

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 28 augustus 2017 (Darzalex) 1^e bespreking.

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

FT-rapport

Inleiding

Daratumumab is vorig jaar geregistreerd als monotherapie, dit jaar ook in combinatie met bortezomib en dexamethason, en in combinatie met lenalidomide en dexamethason voor behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens één eerdere behandeling hebben gehad. De minister heeft gevraagd om de combinatiebehandelingen te beoordelen, en ZIN heeft zelf besloten deze twee combinatiebehandelingen apart te beoordelen, omdat ze, vanwege een andere plaats in het behandelalgoritme, niet te vergelijken zijn met elkaar.

De conclusie is dat daratumumab (Dar) in combinatie met bortezomib (Bor) en 15 dexamethason (Dex) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van BorDex en voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Vraag aan de WAR is of de WAR zich kan vinden in deze conclusie.

Discussie

20 Een WAR-lid is van mening dat hier sprake is van een heldere studie, waarin DarBorDex direct vergeleken wordt met BorDex, met een klinisch relevant en statistisch significant eindpunt.

Een ander WAR-lid is het daarmee eens, en merkt op dat er een duidelijke richtlijn is neergezet voor de wijze waarop het middel kan worden ingezet. Het WAR-lid wijst erop dat de zin op pag. 5 van 37, regel 33 niet correct is geformuleerd. Ook verzoekt het WAR-lid aan de beroepsgroep te vragen of de onderzochte populatie in de studie ook hetzelfde is als de populatie die de behandeling gaat krijgen.

Conclusie

De eindconclusie therapeutische meerwaarde blijft gehandhaafd.

FE-rapport

Inleiding

ZIN heeft een aantal kritiekpunten 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.

Vragen aan de WAR zijn:

- kan de WAR zich vinden in de conclusie dat de kosteneffectiviteit 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 betrouwbaarder uitspraak te kunnen doen omtrent kosteneffectiviteit
- kan de WAR zich vinden in de conclusie omtrent de VoI analyses, en hoe belangrijk acht de WAR dit in de context van sluismiddelen.

Discussie

Een WAR-lid vindt in het dossier de pijnpunten treffend genoemd en onderschrijft de vragen die aan de fabrikant worden gesteld.

Het WAR-lid stelt voor om ook aan de fabrikant

te vragen waarom de distutiliteiten zo laag zijn. Het WAR-lid kan zich vinden in de conclusie omtrent de VoI analyses – al maakt het niet uit dat het hier gaat om een sluismiddel. Het commentaar van de andere referent is schriftelijk ingediend. Er wordt genoemd dat het model veel onzekerheden bevat, en dat een aantal onduidelijkheden nog door de fabrikant moeten worden toegelicht.

Conclusie

Mogelijk wordt er een "te gunstige" ICER gepresenteerd. De fabrikant zal gevraagd worden om nog enkele punten te verduidelijken.

BIA

Inleiding

In de door de fabrikant ingeleverde BIA zijn alleen mediane behandelduren vermeld uit de CASTOR trial. De vraag 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. Prevalente patiënten lijken niet te zijn meegenomen in de berekeningen, terwijl deze wel voor deze behandeling in aanmerking zullen komen als het middel voor vergoeding in aanmerking komt. Dat zou de budget impact mogelijk verhogen. Het WAR-lid vraagt of de bedragen die in de berekeningen genoemd worden voor dag- en ziekenhuisopname realistische bedragen zijn, ze lijken hoger dan de bedragen in de kostenhandleiding.

Een ander WAR-lid vraagt of er een dubbeltelling voorkomt in de patiënten-aantallen op pag. 10 tot en met 14, en vraagt of een patiënt in één jaar in de 2de en 3de lijn kan worden behandeld. Dat is inderdaad het geval. De cijfers zijn gebaseerd op de inschattingen van de HOVON.

Conclusie

Het dossier wordt nog voorgelegd aan de veldpartijen. De gemaakte opmerkingen zullen worden verwerkt in het rapport.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 25 september 2017 (Darzalex®) 2^e bespreking

daratumumab (Darzalex®) i.c.m. bortezomib en dexamethason, tweede bespreking

FT-rapport

45 *Inleiding*

ZIN heeft 2 behandelcombinaties van daratumumab beoordeeld, en net als bij de eerste beoordeling worden deze na elkaar besproken. Het concept standpunt van ZIN is dat daratumumab i.c.m. bortezomib en dexamethason (DarBorDex) meerwaarde heeft ten opzichte van de achtergrondbehandeling (bortezomib + dexamethason), en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De fabrikant en de beroepsgroep hebben laten weten het eens te zijn met de eindconclusie. De fabrikant vroeg om de algehele overlevingsdata van een interim-analyse toe te voegen en te betrekken in de beoordeling. Dit had verder geen consequenties voor de eindconclusie.

Discussie

Een WAR-lid is niet duidelijk wat de plaatsbepaling is van het middel. Toegelicht wordt dat als een patiënt 1-3 eerdere behandelingen heeft gehad met het middel, daratumumab monotherapie nog in aanmerking kan komen maar niet meer de combinatiebehandelingen. Er is onderzoek gedaan voornamelijk bij patiënten die 1, 2 of 3 voorbehandelingen hebben gehad, en daarop worden de conclusies getrokken. Een ander WAR-lid stelt dat dit juist de vraag is die aan de beroepsgroep is gesteld: komt de groep van patiënten die nu worden behandeld overeen met de patiëntenpopulatie die in deze studie is bestudeerd. De beroepsgroep heeft daarop met een ondubbelzinnig ja geantwoord.

Een ander WAR-lid licht nog toe dat sinds dit jaar de behandeling is veranderd in die zin dat een groot deel van de patiënten die autoloog worden getransplanteerd, de patiënten 70 jaar en jonger, een inductiebehandeling krijgen gevolgd door hoge doses melfalan en dan lenalidomide onderhoud. Dat maakt veel uit, want als de ziekte recidiveert dan komen deze patiënten in de volgende behandellijn niet in aanmerking voor daratumumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason, maar wel voor DarBorDex.

Conclusie

De WAR is het eens met de conclusie, waarmee het FT-rapport is vastgesteld. De WAR is het eens met de opgestelde brieven en heeft geen opmerkingen.

BIA en FE-rapport

Inleiding

De fabrikant merkte op bij de BIA dat gerekend is met apotheekinkooprijzen inclusief BTW, dat moet exclusief BTW zijn. Daarom zijn de schattingen enigszins naar beneden bijgesteld, de meerkosten zijn nu € 17 tot € 21 mln. Verder zijn er enige tekstuele aanpassingen gedaan. Bij de eerste bespreking was de voorlopige conclusie dat de kosteneffectiviteitsanalyse nog niet

van voldoende methodologische kwaliteit was. De fabrikant heeft uitgebreid gereageerd op de onduidelijkheden, waarna het FE-rapport is aangepast. Er is nog veel onzekerheid over de extrapolatie van de algehele overleving en de curves die daarvoor worden gebruikt. De fabrikant kiest voor een average weighted risk-adjusted ICER van € 71,078 per QALY als puntschatting. Daarbij worden de drie scenario's op een gewogen manier samengenomen (base case scenario, scenario met lage overall survival en 30 een scenario met hoge overall survival).

Die ICER is niet in het FE-rapport opgenomen, omdat ZIN deze aanpak niet eerder is tegen gekomen en de methodologische keuze niet goed onderbouwd vindt. Verder wil ZIN eerst van de WAR-leden weten hoe zij deze aanpak vinden en of het kan worden gebruikt in de conclusie.

De eindconclusie is nu: voldoende methodologisch onderbouwd maar met grote onzekerheid over de kosteneffectiviteit. Vragen aan de WAR zijn:

- kan de WAR zich vinden in de aangepaste BIA?
- Is de average weighted risk-adjusted ICER een gangbare aanpak?
- Zijn de FE-dossier overstijgende vragen voldoende beantwoord en moeten daarvan nog aspecten worden toegevoegd in de FE-rapporten?
- Kan de WAR zich vinden in het aangepaste FE-rapport en de eindconclusie?

Discussie

Een WAR-lid constateert dat de fabrikant is ingegaan op algemene vragen, en uitgebreid antwoord geeft, maar dat antwoord bevat veel onderliggende klinische aannames. Bij de beantwoording van vraag 5 constateert het WAR-lid dat de gevraagde informatie niet wordt geleverd. De survivaalextrapolaties zijn niet duidelijk. Het WAR-lid vraagt zich af of bij de vraag over de hazard ratio's antwoord is gegeven op de vraag die hier gesteld is. Als er, zoals de fabrikant stelt, geen sprake is van proportional hazard, is de vraag hoe de clinical effectiveness kan worden gerapporteerd op basis van een hazard ratio. Aan de meeste zaken is door de fabrikant wel tegemoet gekomen, maar er blijft een onzeker gevoel of de hele range van onzekerheden nu is verduidelijkt. De vraag is of de commissie het voldoende vindt; het WAR-lid zelf blijft twijfelen.

Een ander WAR-lid is het ermee eens dat de kwaliteit van de antwoorden geen duidelijkheid heeft gebracht. De range gaat ofwel helemaal verkeerd of blijft net aan de goede kant van kosteneffectiviteit. Die zorg dient te worden meegegeven aan de minister. Het is niet mogelijk nog aanvullende vragen te stellen aan de fabrikant.

Een WAR-lid benadrukt het belang om de vragen te zien voordat ze worden uitgestuurd; de hazard ratio op 12 maanden is in dit dossier essentieel, en de WAR weet niet of dat met voldoende nadruk is gevraagd aan de fabrikant. De werkafpraak zal in het vervolg nauwkeurig worden gevolgd.

Een WAR-lid vraagt waarom in de berekeningen wordt uitgegaan van 6 ziekenhuisopnamen in een jaar, terwijl alleen de eerste twee infusies onder bewaking worden uitgevoerd.

Toegelicht wordt dat het eerste infuus heel lang is, 8-9 uur, en de volgende infusies kunnen binnen een halve dag worden toegediend.

Een WAR-lid betreurt het dat het door de tijdsdruk op dit dossier niet mogelijk is om meer zekerheid te krijgen. Toegelicht wordt dat de afspraak is dat binnen vier maanden nadat het dossier van de fabrikant is ontvangen, advies aan de minister moet worden uitgebracht. Het WAR-lid vraagt of het mogelijk is om na een bepaald aantal maanden nogmaals naar het dossier te kijken. Dat zou neerkomen op een herbeoordeling. Wellicht kan aan de ACP worden meegegeven dat de verwachting is dat na een bepaald aantal maanden de trials voldoende follow-up gegevens hebben om meer zekerheid te geven.

Conclusie

De WAR beoordeelt dat de antwoorden van de fabrikant en de ingediende aanpassingen aan de kosteneffectiviteitsanalyse leiden tot voldoende methodologische kwaliteit, met wel de opmerking dat de data die door de fabrikant zijn aangeleverd eerder tot grotere dan kleinere onzekerheid in de resultaten leiden. Er kan door de grote(re) onzekerheden geen betrouwbare uitspraak gedaan worden over een precieze schatting van de kosteneffectiviteit met een puntschatting.

Wel kan er een range van laagste en hoogste kosteneffectiviteit aangegeven worden.