



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020038636

Datum 21 september 2020
Betreft Advies herbeoordeling osimertinib (Tagrisso®)

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. dr. T.H.L. Tran
T +31 (0)6 120 014 12

Onze referentie
2020038636

Geachte mevrouw Van Ark,

Op uw verzoek van 15 mei 2020 (1688112-205176-GMT) adviseert Zorginstituut Nederland u over osimertinib (Tagrisso®) voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC) met een epidermale groeifactorreceptor (EGFR) mutatie. Aanleiding van uw verzoek is het beschikbaar komen van aanvullend bewijs uit de FLAURA studie; de studie waarop de beoordeling van 2018 is gebaseerd.

Het Zorginstituut adviseert u continuering van de opname in het pakket van osimertinib volgend op succesvolle prijsonderhandelingen waarbij de prijs van osimertinib met ongeveer 35% moet dalen om kosteneffectief te zijn bij een referentiewaarde van €80.000/QALY.

Achtergrond

In het pakketadvies van 7 november 2018 adviseert het Zorginstituut u om osimertinib niet in het verzekerde pakket op te nemen, tenzij door middel van prijsonderhandelingen kosteneffectieve inzet van osimertinib kan worden gerealiseerd.

Het Zorginstituut heeft u destijds u een aantal redenen gegeven om over te gaan tot prijsonderhandeling:

- Osimertinib voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de long en een ex(19)del of L858R activerende EGFR-mutatie.
- De door de fabrikant aangeleverde analyse voor de kosteneffectiviteit is van voldoende methodologische kwaliteit, maar het model dat hiervoor wordt gebruikt is sterk afhankelijk van de overlevingswinst door osimertinib.
- Het beschikbare bewijs voor overleving is onzeker, waardoor het Zorginstituut een range presenteert voor de ICER in plaats van een puntschatting.

Het Zorginstituut adviseerde u om bij uw prijsonderhandelingen van de bovengrens van de ICER uit te gaan. Het Zorginstituut adviseerde u ook om eventueel een nieuwe beoordeling uit te laten voeren indien er meer bewijs beschikbaar komt.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
21 september 2020

Onze referentie
2020038636

Herbeoordeling

In het advies uit 2018 concludeert het Zorginstituut dat osimertinib voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de long en een ex(19)del of L858R activerende EGFR-mutatie. De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (BOM) heeft destijds een positief advies gegeven op basis van een winst op progressieve overleving en heeft zijn advies niet aangepast. Osimertinib wordt nog steeds als eerste keus behandeloptie beschouwd ondanks dat er enkele nieuwe behandelingsopties beschikbaar zijn gekomen voor de genoemde indicatie. Op basis hiervan, ziet het Zorginstituut geen reden voor een herbeoordeling van de therapeutische waarde van osimertinib. Het Zorginstituut bevestigt de conclusie dat osimertinib voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voor de genoemde indicatie.

In het rapport van augustus 2018 is te lezen dat het Zorginstituut één belangrijk kritiekpunt op de farmaco-economische analyse had, namelijk de immature gegevens omtrent algehele overleving (OS). In het nieuwe dossier van de registratiehouder zijn deze gegevens aangepast naar aanleiding van de finale OS analyse. Deze finale analyse was gepland op het moment dat 318 patiënten uit de studie zouden zijn overleden, wat overeenkomt met 58% maturiteit van de OS gegevens. Daarnaast zijn er in de tussenperiode aanvullende gegevens beschikbaar gekomen die ook in het model verwerkt zijn.

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat deze analyse van voldoende kwaliteit is. Omdat er nu minder onzekerheid is over de effecten op algehele overleving, is het Zorginstituut van mening dat er niet meer uitgegaan hoeft te worden van een kosteneffectiviteitsratio (ICER) range, maar dat de puntschatter gebruikt kan worden.

Het Zorginstituut concludeert dat de ICER van €134.757/QALY is. De kans dat osimertinib kosteneffectief is bij een referentiewaarde van €80.000/QALY is ongeveer 2,8% is. De prijs van osimertinib ongeveer 35% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000/QALY te vallen.

Hoogachtend,



Peter Siebers
Lid Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. dr. T.H.L. Tran
T +31 (0)6 120 014 12

Datum

2 september 2020

Onze referentie

2020038024

memo

FE-herbeoordeling osimertinib (Tagrisso®)

In deze memo bespreekt het Zorginstituut de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel osimertinib (Tagrisso®) voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC) met een epidermale groeifactorreceptor (EGFR) mutatie.

Een eerste volledige beoordeling vond plaats in 2018. Osimertinib werd daarbij vergeleken met standaard tyrosine kinase remmers (TKI's). Het Zorginstituut adviseerde de minister om osimertinib niet in het verzekerde pakket op te nemen, tenzij de minister door prijsonderhandelingen kosteneffectieve inzet van osimertinib kon realiseren. Eind 2019 zijn de onderhandelingen afgerond en sinds begin dit jaar (2020) behoort de behandeling tot het verzekerde pakket. Bij het beschikbaar komen van aanvullende evidentie, zou er opnieuw onderhandelingen kunnen plaatsvinden¹.

Op verzoek van de minister van Medische Zorg en Sport (15 mei 2020) voert het Zorginstituut een farmaco-economische (FE) herbeoordeling uit. Aanleiding van dit verzoek is het beschikbaar komen van aanvullend bewijs uit de FLAURA studie; de studie waarop de beoordeling van 2018 is gebaseerd. Deze memo blikt eerst terug op de conclusies uit 2018 en gaat vervolgens in op de belangrijkste aanpassingen van het nieuwe model en de nieuwe conclusies. Het is hierbij relevant om op te merken dat er in maart 2020 een Nederlands artikel is verschenen waarin osimertinib nog steeds als eerste keus behandeloptie wordt omschreven – ondanks het beschikbaar komen van enkele nieuwe behandelopties. Dit maakt de discussie rond de kosteneffectiviteit van dit geneesmiddel daarmee nog steeds actueel.

Conclusie FE rapport augustus 2018

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteit van osimertinib bij de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een EGFR mutatie van **voldoende** methodologische kwaliteit is.

Vanwege de grote onzekerheid rondom de algehele overleving is geen betrouwbare puntschatting te geven van de kosteneffectiviteit. Uitgaande van het betrouwbaarheidsinterval rondom het behandel-effect op de algehele overleving (geschat op basis van een Weibull functie) ligt de ICER naar verwachting tussen

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/11/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-osimertinib-tagrisso-bij-de-eerstelijnsbehandeling-van-patienten-met-gevorderde-of-gemetastaseerde-niet-kleincellige-lonkanker-nsclc-met-activerende-egfr-mutaties>

de €70.847 en €324.006 per QALY.

Wanneer wordt uitgegaan van de ICER op basis van de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval rondom het behandelingseffect op de algehele overleving (€324.006 per QALY) dan zou de prijs van osimertinib ruim 55% moeten dalen om onder de grens van €80.000 per QALY te vallen.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
2 september 2020

Onze referentie
2020038024

Nieuwe indiening FE dossier 2020

In het rapport van augustus 2018 is te lezen dat het Zorginstituut eigenlijk maar één belangrijk kritiekpunt op de farmaco-economische analyse had, namelijk de immature gegevens omtrent algehele overleving (OS). In het nieuwe dossier van de registratiehouder zijn deze gegevens geüpdatet naar aanleiding van de finale OS analyse (deze finale analyse was gepland op het moment dat 318 patiënten uit de studie zouden zijn overleden). Daarnaast zijn er in de tussenperiode aanvullende gegevens beschikbaar gekomen die ook in het model verwerkt zijn; tabel 1 geeft een overzicht van alle aanpassingen.

Tabel 1: Verschillen tussen de oude (2018, initial submission) en nieuwe (2020, resubmission) farmaco-economische analyses – zoals aangegeven door de registratiehouder.

	Initial submission (DCO1 model):	Resubmission (DCO2 model):
PFS	DCO1 PFS – Dependent Generalized gamma model	PFS= DCO2 TTD – Covariate-adjusted Weibull model
TTD	DCO1 TTD – Dependent Generalized gamma model	DCO2 TTD – Covariate-adjusted Weibull model
OS	DCO1 OS – Dependent Weibull model	DCO2 OS – Covariate-adjusted Weibull model
2L duration	2L PDC: 4.46 months, 2L osimertinib: 10.25 months	2L PDC: 5.53 months, 2L osimertinib: 20.67 months
3L duration	3L PDC: 3 months, 3L PD-(L)1: 5.58 months, 3L docetaxel: 3 months	3L PDC: 3 months, 3L PD-(L)1: 5.58 months, 3L docetaxel: 3 months
2L market shares	After SoC: 2L PDC: 35%, 2L osimertinib: 35%. After osimertinib: 2L PDC: 70%	After SoC: 2L PDC: 40%, 2L osimertinib: 40%. After osimertinib: 2L PDC: 80%
3L market shares	After SoC: 3L PDC: 25%, 3L PD-(L)1: 12.5%, 3L docetaxel: 12.5%. After osimertinib: 3L PDC: 0%, 3L PD-(L)1: 30%, 3L docetaxel: 20%	After SoC: 3L PDC: 25%, 3L PD-(L)1: 25%, 3L docetaxel: 0%. After osimertinib: 3L PDC: 0%, 3L PD-(L)1: 50%, 3L docetaxel: 0%

De tabel laat zien dat er voor time to treatment discontinuation (TTD) en OS nieuwe survival analyses zijn uitgevoerd (dit wordt hieronder nader uitgelegd). Daarnaast blijkt uit nieuwe data dat de tweedelijnsbehandeling met osimertinib gemiddeld ruim 20 maanden duurt in plaats van 10 maanden. De registratiehouder heeft dit nu ook op een andere manier in het model verwerkt: er wordt niet meer uitgegaan van een vaste behandelduur van 10 maanden, maar er wordt een parametrisch model gefit op de data.

Tot slot zijn de marktverhoudingen aangepast. In de 2^e lijn wordt ervan uitgegaan dat in totaal 80% van de patiënten behandeld wordt – dit was een verzoek in het FE rapport van het Zorginstituut in 2018. In de tabel staat tot slot aangegeven dat er in de derde lijn geen plaats meer is voor behandeling met docetaxel.

De belangrijkste aanpassing van de farmaco-economische betreft een update van de gegevens omtrent algehele overleving. Er heeft nu een finale analyse plaatsgevonden, en deze gegevens zijn toegevoegd aan het model. De mediane algehele overleving komt uit op 38,6 (BI: 34,5 – 41,8) maanden voor de osimertinib groep en 31,8 (BI: 26,6 – 36,0) voor de vergelijkende groep (standaard TKI's). De bijbehorende HR komt uit op 0,80 (BI: 0,64 – 1,00). Ter vergelijking: de HR kwam bij de tussentijdse analyse uit op 0,63 (BI: 0,45 – 0,88).

Bij deze OS analyse is ook nieuwe informatie aan het licht gekomen: het wel/niet hebben van een Aziatische afkomst lijkt van grote invloed op het behandelresultaat van osimertinib (zie forest plot hieronder). De HR komt uit op 1,00 (BI: 0,75 – 1,32) voor patiënten met een Aziatische afkomst en op 0,54 (0,38 – 0,77) voor patiënten zonder een Aziatische afkomst. Ook lijken enkele mutaties van invloed te zijn op het behandelresultaat van osimertinib, de HR komt op 0,68 (BI: 0,51 – 0,90) voor patiënten met een ex(19)del mutatie en op 1,00 (0,71 – 1,40) voor patiënten met een L858R-activerende EGFR-mutatie.

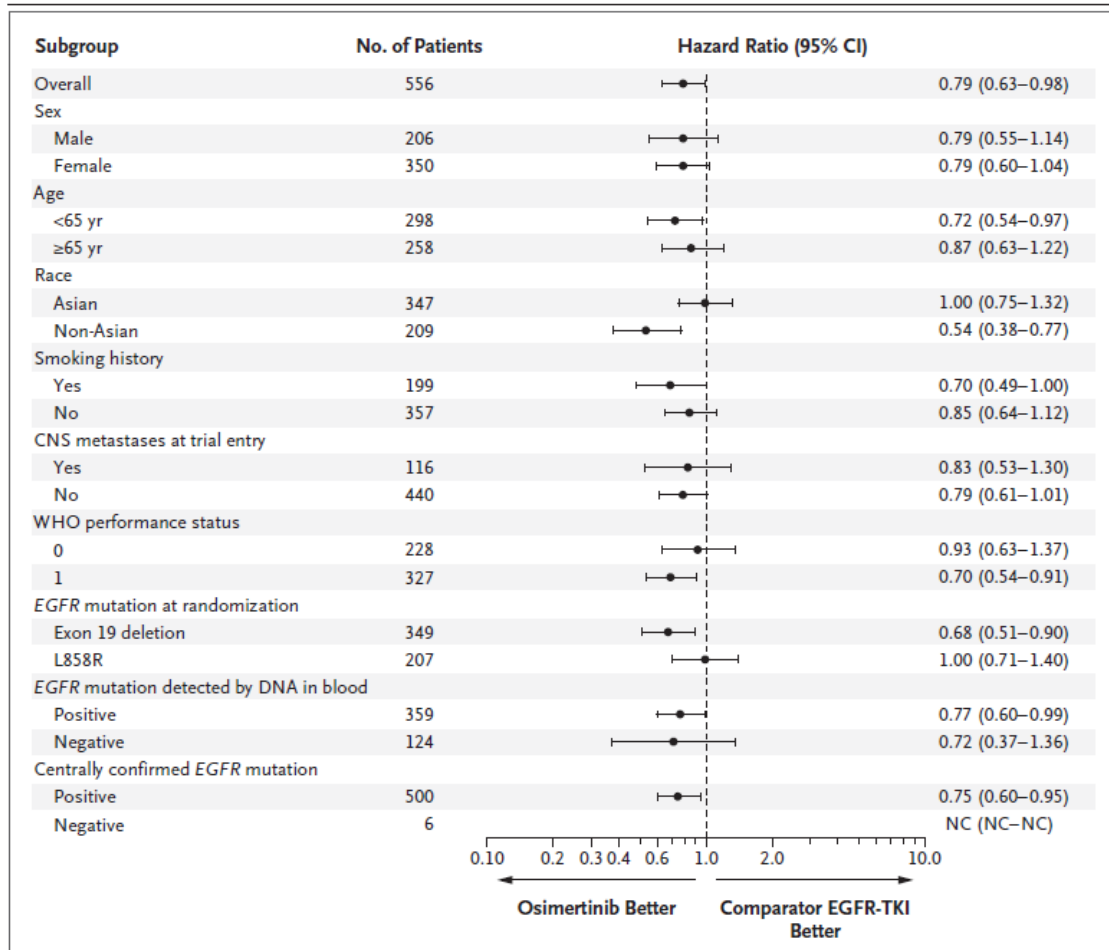
De registratiehouder heeft er daarom voor gekozen om covariate-adjusted modellen op te stellen die rekening houden met de kenmerken van patiënten in Nederland. Omdat er in Nederland bijvoorbeeld minder patiënten met een Aziatische afkomst zijn dan in de studie, en juist iets meer patiënten met een ex(19) del mutatie, corrigeert dit nieuwe model daarvoor. Omdat het behandelresultaat van osimertinib o.a. groter lijkt voor patiënten zonder Aziatische afkomst, zijn de resultaten voor de Nederlandse situatie gunstiger dan wanneer je naar de resultaten van de totale groep in de studie kijkt. Overige patiëntkenmerken waarvoor het model corrigeert zijn: roken, AJCC tumorclassificatie, WHO performance status, leeftijd en aanwezigheid van viscerale metastasen.

Dit nieuwe type model is gebruikt voor zowel de TTD en OS. In deze memo zal vooral ingegaan worden op de modellering van de OS omdat deze de grootste invloed heeft op de kosteneffectiviteit.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
2 september 2020

Onze referentie
2020038024



uit Nederland
 Longen
 2020
 entie
 †

Figure 2. Subgroup Analyses of Overall Survival.

Shown is a forest plot of the subgroup analyses, which were performed with the use of a Cox proportional-hazards model that included the trial group, the subgroup covariate of interest, and the treatment-by-subgroup interaction. A hazard ratio of less than 1.00 indicates a lower risk of death with osimertinib than with the comparator EGFR-TKI. The overall population analyses were performed with the use of both a log-rank test stratified according to the EGFR mutational status and race and an unstratified Cox proportional-hazards model. The unstratified model was used to analyze the subgroups. If there were fewer than 20 events in a subgroup, the subgroup analysis was not performed. The EGFR mutational status at randomization was determined on local or central testing. Data were missing for 1 patient regarding World Health Organization (WHO) performance status and for 73 patients regarding the detection of the EGFR mutation in circulating tumor DNA. CNS denotes central nervous system, and NC could not be calculated.

Figuur 1: Figuur uit Ramalingam et al. (2020), de recente publicatie van de FLAURA studie met nieuwe overlevingsgegevens.

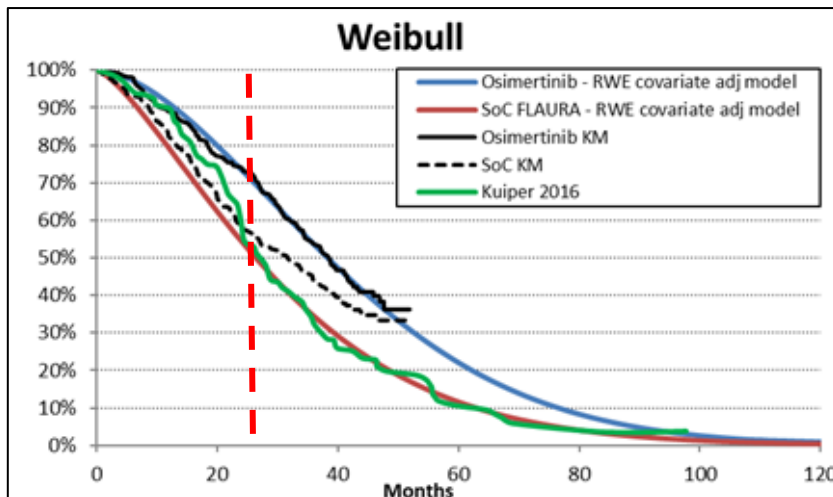
In onderstaand figuur is de nieuwe data omtrent algehele overleving te zien. De zwarte lijnen geven de studiedata weer. De registratiehouder heeft een covariate-adjusted Weibull model gebruikt om de studiedata als het ware aan te passen naar de Nederlandse setting. Dit is gedaan op basis van variabelen omtrent Aziatische afkomst, maar ook bijvoorbeeld mutatiestatus en wel/niet roken. In het model wordt gebruik gemaakt van de blauwe lijn voor de transitiekansen van de osimertinib behandelarm en de rode lijn voor de vergelijkende behandeling (standaard TKI's). De groene lijn toont 'real world data' uit een studie van Kuiper et al. (2016) onder Nederlandse patiënten. De verticale rode stippellijn geeft het

afkappunt aan ten tijde van de eerste beoordeling door het Zorginstituut.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
2 september 2020

Onze referentie
2020038024



Figuur 2: Studieresultaten omtrent algehele overleving (zwarte lijnen) en de gefitte modellen zoals gebruikt in de economische analyse. De groene lijn toont ter referentie de algehele overleving van een wat oudere Nederlandse studie.

Discussie van nieuwe farmaco-economische analyse

- Het Zorginstituut heeft de registratiehouder gevraagd of er een verklaring bestaat voor de verschillen voor wat betreft patiënten met en zonder Aziatische afkomst. De registratiehouder heeft hiervoor advies gevraagd aan een Nederlandse klinische expert. Er lijkt op dit moment geen wetenschappelijke verklaring te bestaan voor de gevonden verschillen. De registratiehouder geeft aan dat de verschillen mogelijk verklaard kunnen worden door verschillen in de klinische praktijk, met name in de Japanse populatie.
- De selectie van het Weibull model voor het modelleren van de PFS en de OS geeft mogelijk een lichte onderschatting van de PFS en OS. Dit zou de ICER mogelijk iets lager doen uitvallen. Het Weibull model lijkt echter wel het meest geschikte model te zijn.
- Er is gekozen om de overall survival van de behandelgroep en controlegroep apart te fitten. Volgens het Zorginstituut lijkt er echter toch sprake te zijn van proportional hazards en had de registratiehouder één model kunnen selecteren met interacties tussen 'behandeling' en diverse covariaten (de patiëntkenmerken). Het is lastig om aan te geven wat het effect hiervan op de ICER is.

Resultaten nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse

De nieuwe analyse toont een winst van 0,77 QALYs voor osimertinib versus standaard TKI's. De incrementele kosten komen uit op €103.590. De nieuwe ICER die de registratiehouder rapporteert is €134.757/QALY. De probabilistische gevoeligheidsanalyse laat zien dat de kans dat osimertinib kosteneffectief is bij een referentiewaarde van €80.000/QALY ongeveer 2,8% is.

Ter vergelijking: de oude analyse uit 2018 toonde 0,85 winst aan QALYs en

€99.979 aan incrementele kosten. De puntschatter van de ICER kwam daarbij uit op €116.951. Het Zorginstituut rapporteerde destijds echter een ICER range van €70.847 en €324.006 per QALY.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Omdat er nu minder onzekerheid is over de effecten op algehele overleving, vindt het Zorginstituut dat er niet meer uitgegaan hoeft te worden van een ICER range, maar dat de puntschatter gebruikt kan worden. De univariate gevoeligheidsanalyses tonen echter aan dat er nog steeds sprake is van enige onzekerheid is over het behandel-effect van osimertinib op algehele overleving (de ICER varieert van €90.914 - €229.577 wanneer het behandel-effect van osimertinib op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval gevarieerd wordt).

Datum
2 september 2020

Onze referentie
2020038024

Ter vergelijking presenteert het Zorginstituut hier ook de ICER waarbij er geen specifiek model met covariaten voor de Nederlandse situatie wordt aangehouden, maar waarbij het type model is gebruikt zoals in 2018 (maar waarbij wel de nieuwe OS gegevens worden meegenomen). De ICER is dan €184.614.

Conclusies

Afgezien van enkele kritiekpunten kan het Zorginstituut kan over het algemeen vinden in de gemaakte aanpassingen. Het Zorginstituut staat achter de keuze om het model aan te passen naar de Nederlandse praktijksituatie. De ICER van €134.757/QALY lijkt daarom het meest realistisch.

Wanneer wordt uitgegaan van een ICER van €134.757/QALY dan zou de prijs van osimertinib ongeveer 35% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000/QALY te vallen.