

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 28 augustus 2017 (Darzalex®) i.c.m. lenalidomide en dexamethason 1^e bespreking

Daratumumab (Darzalex ®) i.c.m. lenalidomide en dexamethason, eerste bespreking

FT-rapport

Inleiding

Deze beoordeling was complexer dan die van de andere combinatie met daratumumab, omdat er meer behandelingen zijn waarmee het middel wordt vergeleken. DarLenDex (daratumumab (Dar) in combinatie met lenalidomide (Len) en dexamethason (Dex)) heeft t.o.v. LenDex een therapeutische meerwaarde. Voor deze beoordeling was een direct vergelijkende studie beschikbaar. Indirecte vergelijkingen van DarLenDex met carfilzomib (Car), elotuzumab (Elo) en ixazomib (Ixa), alle toegevoegd aan LenDex, suggereren op het eerste gezicht dat DarLenDex een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. CarLenDex, EloLenDex en IxaLenDex. Het vertrouwen in de kwaliteit van dit indirecte bewijs is echter

laag. Op grond daarvan concludeert ZIN dat direct vergelijkende studies noodzakelijk zijn om de potentiële meerwaarde van DarLenDex ten opzichte van CarLenDex, EloLenDex en IxaLenDex met meer zekerheid aan te tonen. Met de gegevens die nu voorhanden zijn is er hooguit sprake van een therapeutische gelijke waarde.

Eindoordeel van het rapport is dat DarLenDex voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Vragen aan de WAR zijn:

- kan de WAR zich vinden in de afwegingen die zijn gemaakt in de Grade-beoordeling van de indirecte vergelijking en de conclusies die ZIN daaraan verbindt?
- kan de WAR zich vinden in de concepteindconclusie van het FT-rapport?

Discussie

De directe vergelijking is net als bij de DarBorDex-beoordeling helder, hoewel er kleine verschilpunten zijn. Zo wordt in de DarBorDex-behandelcombinatie de achtergrondbehandeling na 8 behandelcycli gestaakt, terwijl bij de DarLenDex behandelcombinatie de achtergrondbehandeling net als daratumumab tot aan ziekteprogressie gegeven wordt. Lastiger is de indirecte vergelijking. Op pag. 23 van 59, regel 17 tot en met 37 worden studieresultaten met elkaar vergeleken en uitspraken gedaan over overall survival (OS) terwijl de OS-data niet voorhanden zijn. Toegelicht wordt dat er geen mature OS-data beschikbaar zijn, en dat daarom de progressievrije overleving (PFS) is gegrade als surrogaat voor OS. De conclusie is in twee stappen 5 opgebouwd; er is een redelijk vertrouwen dat de behandelcombinatie met daratumumab leidt tot een verbeterde PFS dan de andere behandelcombinaties, maar om dit te vertalen naar een betere OS moet er worden gedowngrade, wat erop neerkomt dat er een laag vertrouwen is dat de daratumumab behandelcombinatie leidt tot een verbeterde OS ten opzichte van de andere behandelcombinaties. Het WAR-lid kan hiervoor begrip opbrengen, maar stelt dat het indirect vergelijken van PFS en hazard ratio's een ingewikkelde procedure is met veel onzekerheden, waar het WAR-lid geen voorstander van is. Of PFS in deze dataset überhaupt al enige voorspellende waarde zou hebben voor OS is nogal speculatief, en het WAR-lid adviseert dan ook om daar heel voorzichtig mee om te gaan. Ook zegt het WAR-lid dat er strikt genomen gekozen zou moeten worden voor minderwaarde; er is geen goede vergelijking dus is er geen meerwaarde of gelijke waarde.

Een ander WAR-lid merkt op dat bij de voorliggende vergelijking het probleem is dat er geen evidentie van voldoende kwaliteit is, waardoor er volgens de afgesproken systematiek minderwaarde zou moeten worden geconcludeerd. De WAR geeft mee om niet te ver te reiken van PFS naar OS, rekening houdend met de systematiek waaraan ZIN gehouden is.

Een WAR-lid merkt op dat tekst bij de ongunstige effecten bij de indirecte vergelijking 'verschilt mogelijk niet' (pag. 5, regel 49) optimistisch is, waar de kwaliteit van het bewijs laag wordt beoordeeld.

Het WAR-lid benadrukt dat indirect vergelijken van de ongunstige effecten niet goed te doen is, omdat de follow-up van de Dar-studie korter is dan de followup van de Car-, Elo- en Ixa-studies. De controle-armen van deze studies zijn op ongunstige effecten dan ook minder goed vergelijkbaar dan de controle-armen van deze studies op de gunstige effecten. Het bewijs voor de ongunstige effecten is daardoor minder betrouwbaar. Daarnaast stelt het WAR-lid voor om ook voor deze behandelcombinatie na te gaan bij de beroepsgroep of de patiëntengroep uit de fase 3 studie ook de patiëntengroep is die met daratumumab behandeld gaat worden. Een ander WAR-lid zegt dat de mediane PFS van de controlegroepen kan worden beoordeeld, deze zijn voor elotuzumab en ixazomib lager zijn dan de andere 2. Dan kan ook de verwachte mediaan worden uitgerekend voor de onderzochte medicatiecombinatie, en dan is het gamechanger-idee (citaat beroepsgroep) wel begrijpelijk; dan komt het uit op bijna 2 jaar extra progressievrije overleving. En dan rijst de vraag met hoeveel extra onzekerheid genoeg kan worden genomen bij dergelijke surrogaatuitkomsten. Als er 2 jaar extra PFS is in vergelijking met carfilzomib, dan is daar wel iets voor te zeggen.

Misschien moet dat worden meegenomen.

Dosering op pag. 10, tabel 1: niet helemaal duidelijk wat er vanaf week 25 wordt gegeven.

Conclusie

De WAR concludeert dat DarLenDex een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van LenDex. De WAR is van mening dat een conclusie over de therapeutische waarde van DarLenDex ten opzichte van CarLenDex, EloLenDex en IxaLenDex niet goed te trekken is, omdat het hier gaat om indirecte vergelijkingen met lage kwaliteit van bewijs. Om dan tot minderwaarde te komen, vindt de WAR echter een stap te ver, daarom is de conclusie volgens de WAR: gelijke waarde. Dan is de WAR zeer mild, want eigenlijk kan de WAR niet tot een conclusie komen op basis van de huidige informatie.

FE-rapport

Inleiding

ZIN heeft een aantal kritiepunten op het ingeleverde FE-dossier en model die kort samengevat betrekking hebben op de tijdshorizon, de effectiviteitsgegevens voor algehele overleving, de kwaliteit van leven-gegevens en de gevoeligheidsanalyses. De conclusie is dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is en er derhalve geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit.

Kan de WAR zich vinden in de conclusie dat er geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan, en aanpassingen in de analyses om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen?

Vragen aan de WAR zijn:

- kan de WAR zich vinden in de conclusie dat de kosteneffectiviteitsanalyse van daratumumab voornamelijk van onvoldoende methodologische kwaliteit is, en dat er daarom geen betrouwbare conclusie kan worden getrokken?
- kan de WAR zich vinden in de door ZIN gevraagde aanpassingen in gevoeligheidsanalyses en extra scenarioanalyses om een betrouwbaardere uitspraak te kunnen doen omtrent kosteneffectiviteit?

Discussie

Een WAR-lid is het eens met de stelling dat de analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Veel kritiepunten hebben te maken met het ontbreken van een goede uitleg omtrent bepaalde keuzes die voor het model gemaakt zijn. De vragen aan de fabrikant kunnen worden aangescherpt. Een belangrijk punt is de enorme onzekerheid over de overall survival (OS). Het WAR-lid vraagt zich af of de

keuze voor een partition survival model wel gerechtvaardigd is, en stelt voor om de fabrikant om een betere onderbouwing te vragen.

Volgens het WAR-lid dienen de vragen aan de fabrikant vooral gericht te zijn op wat ZIN niet zelf kan onderzoeken. Meer uitleg over de proportional hazards aannames is ook gewenst.

Aan de fabrikant zou moeten worden gevraagd om te rapporteren - voor alle gefitte survival functies -, wat de impliciete hazard ratio is in het model. Deze kan dan vergeleken worden met de hazard ratio die in de trial gevonden is.

In het model is de behandelduur korter dan de PFS. Een WAR-lid is van mening dat dit een gunstig effect heeft op de ICER. Aan de fabrikant kan worden gevraagd om een scenarioanalyse toe te voegen waarbij behandeld wordt tot aan PFS; mogelijk zou dit zelfs gewenst zijn voor de base-case analyse. Ook moet worden gecheckt dat de OS in het model niet langer is dan die van de algemene bevolking.

Een WAR-lid gaat nog in op de vraag of er in de praktijk behandeld wordt tot aan progressie. Bij de hematologen en oncologen zijn wel bewegingen gaande om een vast aantal behandelingen te geven, maar soms wordt ook doorgegaan nadat PFS is vastgesteld.

Hoewel het WAR-lid dit niet met zekerheid kan stellen, verwacht het WAR-lid dat er toch meestal tot aan progressie behandeld wordt.

Conclusie

Het FE-rapport zal worden aangepast op de genoemde kritiepunten, en de vragen aan de fabrikant zullen worden aangescherpt.

BIA

Inleiding

In de door de fabrikant ingeleverde evidentie zijn alleen mediane behandelduren vermeld uit de POLLUX trial. Gegeven dat ZIN geen inzage heeft in de ruwe data uit de POLLUX trial omtrent behandelduren, is er gekozen om de mediane behandelduren te gebruiken voor de BIA. Vraag aan de WAR is of de WAR dat acceptabel vindt.

Discussie

Een WAR-lid vindt het niet acceptabel om mediane behandelduren te gebruiken en stelt voor de fabrikant te vragen om de gemiddelde waarden aan te leveren. Mediane data geven teveel afwijking. Het WAR-lid vraagt om de berekeningen nog eens na te rekenen, want het WAR-lid kwam zelf op andere uitkomsten.

Conclusie

De BIA zal worden aangepast op de genoemde kritiepunten.