

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 24 april 2017 (Erbix®)
1^e bespreking

Cetuximab (Erbix®), Advies extramuraal, eerste bespreking

FT rapport

Inleiding

In het FT rapport wordt cetuximab in combinatie met FOLFOX vergeleken met FOLFOX alleen. De nieuwe gegevens van de TAILOR studie, naast eerder beoordeelde gegevens, pleiten voor meerwaarde. Enig minpunt is dat niet aan alle PASKWIL-criteria is voldaan.

Dat was echter ook niet het geval bij de eerdere beoordeling van panitumumab in combinatie met FOLFOX. Een directe vergelijking met panitumumab is nu niet gemaakt omdat panitumumab in Nederland geen standaard therapie is. Op basis van deze gegevens zou echter evengoed de conclusie gerechtvaardigd zijn dat er sprake is van gelijke waarde met panitumumab.

Steun voor deze conclusies wordt gevonden in de recente beoordeling van het NICE. Het NICE concludeert dat er geen bewijs is voor een grotere effectiviteit van cetuximab plus FOLFOX dan hetzij bevacizumab plus FOLFOX hetzij panitumumab plus FOLFOX, in het vergroten van de overlevingsduur of de progressievrije overlevingsduur.

De WAR baseert zich in het algemeen op gepubliceerde data in peer reviewed tijdschriften. Het voorliggende dossier is slechts gebaseerd op een clinical study report. Formeel zou dus gewacht moeten worden op publicatie. Als het goed gerapporteerde data zijn waaruit in het openbaar kan worden geciteerd, is het echter bij uitzondering mogelijk zich te baseren op een clinical study report. Dat is hier het geval.

FT-rapport

Discussie

De referent krijgt het gevoel dat de commissie wordt gedwongen een standpunt in te nemen op een moment dat er geen haast is, gezien het feit dat er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn, en met secundaire documenten als bewijskracht. Bij ontstentenis aan een peer reviewed studie, ziet de referent in het clinical study report o.a. terug dat de duur van de chemotherapie in de arm met cetuximab wat langer lijkt te zijn dan de duur van chemotherapie sec. Dat leidt tot de vraag hoe deze data moeten worden geïnterpreteerd, en waarom doet WAR-CG de peer review terwijl dat eigenlijk iemand anders zou moeten doen. Bij een publicatie is de waarde van de studie al een keer door de peer reviewer beoordeeld.

Er is geen rechtstreeks vergelijkende studie tussen panitumumab en cetuximab. Dat is afhankelijk van welke situatie wordt beschouwd. Als het gaat om de gelijkwaardigheid van beide middelen is er wel een head to head studie gedaan (ASPECCT), die –weliswaar in monotherapie en in derde lijn- aantoont dat beide middelen gelijkwaardig kunnen zijn. Als er op basis van deze gegevens een oordeel moet worden uitgesproken, dan moet het gaan om de primaire uitkomstmaat, hier de progressievrije overleving. Conform de criteria die de commissie BOM aanhoudt, zouden de data voldoende zijn voor een positief advies. Dat is niet leidend voor deze vergadering, maar kan een steentje bijdragen aan de wijze waarop naar dit rapport moet worden gekeken.

De belangrijke vraag blijft echter waarom deze beoordeling op dit moment moet worden gedaan. De referent is zich bewust van de lange voorgeschiedenis van dit dossier en de initiatieven door ZIN ondernomen, maar houdt de vraag of er voldoende wetenschappelijke basis te vinden is in deze beschikbare gegevens om een uitspraak te doen.

Toegelicht wordt dat in de oktobervergadering uitvoerig is besproken waarom hiervoor gekozen is.

ZIN wil graag dit dossier sluiten als dat mogelijk is, maar alleen als dat op goede inhoudelijke gronden kan. Dit is ZIN te allen tijde bereid te verdedigen. De belangrijkste uitkomst was dat er geen concessies zouden worden gedaan aan de wetenschappelijke criteria van de WAR-CG. De vraag is nu of de data die de fabrikant heeft gedeeld met ZIN intrinsiek van voldoende waarde zijn om een oordeel over te kunnen vellen. Als dat zo is, kan ZIN verder, en anders kan dat niet.

De duur van de chemotherapie in de cetuximab-arm is ca. 5-6 weken langer dan in de behandelarm met chemotherapie sec. Vanuit een negatieve connotatie kan worden gesteld dat het blijkbaar goed gaat zo lang er chemotherapie wordt gegeven; het effect van de EGFR-antilichamen is daarmee niet te waarderen. Dit soort zaken komt in een peer reviewed rapport

veel duidelijker tot uitdrukking dan in het sec noemen van resultaten enerzijds en het sec noemen van treatment duration anderzijds. De einddata zijn niet te beoordelen. In de oktobervergadering was dit ook al aangegeven. Als de combinatie met cetuximab een voordeel heeft, en progressie wordt uitgesteld, dan wordt ook langer doorgedaan met de chemotherapie, die immers pas stopt als er progressie optreedt, of er onacceptabele bijwerkingen optreden.

Anderen brengen in dat het aantal te geven kuren FOLFOX meestal aan een maximum gebonden is, daarna komt er zoveel toxiciteit dat het beter is te stoppen. Het hoeft niet per se zo te zijn dat er langer wordt doorgedaan met de backbone chemotherapie *omdat* het beter gaat. Maar aan de andere kant, als er langer wordt doorgedaan, kan niet worden uitgesloten dat dit effect heeft op de uitkomstmaat.

Beschikbare gegevens evenals de beoordeling door NICE wijzen in de richting van vergelijkbare effectiviteit ten

opzichte van panitumumab, echter gebaseerd op kleine aantallen (post hoc selectie binnen de OPUS studie). In de beoordeling van NICE was de TAILOR studie niet meegenomen.

Het gaat er nu om, te bepalen wat de bewijskracht is van deze set van gegevens. En de vraag is dan of de WAR van mening is dat dit voldoende wetenschappelijk bewijs is om deze uitspraak te kunnen doen. En daar plaatst de referent kanttekeningen bij.

In de beoordeling die de commissie BOM in 2011 heeft gedaan van cetuximab in combinatie met FOLFIRI en FOLFOX is aangegeven dat de trials van panitumumab met chemotherapie ongeveer vergelijkbare uitkomsten lieten zien als de trials van cetuximab met chemotherapie. De evidence die er toen was wees dus op vergelijkbare effectiviteit.

Er moet nu een uitspraak worden gedaan op basis van deze trial, waarbij nog steeds een groot aantal kanttekeningen te maken is.

De vraag is of een peer review – mocht er in de tussentijd gepubliceerd worden – heel veel gaat opleveren. Een goede peer review stelt de vragen die vandaag ook aan de orde zijn gekomen, en dat kan leiden tot het al dan niet accepteren van deze studie voor publicatie. Deze set van data moet dus beoordeeld worden net zoals alle andere sets van data om tot een eenduidig besluit te komen. Daarvoor heeft de referent te weinig tijd gehad. Hij is bereid om meer in detail naar het rapport te kijken, maar vraagt daarvoor wel extra tijd. Daarom adviseert de WAR om het dossier zo mogelijk de volgende maand te laten terugkomen op de agenda. Dan kan tevens worden beoordeeld of de redeneerlijn die NICE heeft toegepast, in deze situatie kan worden gevolgd.

FT-rapport

Conclusie

De referent zal –bij voorkeur met een co-referent- het rapport nogmaals doornemen en het dossier wordt opnieuw geagendeerd.

BIA

Inleiding

Het gaat bij deze budget impact analyse (BIA) niet zozeer om de patiënten aantallen maar om de marktpenetratie percentages en om het uiteindelijk kostenbesparende effect van cetuximab dat kunstmatig te berekenen is. In deze BIA zijn twee scenario's gehanteerd: een marktpenetratiepercentage van 2,5, 5 en 10% in de komende drie jaar en een percentage van 10, 20 en 30%. De precieze redenering daarachter is in het rapport opgenomen.

De extra kosten van wekelijkse toediening van cetuximab in plaats van de tweewekelijkse toediening van panitumumab en bevacizumab zijn niet meegenomen in deze BIA. De extra toedieningskosten zijn gemiddeld € 800 per toediening bij een dagbehandeling, en dat is bijna het prijsverschil tussen cetuximab en panitumumab.

De vragen aan de commissie zijn:

- vindt de commissie het verantwoord om de twee scenario's te hanteren, en
- vindt de commissie het belangrijk om de toedieningskosten alsnog mee te berekenen.

BIA

Discussie

De referent vindt dat in de tekst wel expliciet dient te worden opgenomen dat het prijsverschil in het niet valt bij de extra toedieningskosten van cetuximab.

De reden waarom twee scenario's zijn berekend was niet helemaal duidelijk.

Er is blijkbaar iets fout gegaan in de berekening van het aantal patiënten. Op het

moment dat de marktpenetratie in tabel 2 wordt geplaatst, tellen de getallen op naar 90%. Dat is omdat aangenomen wordt dat 10% van de patiënten niet daadwerkelijk met biologicals zal worden behandeld, zoals terug te vinden in de tabel bovenaan pagina 8. Dat betekent dat de 90%, 1.621 patiënten, vanaf dat moment 100% van de markt is. In tabel 5 moet dus niet worden gerekend met 90% maar met 100%. Of daar dient het oorspronkelijke aantal van 1.801 worden opgenomen, dan klopt het percentage marktpenetratie weer. In tabel 4 wordt in de linkerkolom een aantal keren gesproken over '... per jaar'. Het gaat echter om de behandelduur, dat suggereert dat het continu zou zijn, terwijl het gaat om een afgeronde behandelkuur.

In de voorlegger wordt besproken dat er maar heel weinig patiënten met panitumumab worden behandeld. Dan is niet duidelijk waarom in tabel 2 bij de marktpenetratiecijfers wordt uitgegaan van 57,5% of 50% met panitumumab wordt behandeld. Dat lijkt met elkaar in tegenspraak.

Toegelicht wordt dat er gekozen is voor twee scenario's op basis van de kostenconsequentieraming uit 2015. Er kon geen expliciete redenering worden gevonden voor de keuze van 2,5, 5 en 10% enerzijds en 10, 20 en 30% anderzijds.

De percentages zijn gehanteerd in verband met de consistentie van de berekening. Het is moeilijk te achterhalen wat de specifieke marktpenetratieaandelen voor deze specifieke indicatie zijn. Dat is nagevraagd bij de fabrikant, maar ook die kon het niet achterhalen. De percentages geven in elk geval minimaal en maximaal aan. Het idee dat 90% van de patiënten die in aanmerking komen voor het middel waarmee behandeld wordt, het ook daadwerkelijk voorgeschreven krijgen, is waarschijnlijk te optimistisch. In de praktijk zal het lager zijn. In zijn algemeenheid kan worden gesteld dat op basis van de richtlijnen die er zijn het gebruik van EGFR antilichamen in eerste lijn niet sterk wordt gepropageerd. Het gebruik van bevacizumab wordt waarschijnlijk veel sterker gepropageerd. De beide middelen panitumumab en cetuximab worden in de praktijk veel gegeven als derdelijns monotherapie. Op basis van het toedieningsgemak zal panitumumab een marktaandeel hebben van ca. 80% in de derde lijn en cetuximab maximaal 20%.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 26 juni 2017 (Erbix®) tweede bespreking.

Cetuximab (Erbix®), tweede bespreking

FT-Rapport:

In het FT rapport wordt cetuximab in combinatie met FOLFOX vergeleken met FOLFOX alleen. De nieuwe gegevens van de TAILOR studie, naast eerder beoordeelde gegevens, pleiten voor meerwaarde. Uitgaande van het Clinical Study Report lijken de verschillen tussen de behandelarmen, naar het oordeel van de referent en de commissie, gering, maar mogelijk wel iets in het nadeel van de controle arm. Het is echter onwaarschijnlijk dat dit de conclusies in belangrijke mate heeft beïnvloed.

Een commissielid merkt op dat de tekst van de Discussie, zoals deze nu is verwoord, niet consistent lijkt met de GRADE-beoordeling op het punt van 'indirectness'. Op basis van de literatuur acht de commissie het niet waarschijnlijk dat de resultaten van de trial beïnvloed zijn door verschillen in etnische achtergrond van de onderzochte populatie ten opzichte van de Nederlandse gebruikers van cetuximab. De commissie adviseert daarom niet af te waarderen op het GRADE criterium 'indirectness'.

Voorts wordt opgemerkt dat de waardering van het criterium 'imprecision' toelichting behoeft. Is er een vooraf gedefinieerde afkapwaarde afgesproken voor dit criterium? De PASKWIL-2016 criteria zijn van belang als richtsnoer voor (de spreiding rondom) klinisch relevante effecten. De tekst wordt in die zin aangepast.

De conclusie blijft dat cetuximab in combinatie met FOLFOX, als eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR-) expressie en het wild-type RAS-gen, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van FOLFOX alleen. Onder meer gezien de lange voorgeschiedenis en het stapsgewijs beschikbaar komen van nieuwe gegevens (KRAS, RAS, verschillende 'backbone' chemotherapie schema) moet deze beoordeling op basis van een Clinical Study Report zonder een peer review publicatie worden beschouwd als hoge uitzondering.

BIA

De referenten zijn het met de twee doorgevoerde wijzigingen eens, namelijk de correctie voor

dubbeltelling in het aantal patiënten die daadwerkelijk behandeld zullen worden met biologicals en de manier waarop toedieningskosten worden meegenomen in de berekening. Tevens zijn de referenten het eens met de conclusie zoals deze opgeschreven staat. Omdat de verwachte budget impact van cetuximab de grens van €2,5 miljoen overschrijdt vinden een aantal WAR-CG leden dat een volledige FE analyse aan de orde is. Het Zorginstituut heeft aangegeven dit standpunt te begrijpen maar staat achter de huidige conclusie om geen FE analyse en beoordeling aan te vragen met oog op consistentie in verband met de beoordeling van panitumumab voor dezelfde indicatie in 2015. Derhalve is door het Zorginstituut besloten de conclusie zoals nu geformuleerd niet te wijzigen.