



WAR CG notulen Durvalumab (Imfinzi®)

Durvalumab (Imfinzi), eerste bespreking

26 november 2018

FT-rapport

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid is het eens met de motivering voor een expliciete therapeutische meerwaarde in de $\geq 1\%$ PD-L1 patiëntengroep, en vraagt zich af waarop de EMA de 1% cut off heeft gebaseerd maar ziet ook geen reden om een andere waarde te nemen. Het WAR-lid kan zich vinden in de benoemde onzekerheid omtrent de vervolgbehandelingen en kan zich vinden in de concept eindconclusie.

Een ander WAR-lid merkt op dat de resultaten van de gehele studie positief waren. Ergens in het EMA traject is er een argument gekomen dat moest worden gekeken naar de PD-L1 expressie $< 1\%$ als posthoc analyse, terwijl in de studie met een PD-L1 expressie cut off maat van 25% is gewerkt. De diverse technieken om PD-L1 aan te tonen zijn heel verschillend, dus voorzichtigheid is geboden bij de stelling dat de 1% een heel andere betekenis heeft dan de 25% in het oorspronkelijke protocol. Mogelijk heeft de mate van PD-L1 expressie een betekenis voor de kans op respons, het is echter goed om te realiseren dat ongeveer 1/3 van de patiënten geen materiaal had om de test te laten doen. Het aantal onzekerheden neemt daarmee toe. Het risico bestaat dat patiënten geen behandeling krijgen, terwijl die voor hen wel toegevoegde waarde kan hebben. Veel patiënten met deze relatief beperkte niet-operabele longcarcinomen krijgen hun diagnose op basis van cytologisch onderzoek (dus celmateriaal, geen weefselmateriaal), waarbij het vaak technisch niet goed mogelijk is om een PD-L1 kleuring te doen. Dat betekent dat wellicht, uitgaande van de normale diagnostische werkwijze, op onterechte gronden patiënten de behandeling wordt onthouden. Bij stadium IV longcarcinoom worden alle patiënten vanaf de eerste lijn ook al met immunotherapie behandeld. Het is heel voorstelbaar dat immunotherapie opnieuw kan worden gegeven en succesvol is, daarvoor is geen bewijs maar het is een algemeen dilemma. De methodologie is een groter probleem. Het WAR-lid kan niet akkoord gaan met de stelling dat durvalumab niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met $< 1\%$ PD-L1 expressie.

Een ander WAR-lid vraagt hoe vaak er wel weefsel wordt verkregen bij de diagnose of later in de behandeling. De PD-L1-expressie kan veranderen, terwijl hier alleen gemeten is bij 2/3 van de patiënten bij diagnose. De vraag wanneer cytologie en wanneer histologie wordt gedaan is lastig te beantwoorden. De kans op cytologische diagnose bij deze relatief beperkte ziekte is groter dan die op een histologische diagnose. Bij de long-oncologie kan in zijn algemeenheid met alle voorzichtigheid worden gesteld dat het erop lijkt dat naarmate de expressie hoger is, de effectiviteit groter is. De diagnostische tool die in dit onderzoek gebruikt is, is lastig te vergelijken met bijvoorbeeld de tools van pembrolizumab of

nivolumab. De longartsen maken melding van het op-reguleren van de PD-L1-expressie door chemo-/radiotherapie, maar hierover is geen overtuigend bewijs.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021007347

Een ander WAR-lid vindt dat eigenlijk op een foute manier wordt gekeken naar subgroepen. Naarmate de groepen kleiner zijn, wordt de significantie kleiner. Er moet altijd eerst worden bepaald of er een interactie effect is. Zodra een test wordt bepaald om patiënten behandeling te onthouden, moet de test worden gevalideerd. Want naarmate de testen onbetrouwbaarder worden, neemt de kans toe dat mensen ten onrechte behandeling wordt onthouden.

Een ander WAR-lid vindt het lastig dat een heel FT-rapport, FE en BIA worden opgehangen aan een post-hoc analyse, dat doet de WAR normaal niet. Het principe vindt het WAR-lid niet verkeerd, maar het proces zoals beschreven in de EPAR stelt het WAR-lid onvoldoende in staat om te bepalen of het op de juiste manier is gedaan.

Conclusie

De WAR gaat breder dan de geregistreerde indicatie en concludeert dat durvalumab voor de gehele groep – ongeacht PD-L1 expressie – voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

BIA en FE-rapport

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid had de vraag wat er gebeurt met patiënten waarvan de PD-L1 expressie niet bekend is, maar die vraag is achterhaald nu het FT-rapport wordt herschreven. Het WAR-lid viel op dat gesproken wordt van een gemiddelde behandelduur van 8 maanden, terwijl in het FT-rapport staat tot 12 maanden. Toegelicht wordt dat de mediane behandelduur 11 maanden is.

De conclusie in de FE dat de methodologische kwaliteit voldoende is, wil het WAR-lid parkeren; er worden 17 aandachtspunten geformuleerd, en veel verzoeken aan de fabrikant. Daarom zou de conclusie op dit moment moeten zijn dat de methodologische kwaliteit onvoldoende is, in afwachting van de antwoorden van de fabrikant. De productiviteit acht het WAR-lid zwaar overdreven. Gebruikmaking van de mixed model approach is prima, maar dan moet er wel duidelijk onderscheid zijn tussen de originele data en de mixed model data. Aan de fabrikant zou moeten worden gevraagd om dat aan te passen. Het WAR-lid zou als basecase willen formuleren wat nu als scenario analyse worden gedaan, de variant met de kosten in gewonnen levensjaren. Tegelijkertijd zou het spilling en vial sharing moeten worden omgedraaid.

Een ander WAR-lid vindt het prima om de proportional hazard assumptie bij het schatten van de PFS van beide behandelarmen niet verder te toetsen. De twee groepen hebben een dusdanig verschillend werkingsmechanisme dat het vinden van een proportional hazard eerder op toeval dan op een onderliggend mechanisme zou berusten.

Een WAR-lid kan zich vinden in de keuze van de aanvrager om PPS data te gebruiken en niet de OS-data bij het bepalen van de transities in het model. Als de aanvrager het anders had gedaan, was systematisch de therapie bevoordeeld boven de vergelijkende behandeling. Het WAR-lid vindt dat er zoveel vraagpunten zijn dat de aanvrager moet worden gevraagd het model aan te passen, de methodologische kwaliteit is onvoldoende op dit moment.

Een ander WAR-lid vindt de gehanteerde terminologie verwarrend. Er wordt gesproken over interne en externe validatie, en met interne validatie wordt bedoeld de verificatie van de codes, dat heet meestal anders (verificatie of validatie van het computermodel). Het WAR-lid denkt dat het verstandig is om een betere terminologie te hanteren. Toegelicht wordt dat aan het format wordt gewerkt, het staat op de lijst om aan te passen.

Conclusie

De methodologische kwaliteit is onvoldoende.

Durvalumab (Imfinzi), tweede bespreking

28 januari 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021007347

FT

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid denkt dat het goed is om bij de 7^{de} editie van de TNM stadiëring te blijven en kan zich vinden in de conceptbrieven en is het eens met de eindconclusie. Het blijft een lastig dossier, waar ook de commissie BOM moeite mee houdt.

Een ander WAR-lid vraagt waar de gedachtegang vandaan komt dat de expressie bij 1/3 van de patiënten niet bepaald zou kunnen worden. Een WAR-lid licht toe dat bij dit stadium longcarcinoom vaak cytologische diagnostiek plaatsvindt, waarop PD L1-kleuring vaak niet goed mogelijk is, en stelt voor de formulering aan te passen in de zin dat in de PACIFIC trial bij 37% de kleuring niet gedaan kon worden.

Daarnaast wordt er opgemerkt om expliciet de concomitante chemoradiotherapie in de conclusie te noemen, waaruit blijkt dat we alleen het gebruik in de concurrente setting en niet in de sequentiële setting openzetten.

FE

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid constateert met genoegen dat alle vragen door de fabrikant zijn beantwoord en dat er geen resterende kritiekpunten meer zijn. Het WAR-lid is het eens met de aannames en de berekeningen in de BIA en is het eens met de eindconclusie van het FE-rapport. De commissie is tevreden. Een ander WAR-lid is het daarmee eens.

Weer een ander WAR-lid stelt een tekstuele aanpassing voor, zodat duidelijk is dat de vervolgbehandeling pas begint bij progressie, en dus niet meteen na stoppen van de behandeling met durvalumab.

Conclusie

De WAR is van mening dat durvalumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd irresectabele niet-kleincellig longkanker waarbij na behandeling met concomitante chemoradiotherapie geen progressie is waargenomen, ongeacht de PD-L1 expressie.