. Ook meent de WAR dat het op basis van de data uit de registratiestudie te stellig is om te concluderen dat het onethisch is om nu nog een direct vergelijkende studie met docetaxel uit te voeren.

- 2. Kunt u zich vinden in de redenering van de registratiehouder dat een vergelijkende studie met docetaxel wegens de conservatievere verwachte effectgrootte een substantieel grotere steekproefgrootte en langere follow-up zou hebben vereist?**

De WAR kan zich hierin vinden, maar meent dat deze vraag niet meer opportuun is, nu aangenomen wordt dat een direct vergelijkende studie niet meer realistisch is.

- 3. Kunt u zich vinden in de conclusie van het Zorginstituut dat een MAIC op de kwaliteit van leven niet mogelijk was geweest en geen aanvullende informatie geeft naast de naïeve indirecte descriptieve vergelijking in het FT-dossier?**

De WAR kan zich erin vinden dat het methodologisch niet mogelijk was om de kwaliteit van leven te includeren in de MAIC. Hoewel het gaat om indirect bewijs, laat de longitudinale ontwikkeling van de kwaliteit van leven zien dat deze stabiel blijft onder trastuzumab-deruxtecan. Hoewel de beroepsgroep aangeeft dat de kwaliteit van leven in de praktijk onder docetaxel onderuitgaat, geeft de WAR aan dat we niet weten hoe dit in de praktijk zal zijn bij trastuzumab-deruxtecan. Deze overweging moet terugkomen in het FT-rapport.

- 4. Ziet de WAR, ondanks de onzekerheden van de indirecte vergelijking, gezien de informatie van de beroepsgroep en de overtuigende mediane overleving van trastuzumab-deruxtecan ten opzichte van de standaardbehandelingen voldoende grond voor SWP en vindt u daarom dat het niet noodzakelijk is om de resultaten van DESTINY-Lung04 af te wachten?**

De WAR heeft voldoende vertrouwen in SWP gezien het grote verschil in

mediane overleving in de tweede lijn. De WAR meent dat de resultaten van DL04 niet voldoende extrapoleerbaar zijn gezien de andere lijn en andere vergelijkende behandeling en vind het dus niet noodzakelijk om hierop te wachten.

Zorginstituut Nederland

Algemene vragen

1. Bent u het eens met de GRADE-beoordeling?

De WAR is het eens met de GRADE-beoordeling.

2. Bent u het eens met de weging van de evidence to conclusion (§4.1.8 van Pagina 12 van 13 het FT-rapport) van het Zorginstituut? Heeft u nog meer argumenten of moeten de argumenten anders gewogen worden?

De WAR is het eens met de weging, maar ziet de meerwaarde niet in van de vergelijking met immuuntherapie in de eindafweging, omdat dit niet wordt aangeraden in de richtlijn. De WAR brengt als additioneel argument in dat andere doelgerichte therapieën bij andere mutaties ook effectief zijn. Hoewel extrapolatie naar HER2-mutatie niet vanzelfsprekend is, is dit wel pathofysiologisch gefundeerd.

3. Wat is uw eindconclusie over SWP?

De WAR is het eens met de conclusie van het Zorginstituut dat trastuzumab-deruxtecan voor deze indicatie voldoet aan SWP.

4. Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?

a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden

De WAR is van mening dat het van toegevoegde waarde zou zijn om *real-world data* te verzamelen over de inzet van immuuntherapie en het effect van trastuzumab-deruxtecan op de kwaliteit van leven in de praktijk.

b. Waarborgen voor gepast gebruik

n.v.t.

c. Aandachtspunten voor de maatschappelijke weging (ACP)

n.v.t.

FE:

Specifieke vragen:

1. Bent u het eens met het Zorginstituut dat door de conservatievere aannames over de lange termijn overleving en een afnemend behandel-effect, de modeluitkomsten meer klinisch plausibel zijn en voldoende recht doen aan alle geïdentificeerde onzekerheden?

De WAR kan zich hierin vinden, gezien alle onzekerheden in de bewijsvoering. De beroepsgroep vindt dit ook plausibel. De WAR adviseert om in de discussie en eindconclusie meer aandacht te besteden aan de resultaten uit de deterministische gevoeligheidsanalyses, aangezien deze resultaten meer inzicht te geven in de bestaande onzekerheden en de impact daarvan op de ICER.

Algemene vragen

1. Bent u het eens met het Zorginstituut dat het ingediende model

wel bruikbaar is voor besluitvorming?

Zorginstituut Nederland

De WAR is het hiermee eens.

- 2. Kunt u zich vinden in het eindoordeel van het Zorginstituut op basis van de door Zorginstituut gespecificeerde basecase?**

De WAR kan zich hierin vinden.

Kunt u zich vinden in de door het Zorginstituut voorgestelde wijzigingen in de base-case? Ja/ Nee (licht toe)

Ja, de WAR kan zich hierin vinden.