



# WAR CG notulen dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®)

## **dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®), eerste bespreking**

25 maart 2019

### Farmacotherapie

#### Inleiding

Het rapport wordt kort samengevat door de beoordelaar.

#### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De beroepsgroep heeft tevens geworsteld met de vraag of een voorkeur kan worden uitgesproken voor nivolumab dan wel de combinatie van dabrafenib met trametinib bij BRAF gemuteerde 600E's en 600K's. De melanoombehandelaren in Nederland kunnen tot nu toe geen voorkeur uitspreken op basis van een indirecte vergelijking.  
Er is vergeleken met een placebo omdat dat de stand van de wetenschap is. Er wordt nog geen adjuvante systemische therapie buiten trialverband geadviseerd. De vraag is hoe lang dit houdbaar is en wanneer een of beide behandelingen kunnen worden opgenomen in de standaarden. Als er geen klinisch relevant verschil in effectiviteit zou bestaan, kunnen de bijwerkingen wel een belangrijke rol gaan spelen en zou nivolumab wellicht de voorkeur verdienen.  
Een WAR-lid constateert dat de internationale gemeenschap, wat betreft adjuvante behandeling, een lichte voorkeur heeft voor de PD1-remmer. Gevraagd wordt of er trials worden opgezet om tot een vergelijking te komen zodat men kan bepalen welke behandeling beter is. Vanuit de klinische hoek wordt dat niet verwacht. Voor adjuvante behandelingen zou het wenselijk zijn om een effect op overall survival aan te tonen, maar dat is nog bij geen van beide behandelingen gebeurd. Voor beide middelen, en vooral voor de immunotherapie, kunnen er een aantal heel specifieke contra-indicaties zijn. Maar dat zal niet zoveel voorkomen bij deze relatief gezonde populatie.
- Een van de WAR-leden betwijfelt of de beperking voor lymfekliermetastase > 1 mm nodig is. In de indicatiestelling is die beperking immers ook niet opgelegd.
- Pagina 16: hier staat dat er meer mannen dan vrouwen zijn behandeld in de studie, maar dit is andersom. In de appendix staat het wel correct.
- Pagina 16, interim-analyse: het is niet duidelijk wanneer die was. Er werd een niet significant verschil gevonden in hazard ratio voor algehele overleving: 0,57 bij een bepaald betrouwbaarheidsinterval. Ook dat is niet duidelijk. Vanuit ZIN wordt toegelicht dat bij een interim-analyse de grens voor significantie strenger is. Bij die strengere grens, was het verschil niet significant.
- Pagina 19, GRADE-beoordeling: er is geen betrouwbaarheidsinterval

berekend bij het absolute risico bij algehele overleving na drie jaar. Onduidelijk is of de fabrikant de gegevens wel heeft en niet verstrekt, of dat de berekening niet kan worden gemaakt. Verzocht wordt om dit na te gaan bij de onderzoekers.

- Pagina 23, regel 19: de passage over een klinisch relevant verschil zou verwijderd moeten worden. Zolang er geen statistische significantie is, kunnen geen uitspraken worden gedaan over klinische relevantie. Ook elders in het rapport is dit aan de orde.
- Pagina 23, regel 16: het woord "ziektevrije" of "recidivevrije" is weggefallen.
- Pagina 23, regel 38: de studiepopulatie komt niet geheel overeen met de Nederlandse populatie met melanoom. Een WAR-lid kan zich voorstellen dat dat reden is om af te waarden voor indirectness. Vanuit ZIN wordt toegelicht dat populaties vrijwel nooit helemaal overeenkomen. Hier was de afwijking niet dermate groot dat afwaardering nodig wordt geacht. De onderzochte populatie zegt voldoende over het effect dat men kan verwachten op de gemiddelde Nederlandse populatie. Sommige verschillen (bijvoorbeeld de mutatietypes) zijn meegenomen in de indicatiebeperking. Een WAR-lid verzoekt om dit duidelijk toe te lichten in het rapport. Een ander WAR-lid acht de verschillen in populatie minder relevant. Opgemerkt wordt dat pas uit de BIA en het FE-rapport blijkt wat die verschillen tussen de populaties zijn. Bij de onderzoekspopulatie was de gemiddelde leeftijd 51 jaar en bij de Nederlandse populatie 62 jaar. Dat komt over als een groot verschil, maar de WAR heeft geen criteria om vast te stellen wanneer een verschil groot dan wel klein is. Vanuit klinisch perspectief, is de ECOG-performance status veel belangrijker dan de leeftijd. Het leeftijdsverschil is echter wel opvallend en niet te verklaren. Vanuit de WAR wordt aangevuld dat er, volgens het rapport, geen effectiviteitsverschillen zijn tussen mensen ouder en jonger dan 65 jaar.

### Conclusie

De WAR kan zich vinden in een indicatiebeperking tot ECOG 0-1, en BRAF V600 of V600K mutatie, alsmede in de eindconclusie dat dabrafenib met trametinib voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Later wordt aangevuld dat het criterium lymfekliermetastase > 1 mm tevens behouden blijft.

### Budget Impactanalyse

### Inleiding

Het rapport wordt kort samengevat door de beoordelaar.

### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De berekening van de patiëntenaantallen roept vragen op en lijkt een mengeling van een incidente en een prevalentie benadering. Volgens de getallen in de BIA zou slechts 4% tot 5% van alle patiënten stadium III of IV hebben. Dat zijn maximaal 373 patiënten. In de redeneringen wordt gesproken over patiënten die stadium II maar toch stadium III zijn en patiënten die stadium I zijn en overgaan naar

stadium III. Er zitten dus ook prevalentie patiënten in het aantal dat uiteindelijk uitkomt op 806 in plaats van 373. Het is aan de clinici om te bepalen of die redenering juist is en wat werkelijk onder stadium III valt.

Vanuit de klinische hoek is het lastig te beoordelen of de aannames kloppen ten aanzien van het aantal stadium III patiënten. Verder is het mogelijk dat patiënten van stadium I naar stadium III gaan. In dat opzicht is de redenering dus wel te volgen. Het samenvoegen van incidenten en prevalentie patiënten kan inderdaad terecht zijn. ZIN verduidelijkt dat de cijfers aangeven wat, over het algemeen, in een jaar de situatie is. Het gaat daarbij om een combinatie van incidenten en prevalentie patiënten.

Een van de WAR-leden acht betere klinische validatie nodig van de BIA en daarin zou dit punt ook meegenomen kunnen worden.

- Volgens de fabrikant blijkt uit de trial dat de maximale doseringsintensiteit 61% is omdat veel patiënten hun pillen niet tweemaal daags nemen. De vraag is waarom dan in de BIA wel wordt uitgegaan van het perfecte gebruik van 100%. De doseringsintensiteit kan immers een forse impact op de BIA hebben. Opgemerkt wordt dat het niet duidelijk is hoe het percentage gelezen moet worden: gaat het om 61% van de patiënten on treatment? Of is het percentage afgenomen doordat een deel van de oorspronkelijke populatie niet meer on treatment is? In het laatste geval is de totale intensiteit lager dan 100%, terwijl de doseringsintensiteit dan nog wel op 100% kan liggen voor de patiënten on treatment.
- De BIA geeft aan dat het kostenverschil tussen de voorgestelde behandeling en nivolumab niet kan worden berekend omdat er geen prijs is voor nivolumab. In de FE is daar echter wel een prijs voor genomen, net als in de bij het vorige agendapunt behandelde studie. Daarom zou in deze BIA van dezelfde prijs uitgegaan kunnen worden, wetende dat die niet helemaal juist is. Vanuit ZIN wordt toegelicht dat dit lastig is omdat nivolumab niet in de sluis zit. De beoordeling is in dit geval ten opzichte van placebo. Gekeken zal worden of er op dit punt meer inzicht kan worden geboden.
- De consequentie in verband met het eventueel vervallen van het criterium lymfekliermetastase > 1 mm voor de BIA moet nog worden bekeken. Een van de WAR-leden concludeert dat het beter is om het criterium > 1 mm toch te handhaven omdat daar alles op is geënt.
- Tabel 3: typefout: de totale kosten staan op negen maanden behandeling, maar dit moet tien maanden zijn.

### Conclusie

De WAR heeft de vragen van ZIN beantwoord.

### Farmaco-economie

#### Inleiding

Het farmacoeconomisch rapport is meegenomen bij de inleiding van de BIA.

#### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De door ZIN aan de clinici voorgelegde vraag of de modelstructuur aansluit bij de praktijk, is zeer relevant. Kan het alleen maar slechter worden voor patiënten of zijn er ook verbeteringen mogelijk? Kan bij een local recurrence (LR) nog een tweede keer worden geopereerd en zou de patiënt dan opnieuw worden gepositioneerd onder recurrence free survival? En gaat het dan om een relevant aantal patiënten? Vanuit de klinische hoek wordt aangegeven dat de meeste mensen die uitvallen uit de behandeling vanwege progressieve ziekte, op meer dan een plaats progressie hebben. Eigenlijk kan het dan alleen maar slechter worden. De conclusie is dat het voorliggende model al complex genoeg is, en het onvermijdelijk is dat een klein aantal patiënten niet in het model "past".
- De aanpak van de transitiekansen (vanuit de RFS-toestand) is aan het begin goed (overleving in RFS toestand). Bij het verlaten van dat stadium, is het moeilijk in te schatten of er al dan niet een tijdseffect is m.b.t. de gezondheidstoestanden waarin patiënten dan terecht komen. In de hazard rates waren grote verschillen over de tijd te zien: aanvankelijk waren de rates hoog en daarna namen ze af. Het is voorstelbaar dat de hazards op LR, DR (distance return) return of sterfte niet gelijk oplopen. De intervallen overlappen elkaar en het gaat over relatief kleine aantallen. Zeker ten aanzien van sterfte zal het lastig te zijn om wat met de tijd te doen. Voor de andere hazards kunnen eventueel verschillende scenario's worden doorgerekend: bijvoorbeeld de placeboarm in plaats van de behandelde arm als default gebruiken, of werken met een gewogen gemiddelde. Het is interessant om na te gaan wat de verschillende scenario's doen met de uitkomsten.
- Als een patiënt in LR komt, wordt met kalibratie bepaald wat de kans is dat hij die toestand verlaat. Met de kalibraties en de gevonden hazard rates is waarschijnlijk de best mogelijke schatting gegeven, maar die zag er niet goed uit. Een figuur uit het technisch rapport laat dit zien, dit ziet er visueel niet plausibel uit. De assumptie van proportionaliteit (namelijk dat de kans op de toestand te verlaten proportioneel is aan de RFS-toestand) lijkt dus niet te kloppen. Het is niet in te schatten hoe dat doorwerkt in de resultaten.
- Enkele parameters in de univariate gevoeligheidsanalyses zijn niet juist in de tabel overgenomen, het is de vraag of het alleen om de tabel gaat of ook om de werkelijke analyses. Een voorbeeld is de hazard ratio van LR die nu op 1,0 staat i.p.v. 2,56.
- De univariate gevoeligheidsanalyse zou overgedaan moeten worden met de werkelijke betrouwbaarheidsintervallen met dezelfde verdeling als in de PSA.
- Naar aanleiding van figuur 5 (pagina 20) was gevraagd of patiënten inderdaad langere tijd doorbrengen in DR dan in LR. De WAR geeft aan dat dit in elk geval overeen komt met het feit dat er een grotere doorstroomkans is naar DR dan naar LR. De clinici in de WAR stellen dat hier, op basis van feitenkennis, nog geen harde uitspraken over kunnen worden gedaan.
- In tabel 10, eenmalige zorgkosten bij doorstromen naar een andere gezondheidstoestand (tabel 10, pagina 27) staat dat een "outpatient visit with medical oncologist" € 9,81 kost en een "follow-up appointment dermatologist" € 2.574,03. Die bedragen zullen niet

- kloppen.
- ZIN geeft aan dat de registratiehouder de keuze moet toelichten om geen mantelzorgkosten te verwerken in het model (pagina 28). Dit komt niet meer terug bij de discussiepunten in het rapport terwijl dit wel een belangrijk punt is
  - Ten aanzien van productieverliezen wordt er in het rapport op gewezen dat geen verzuimdagen worden gerekend bij bijvoorbeeld de behandeling met nivolumab (pagina 28). Anders dan in de VS, nemen patiënten doorgaans voor een consult of behandeling in het ziekenhuis inderdaad geen verlofdagen op. Maar een bezoek aan het ziekenhuis zal wel leiden tot werkverzuim en patiënten zullen wellicht ook ziekteverzuim hebben.
  - Als Nederlandse patiënten elf of twaalf jaar ouder zijn dan de gemodelleerde populatie, heeft dat een grote impact op de overleving en de QALY-verschillen. Een 62-jarige heeft immers veel minder leeftijdjaren te winnen dan een 50-jarige. Nagekeken moet worden of daar rekening mee is gehouden. Mogelijk zijn er ook consequenties voor de proportional shortfall berekening.
  - Het wekt verbazing dat elk adverse event een disutility van 0,16 krijgt, terwijl ze in de praktijk niet als even zwaar zullen worden ervaren.
  - De unitkosten zijn op basis van Engelse gegevens en wijken sterk af van de Nederlandse situatie. De gegevens in tabel 7 en tabel 10 kloppen niet met elkaar.
  - Er zijn veel punten waarop het model niet doet wat in het rapport wordt beschreven. Dat zijn punten om op door te vragen bij de fabrikant.
  - BRAF-testen en medische onderzoeken in het algemeen ontbreken bij het zorggebruik, terwijl dat bij deze groep een forse kostenpost betreft. Opgemerkt wordt dat voor alle patiënten, bij de eerste diagnose, al standaard een BRAF-test wordt gedaan. Dit punt is dus niet relevant voor het farmaco-economische model.
  - Er ontbreekt een validatieparagraaf in het rapport. Dat roept de vraag op of er validaties zijn gedaan. Door ZIN wordt geantwoord dat er geen externe validatie op langetermijneffecten is voorzien. Vanuit de WAR wordt verzocht om daar wel naar te vragen. Daarbij wordt gewezen op het melanoomregister dat in Nederland bestaat.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie  
2021007792

### Conclusie

De WAR heeft de vragen van ZIN beantwoord over de modelstructuur, de fasen, de transitiekansen en de immaturiteit.

## **dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®), tweede bespreking**

27 mei 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie  
2021007792

### Farmacotherapie

Inleiding De beoordelaar licht het dossier kort toe.

#### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De toevoeging aan het rapport van de indirecte vergelijking met pembrolizumab is akkoord.
  - De fabrikant benadrukt het voordeel van een orale therapie. Pembrolizumab kan, naast het advies uit de SmPC, ook elke 6 weken in een hogere dosering worden toegediend. Het valt te betwijfelen of twee keer per dag pillen innemen de voorkeur geniet boven een keer per zes weken een injectie. De oude formulering ("sommige patiënten geven de voorkeur aan een orale toediening is beter.
- Waar in de stukken wordt geschreven dat er positieve adviezen zijn van de cieBOM, is het goed om te vermelden dat bij alle studies naar de adjuvante behandeling van melanoom sprake is van een voorlopig advies. Het definitieve oordeel wordt uitgesproken wanneer er overall survivaldata zijn.
- Het klopt dat het aantal patiënten met stadium III melanoom ten gevolge van microsatellieten klein zal zijn.
- Op pagina 26 van 50 moet nog worden gekeken naar de tekst over een statistisch significant verschil in de hazard ratio.

#### Conclusie

De WAR kan zich vinden in de voorgestelde aanpassing in rapport, brieven en eindconclusie.

### Budget Impactanalyse en Farmaco-economie

Inleiding De beoordelaar licht het dossier kort toe. Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Omdat volgens de beroepsgroep immuuntherapie altijd voorrang krijgt, is het scenario met 50% van deze combinatie en 50% immunotherapie wellicht niet realistisch. De BIA zal waarschijnlijk eerder op € 28 miljoen dan op € 40 miljoen komen. ZIN deelt de mening dat hiertoe nog een extra scenario kan worden toegevoegd waarbij minder mensen starten met dabrafenib/trametinib.
- Er is onvoldoende vertrouwen om vast te kunnen stellen dat de referentiewaarde inderdaad onder de grens van € 50.000 blijft. Voor de issues die zijn opgelost, zijn weer nieuwe teruggekomen. De kostenverschillen tussen de therapieën zijn niet te verklaren. Het enige verschil is de duur van de verschillende stadia. Het verschil in kosten van € 22.000, lifetime gezien, valt niet te beredeneren. Los hiervan, is er ook geen zekerheid over de winst van 2,5 Qaly. Dit komt onder andere door de onzekerheid rond de overall survival. Het ziet er gunstig uit maar, qua kosten, is er onvoldoende inzicht in het model. Er is daarom geen vertrouwen in de gepresenteerde ICER.
- Het is vreemd dat er in de placebogroep aanzienlijk meer kosten zijn

tijdens de fase van de eerste metastase. Wanneer dit verschil wordt weggenomen, dan zou de ICER op circa € 28.000 uitkomen. De fabrikant heeft nog een aantal andere scenario's doorgerekend waarbij de ICER snel omhooggaat. Alles samengenomen komt de ICER in verschillende situaties al snel op de €50.000 uit.

- Weliswaar worden de hazard rates nu in scenario's onderzocht, maar de WAR had moeite met de hele aanpak van een hazard rate. ZIN heeft dit punt goed verwoord in het verslag, het variëren van de hazard rate is hier niet voldoende.
- In de aangeleverde rapportages wordt geen toelichting gegeven op de kosten. De hoogte van bepaalde kosten roept vraagtekens op, bijvoorbeeld de kosten voor hypertensiebehandeling en een PET-CT-scan.
- Bij de eerstelijns metastase wijken de behandelpercentages van patiënten sterk af van de vorige versie. Toen kreeg circa 30% van de patiënten best supportive care en nu is dat 0%. Dat verschil wordt niet goed toegelicht.
- Het zorggebruik zou afgestemd zijn met klinische experts. In de metastasefase zouden patiënten off therapie 19 keer per jaar bij de oncoloog komen en on treatment vier keer per jaar. Deze aantallen lijken niet realistisch..
- De kosten voor alle adverse events blijven onverklaarbaar en kunnen dus niet door de WAR worden gevalideerd.
- ZIN merkt in de stukken op dat er validatie door klinici plaats had moeten vinden. Er mist inderdaad een validatie met betrekking tot gewonnen levensjaren en gewonnen QALYs. Onduidelijk is of met HE-experts is gesproken over de validiteit van uitkomsten.

Conclusie is dat de doorgerekende scenario's te beperkt zijn. Op een aantal punten is niet ingegaan op het commentaar van de WAR. Bovendien is er een enorm kostenverschil in de fase van de eerste metastase dat niet te verklaren is.

Vanuit ZIN wordt gevraagd wat voor de WAR de drie belangrijkste redenen zijn om tot een onvoldoende te komen. Genoemd worden: de hazard rates waarvoor structureel andere scenario's hadden moeten worden onderzocht en het niet onderbouwde kostenverschil in de eerste lijn metastase. Aangevuld wordt dat er een uitgebreide validatie van inputgegevens nodig is. Bronnen ontbreken en het is vreemd dat nu zonder goede onderbouwing een ICER terugkomt die een derde is van de oorspronkelijke ICER. Er is niet goed gerapporteerd: opvallende uitkomsten worden niet toegelicht. De kanttekeningen zitten niet op een specifiek punt, maar op meerdere plekken. Door het model heen blijven allerlei vragen bestaan waardoor de onzekerheid over de einduitkomst te groot is.

Conclusie: de WAR acht de FE-analyse onvoldoende van kwaliteit en kan daarom niet beoordelen of de ICER waarschijnlijk onder de referentiegrens van € 50.000 zal blijven.