

**Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 30 januari 2017
42^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen**

Agendapunt 4

Palbociclib (Ibrance®), Advies Intramuraal T=0,

FT

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Palbociclib bij hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkanker. Dit middel is op verzoek van het Ministerie van VWS in de pakketsluis dure geneesmiddelen geplaatst. Het gaat om twee indicaties, patiënten die:

1. Nog niet eerder met hormoontherapie zijn behandeld (eerstelijnsbehandeling).
2. Eerdere behandeling met hormoontherapie hebben gehad voor gevorderde ziekte (tweedelijnsbehandeling).

FT

Discussie

De eerste referent onderschrijft de concept-conclusie van het Zorginstituut dat de meerwaarde van palbociclib in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer, vergeleken met alleen een niet-steroïdale aromataseremmer, voor niet eerder met hormoontherapie behandelde patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker voldoende is aangetoond. Ook voor de behandeling met de combinatie palbociclib en fulvestrant, vergeleken met alleen fulvestrant, voor eerder met een hormonaal middel behandelde patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is de meerwaarde voldoende aangetoond. Verder geeft de referent aan dat de controle arm laat zien dat graad 3 ongunstige effecten weinig voorkomen. De graad 3 neutropenie in de palbociclib-arm is in de praktijk goed hanteerbaar en er waren weinig patiënten in de studie die in combinatie hiermee koorts ontwikkelden.

De referent is het eens met de conclusie van het Zorginstituut dat de uitkomst kan worden geëxtrapoleerd naar de andere niet-steroïdale aromataseremmer anastrozol, en naar peri- en premenopauzale patiënten (icm LHRH-agonist) en ook naar patiënten met ECOG-performance score 2. In de studie is de ECOG-performance score 2 bij patiënten een inclusie criterium, ook al is het aantal patiënten met ECOG 2 dat aan de studie deelnam gering. De referent vindt dat er sprake is van een klinisch relevante meerwaarde van palbociclib + fulvestrant t.o.v. fulvestrant, ook afgewogen tegen de grotere incidentie graad 3 ongunstige effecten en de referent is het eens met de keuze van de standaardbehandeling.

De tweede referent onderschrijft de concept-conclusies van het Zorginstituut en de antwoorden van de eerste referent op de door het Zorginstituut voorgelegde vragen. In de voorlegger bij het rapport staat dat het gepubliceerde onderzoek geen antwoord geeft op de vraag of palbociclib het beste kan worden ingezet in combinatie met letrozol, bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met hormoontherapie, of in combinatie met fulvestrant, waarbij patiënten eerst worden behandeld met monotherapie met een niet-steroïdale aromataseremmer. De tweede referent is van mening dat deze vraag op dit moment niet een onderdeel van de beoordeling is en daarom niet beantwoord hoeft te worden en geeft aan dat dit dan ook terecht niet in het rapport is opgenomen. Een WAR-lid geeft aan dat in tabel 2 (GRADE evidence profile palbociclib zonder voorgaande hormoonbehandeling) bij de risicoverschillen de 95% betrouwbaarheidsintervallen ontbreken en stelt voor deze op te nemen. Het Zorginstituut zoekt uit of deze gegevens zijn gepubliceerd.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De concept-conclusie van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat:

Behandeling zonder voorgaande hormoontherapie

Palbociclib, in combinatie met een aromataseremmer bij patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die nog niet

eerder met een hormonale therapie zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Behandeling na eerdere hormoontherapie

Palbociclib, in combinatie met fulvestrant als behandeling van patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die eerder met hormonale therapie (tamoxifen bij peri- of premenopauzale vrouwen en een niet-steroïdale aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen) zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

FE (BIA en FE-rapport)

Inleiding

In het 1e lijnsmodel wordt palbociclib plus letrozol vergeleken met placebo plus letrozol; in het 2e lijnsmodel wordt palbociclib plus fulvestrant vergeleken met placebo plus fulvestrant. Omdat er geen algehele overlevingsdata (OS) beschikbaar zijn vanuit de fase 3 studies, heeft de aanvrager hier verschillende oplossingen voor bedacht. In het 1e lijnsmodel heeft de aanvrager OS resultaten uit een fase 2 open label studie gebruikt. In het 2e lijnsmodel heeft de aanvrager OS resultaten uit een fase 3 studie van een ander geneesmiddel gebruikt (everolimus). Het Zorginstituut plaatst kanttekeningen bij het gebruik van (niet significant verschillende) OS data uit andere klinische studies. Bovendien lijken beide modellen met name gevoelig voor de variabiliteit in OS, waardoor de resultaten erg onzeker zijn.

Er is weinig informatie beschikbaar over de relatie tussen de klinische studies en de Nederlandse praktijksituatie. Er lijkt in ieder geval wat discrepantie te bestaan met betrekking tot de leeftijd van Nederlandse patiënten en de patiënten in het 2e lijnsmodel.

FE-rapport

Discussie

De referent geeft aan dat het rapport de suggestie wekt dat de PALOMA-1 studie geen gerandomiseerde studie was, maar dat was het wel. De referent heeft minder bezwaar tegen het gebruik van de OS data uit PALOMA-1 dan in het rapport wordt geformuleerd. Voor het 2^e lijnsmodel is het complexer om een goede schatting te maken van de OS. Er lijkt niet één beste oplossing te bestaan. De referenten opperen om verschillende scenario's te onderzoeken – meer dan er nu door de aanvrager gepresenteerd worden. Ook moeten er diverse gevoeligheidsanalyses uitgevoerd worden. In de economische modellen zijn klinische resultaten opgenomen die niet statistisch aangetoond zijn: de gebruikte OS HR's waren niet significant verschillend van 1 (PALOMA-1 en BOLERO-2) en ook de resultaten, voor wat betreft kwaliteit van leven, verschillen niet significant tussen de behandelarmen. Deze niet-significante verschillen hebben echter grote invloed op de uitkomsten van het model. Het Zorginstituut legt voor wat het oordeel van de WAR hierover is en of daarom extra scenario analyses (met bijvoorbeeld geen OS voordeel) op zijn plaats zijn. De referent geeft aan dat het feit dat de data mogelijk niet significant is, geen reden is om de data niet te gebruiken in doelmatigheidsonderzoek. Als de uitkomsten erg onzeker zijn, zal dit zichtbaar worden in de probabilistische gevoeligheidsanalyses. De referent kan zich vinden in het verzoek van het Zorginstituut om bij het 1e lijnsmodel gebruik te maken van de PFS zoals deze is bepaald door een onafhankelijke centrale commissie.

Vindt de WAR dat de patiëntpopulaties in de klinische studies voldoende vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie? Verwacht de WAR dat de relatief lage gemiddelde leeftijd in de PALOMA-3 studie problemen geeft voor de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de Nederlandse situatie? De referent geeft aan dat op een aantal punten de onderzoekers geprobeerd hebben om elementen in de studie te vertalen naar de Nederlandse situatie. De referent doet hiermee op de verdeling van de actieve behandelingen die van de Nederlandse experts komen. Voor het bepalen van de "goodness of fit" van de extrapolatie van de OS data wordt ook gekeken naar de Nederlandse overlevingsgegevens die soms geprevaleerd worden boven de beste "statistische fit". Het enige punt dat een contrast geeft is dat de Nederlandse populatie die het middel krijgt voorgeschreven iets ouder is, in ieder geval in de 2de lijn. Dit levert

de vraag op of de data generaliseerbaar zijn naar de Nederlandse situatie. De fabrikant wordt verzocht om hier commentaar op te leveren. .

De referent onderschrijft het verzoek van het Zorginstituut aan de fabrikant om meer informatie, over de manier waarop de kosten rondom het levenseinde in het model zijn verwerkt, te ontvangen. Dit om antwoord te krijgen op de vragen: Waarop is de aanname gebaseerd dat 1/3 van de kosten al eerder gemaakt zijn (vóór de laatste 2 weken van het leven van de patiënt), en dat 2/3 van de kosten in de laatste 2 weken worden gemaakt?

Het Zorginstituut wil een vraag aan de fabrikant stellen over de aanname dat er 12 uur mantelzorg wordt verleend, en alleen in de progressie toestand. De referent geeft aan dat deze schatting afkomstig is uit de studie van Uyl-de Groot naar longcarcinoom die bij gebrek aan data de 12 uur als beste schatting heeft gedaan. Hier wordt in de studie naar verwezen. De referent adviseert om deze vraag weg te laten ook omdat het (economische) effect van mantelzorg gering is.

De referent onderschrijft de vraag van het Zorginstituut om meer informatie over de EQ-5D resultaten van PALOMA-2 en PALOMA-3 omdat deze nergens gepubliceerd zijn. Dit is ook relevant in het kader van de bijwerkingen omdat het onduidelijk is hoe deze in het model zijn verwerkt.

De vraag over de significantie van de EQ-5D-verschillen vindt de referent niet relevant omdat de onzekerheid rondom de EQ-5D verschillen meegenomen worden in de gevoeligheidsanalyses.

De referent adviseert om de vraag aan de fabrikant, om nader onderzoek te doen naar het percentage vrouwen met gemetastaseerde borstkanker dat deelneemt aan de arbeidsmarkt, niet te stellen. De schatting van het Zorginstituut is 44%, wat veel lijkt maar wanneer dit wordt gekoppeld aan de ECOG performance status dan zit 98% in klasse 0 en 1 en kunnen deze patiënten ook gewoon zonder restricties deelnemen aan de arbeidsmarkt. 44% lijkt de referent in dit opzicht daarom reëel. Tevens heeft dit percentage geen grote invloed op de uitkomst van de analyse.

Een WAR-lid stelt voor om aan de fabrikant te vragen wat de vervolgbehandeling is van de patiënten die deelgenomen hebben aan de PALOMA-1 studie. De vraag is of deze vervolgbehandelingen overeenkomen met de Nederlandse situatie (zoals aangegeven door Nederlandse experts). Dit heeft namelijk mogelijk gevolgen voor de extrapoleerbaarheid van de OS data uit PALOMA-1.

Tevens stelt dit WAR-lid voor om aan de fabrikant te vragen waarom twee keer dezelfde Nederlandse praktijkgegevens met betrekking tot overall survival worden gebruikt; voor zowel de overall survival in de eerstelijns als in de tweedelijns.

Bij de uitvraag over de EQ-5D stelt het WAR-lid voor te vragen op welke momenten de EQ-5D data zijn verzameld. Is dit op één moment gebeurd, of op verschillende momenten tijdens de behandeling?

Een WAR-lid stelt de vraag of de economische analyse methodologisch voldoende onderbouwd is. Zelf vindt het WAR-lid dit niet het geval. De andere WAR-leden sluiten zich hierbij aan.

Een WAR-lid geeft aan dat Zwitsers onderzoek (gebaseerd op dezelfde data) op een ICER van €300.000,- per QALY uitkwam. Is het mogelijk om uit te zoeken hoe dit verschil is ontstaan? De eerste referent zoekt dit uit, maar verwacht dat dit te maken heeft met de gebruikte tijdshorizon.

M.b.t. de extrapoleerbaarheid van de leeftijden naar de Nederlandse situatie geeft een WAR-lid aan dat in de PALOMA-2 studie onderscheid gemaakt wordt tussen de groep patiënten ouder en jonger dan 65 jaar. Hier is geen significant verschil te zien. De referent vindt hierbij vooral de ECOG performance status belangrijk.

BIA

In de BIA staat: Gebaseerd op data van de Nederlandse Kankerregistratie wordt aangenomen dat het in circa 95% van deze gevallen vroege borstkanker betreft en in 5% van de gevallen gemetastaseerde borstkanker. In ongeveer 20% van de patiënten met vroege borstkanker zal de ziekte terugkeren als gemetastaseerde ziekte. In totaal gaat het dus om $5\% \times 14.476$ patiënten = 724 patiënten plus $95\% \times 20\% \times 14.476 = 2750$

patiënten. Samengenomen zijn dit 3474 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. De referent geeft aan dat in deze berekening 1% te kort wordt gekomen. Het Zorginstituut kijkt dit na.

FE-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De concept conclusie van de WAR met betrekking tot de analyse is dat deze van onvoldoende kwaliteit is.

**Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 27 februari 2017
43^e vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen**

Agendapunt 4

Palbociclib (Ibrance®), Advies Intramuraal T=0,

FT

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De enige aanpassingen aan het FT-rapport zijn enkele kleine nuanceringen over neutropenie die zijn gedaan op aanwijzing van de fabrikant.

De NVMO heeft ingebracht graag te zien dat de brief van de NVMO/NABON in de beoordeling wordt betrokken. Dit neemt het Zorginstituut mee in het vervolgtraject en dit is daarom niet in het FT-rapport opgenomen.

De plaatsbepaling is niet opgenomen in het FT- of FE-rapport, maar komt aan bod in de ACP- vergadering waar dit dossier ook besproken wordt.

FT

Discussie

De referent is het eens met de wijzigingen in het rapport en heeft verder geen vragen of opmerkingen en is het eens met de conclusie.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat:

Behandeling zonder voorgaande hormoontherapie

Palbociclib, in combinatie met een aromataseremmer bij patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die nog niet eerder met een hormonale therapie zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Behandeling na eerdere hormoontherapie

Palbociclib, in combinatie met fulvestrant als behandeling bij patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die eerder met hormonale therapie (tamoxifen bij peri- of premenopauzale vrouwen en een niet-steroïdale aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen) zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

FE (BIA en FE-rapport)

Inleiding

Er zijn geen reacties op de BIA ontvangen.

Alleen van de fabrikant is een inhoudelijke reactie op het concept FE-rapport ontvangen.

De fabrikant geeft vooral veel extra uitleg, en voert diverse extra gevoeligheidsanalyses uit. Het model is eigenlijk alleen aangepast voor wat betreft de 'gemiddelde relatieve doseringsintensiteit'. Patiënten gebruiken nu gemiddeld 20 in plaats van 19 pillen per cyclus. De ICER valt daarmee in beide modellen zo'n €10.000 hoger uit. Verder komt de ICER lager uit wanneer andere manieren worden gebruikt om OS te schatten in het 2^e lijnsmodel. Tot slot lijken de bijwerkingen niet goed in beide modellen te zijn verwerkt.

FE-rapport

Discussie

De eerste referent verwacht niet dat het kleine leeftijdsverschil (minimaal twee/drie jaar) tussen de klinische studie en de Nederlandse situatie een enorme impact heeft. De eerste referent geeft verder aan dat de fabrikant de EQ-5D data niet zorgvuldig heeft verzameld, waardoor zij het verschil tussen de behandelgroepen gemaximeerd hebben. Het betreft hier met name de momenten waarop de EQ-5D is afgenomen. De utiliteiten in de progressievrije toestand worden daarom overschat. Bijwerkingen zoals met name de neuropenieën, worden in het model niet meegenomen. Het voorstel van de referent is om een analyse te doen waarbij het voordeel van palbociclib op de EQ-5D utiliteit in de progressievrije toestand weggelaten wordt om te zien wat het effect hiervan is. Het dossier zal echter niet een tweede keer teruggaan naar de fabrikant.

De volgende vragen worden voorgelegd:

- Heeft de WAR een voorkeur voor één van de manieren waarop de OS wordt geschat voor het 2e lijnsmodel?
- Of is het voldoende om te weten dat de basecase schatting het meest conservatief is?

De eerste referent geeft aan dat door studies te gebruiken die beiden (hazard ratio is gerapporteerd voor zowel overall survival als progressievrije overleving) rapporteren er mogelijk bias is ontstaan. Niet uit te sluiten is dat hier een 'cherry picking' aan ten grondslag ligt en de referent stelt daarom voor om de review voorzichtig te interpreteren.

Vervolgens is door de fabrikant een systematische review naar studies gedaan waarbij expliciet gekeken is wat de correlatie is tussen winst in progressievrije overleving en winst in overall survival. De methode is summier beschreven waardoor de referent niet kon achterhalen hoe de fabrikant de studies heeft gevonden.

De fabrikant heeft aangegeven dat de BOLERO-studie door drie experts is aangedragen en dat het om een conservatieve schatting gaat. De referent plaatst hierbij een vraagteken. Ten opzichte van wat is de schatting conservatief te noemen? Zo zijn er verschillende (methodologische) kanttekeningen te plaatsen bij de literatuursearch van de fabrikant. Het voorstel is om daarom niet in het rapport te benoemen dat het om een conservatieve schatting gaat. De overall survival is in dit geval zo onzeker dat er eigenlijk een range genoemd moet worden: de ICER zal waarschijnlijk ergens tussen de 77.000 en de 500.000 per QALY liggen.

Met betrekking tot de kosten vindt de eerste referent het reëel om zaken als cycle delay's mee te nemen in de kostprijsberekening als hier een klinisch besluit aan ten grondslag ligt. Wanneer dit echter organisatorische problemen betreft zoals vergeten doseringen, of de manier waarop de zorg is geregeld, dan vindt de referent het lastiger om dit in de kostprijsberekening mee te nemen. Uit de trial kan niet op worden gemaakt wat aan de cycle delay's ten grondslag ligt. De referent stelt voor om van de conservatieve schatting uit te gaan van 21 pillen per cyclus. Dit scenario is niet in het rapport opgenomen. Het voorstel is dat het Zorginstituut kijkt of zij dit scenario kan uitrekenen.

De tweede referent heeft op de punten van de eerste referent nog de volgende aanvullingen:

Is het gezien de patiëntenpopulatie noodzakelijk om te rekenen met een tijdshorizon van

25 jaar? De eerste referent onderschrijft dit punt en geeft aan dat de winst zit in de paar patiënten waarvan gedacht wordt dat zij nog heel lang leven. De tweede referent geeft aan dat het een algemeen probleem is dat klinische studies vaak niet lang genoeg zijn om meer zekerheid te krijgen over de effecten op lange termijn.

Een ander punt dat de tweede referent aangeeft heeft te maken met de leeftijd (Het is onduidelijk of het leeftijdsverschil, tussen de patiënten in PALOMA-3 en de Nederlandse praktijksituatie, invloed heeft op de generaliseerbaarheid van de klinische uitkomsten). De referent is het met de eerste referent eens dat de impact hiervan op de ICER niet groot zal zijn. De referent vraagt zich wel af of er geen extra gegevens waren met betrekking tot de menopauzale status van de vrouwen in de PALOMA-3 studie – mogelijk geeft dit nog extra inzicht in welke factoren van invloed zijn op de klinische resultaten. Vanwege de 'risk of bias' geeft het Zorginstituut de voorkeur aan het gebruik van PFS-data zoals bepaald door de onafhankelijke centrale commissie van de PALOMA-2 studie. Een WAR-lid bevestigt dat het gebruik van resultaten van een centrale commissie echt 'de gouden standaard is'. Een ander WAR-lid geeft hierbij aan dat dit niet consistent is met een ander dossier en stelt voor dit in de brief aan de fabrikant toe te lichten.

Een WAR-lid stelt voor dat het Zorginstituut op basis van het model van de fabrikant een berekening maakt waarbij het utiliteitsvoordeel voor palbociclib in de progressievrije toestand wordt gehalveerd, er gerekend wordt met 21 pillen per cyclus en met de resultaten van de centrale onafhankelijke commissie. Het Zorginstituut benadrukt echter dat het model van de fabrikant als uitgangspunt dient. Het Zorginstituut zal overwegen om naast de resultaten van de fabrikant ook een eigen analyse te presenteren die volgens het Zorginstituut realistischer is.

FE-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR is van mening dat de analyse van voldoende methodologische kwaliteit is met genoemde onzekerheden. De conclusie van de WAR luidt dat de kosteneffectiviteitsanalyse van palbociclib bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. De WAR plaatst wel kanttekeningen bij de inputgegevens. Zo zorgt de afwezigheid van (zorgvuldig verzamelde) data omtrent algehele overleving voor grote onzekerheid rondom de uitkomsten. De WAR acht de kans dat behandeling met palbociclib bij een referentiewaarde van €80.000/QALY kosteneffectief is, zeer laag. Het dossier wordt op 24 maart a.s. in de ACP behandeld.

Concept brieven

Discussie

Een WAR-lid geeft aan het er niet mee eens te zijn dat de fabrikant aangeeft dat een maat als overall survival een 'harde uitkomstmaat' is. Bij een open label studie kan een arts wel degelijk de patiënt op een andere manier benaderen en daarmee de klinische uitkomsten beïnvloeden. Verder geeft een WAR-lid aan dat de lange 'staarten' in de overlevingscurves een grote invloed hebben op de kosteneffectiviteit van palbociclib. Dit wordt genoemd als reactie op het commentaar van de fabrikant waarin hij aangeeft dat vooral de relatieve effecten tussen de behandelarmen belangrijk zijn. Deze relatieve effecten worden door de lange 'staarten' in de geschatte overlevingscurves wel flink uitvergroot en de vraag is hoe realistisch dit relatieve effect dan nog is.