



WAR CG notulen olaparib (Lynparza®)

Olaparib (Lynparza®), eerste bespreking

25 november 2019

Farmacotherapie

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar. ZIN legt de volgende punten voor aan de WAR:

1 Bent u het ermee eens dat er een risico op vertekening is in de effectschatting van PFS (en OS) (effect van maximaal 2 jaar behandelen) omdat sommige patiënten langer behandeld zijn dan 2 jaar?

2 Zo ja, denkt u dat er met name een risico is op overschatting van het effect van olaparib?

3 Kan de WAR zich vinden in de MCID van 10 punten voor de kwaliteit van levenschaal TOI, of zou zij liever de SMD en de default grens van 0,5 willen aanhouden?

Ter informatie: Als je kwaliteit van leven o.b.v. TOI zou berekenen als SMD, kom je uit op SMD -0.38 (95% BI -0,60 tot -0,15) Het BI overschrijdt -0,5. Dit zou leiden tot de uitspraak 'het is onduidelijk of olaparib kan resulteren in een klinisch relevante lagere kwaliteit van leven'.

4 Het conceptrapport trekt een positieve eindconclusie. Hoe kijkt de WAR aan tegen deze alternatieve redenering ter ondersteuning van een eventuele negatieve eindconclusie?

- Er zijn geen aanwijzingen vooralsnog dat olaparib een effect heeft op OS.
- PFS is verlengd, maar olaparib heeft belangrijke ongunstige effecten t.o.v. placebo (weliswaar zou het verschil kleiner zijn als rekening wordt gehouden met ongunstige effecten van chemotherapie bij ziekteprogressie, maar dit is niet gemeten in de studie).
- Het is onduidelijk of de kwaliteit van leven vergelijkbaar is tussen olaparib en placebo, noch tijdens de behandeling noch over een absolute tijdsspanne (b.v. 3 jaar na de eerste chemo).

Discussie

De WAR heeft de volgende vragen en opmerkingen:

- Het oordeel dat het middel meerwaarde heeft, is terecht vanwege het verschil van PFS ten opzichte van de placebo. Het is nog onduidelijk of het middel zich op lange termijn ook in winst op OS (overall survival) vertaalt.
- Langer dan twee jaar behandelen, is alleen mogelijk bij patiënten die geen complete respons hadden na de platinaverbinding (18% van de populatie). De placebogroep is volledig progressief geworden en is daarmee zo goed als 'leeg' na twee jaar. De curve geeft het verloop goed weer en is een betrouwbaar referentiepunt. De kans op bias is heel klein; als er al een bias is, zal die in het nadeel van olaparib zijn

omdat 52% van de placebopatiënten uiteindelijk toch een PARP-remmer heeft gekregen.

Daarmee is de placebogroep verontreinigd en is het verschil tussen beide groepen dus ten nadele van olaparib.

Kennelijk ging uit de olaparibgroep 21% van de patiënten die tot twee jaar studiemedicatie gebruikten door met het middel en in de placebogroep 9%. ZIN licht toe dat in de olaparibgroep niet conform de opzet van de studie is gehandeld: enkele patiënten met complete respons gingen na twee jaar ook door. Het zou daarbij gaan om 11 van de 260 patiënten (dus minder dan 5%). In de PFS en OS-vergelijking, had die groep dus een extra voordeel. De verschillen in PFS uitkomsten zijn echter dermate groot dat die 5% daar geen verstorend effect op heeft. Geadviseerd wordt om de tekst over de bias te verwijderen uit het rapport, dan wel te verduidelijken dat een bias olaparib eerder benadeelt dan bevoordeelt.

- De MCID voor kwaliteit van leven is conform het protocol van de studie. Het is dus logisch om die lijn (met tien punten verschil) nu door te zetten.
- In het verleden heeft men gezien dat dergelijke studies een bepaalde dynamiek kunnen veroorzaken. Het is dus nu niet te zeggen of het middel in de toekomst in de eerste dan wel in de tweede lijn zal worden gegeven. Aangevuld wordt dat het raakt aan hoe de behandelaar de eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom ziet: als curatief of als palliatief. De kans is zeer groot dat patiënten die in de eerste lijn een placebo hebben gehad, na recidief olaparib of een andere PARP-remmer krijgen waardoor het effect op OS nooit goed kan worden aangetoond. De studie is primair gepowerd op progressievrije overleving.
- De verschillen in progressievrij overleven en in de sensitiviteitsanalyse zijn erg groot. Overigens moet men het bijwerkingenprofiel en de hematologische toxiciteit van het middel niet onderschatten. Maar gezien het grote effect, is het oordeel over het middel positief.
- Op pagina 10/44 wordt de indruk gewekt dat olaparib capsules voor deze indicatie zijn geregistreerd. Vanuit ZIN wordt toegelicht dat ze worden gebruikt voor patiënten die al recidief hebben. Een WAR-lid verklaart dat het product initieel, voor recidive, als capsule op de markt is gebracht. Nu is zowel de indicatie als de farmaceutische vorm veranderd. Data geven aan dat beide therapeutische vormen qua exposure vergelijkbaar zijn.
- Volgens het rapport zouden de resultaten bij patiënten met kiembaanmutaties in BRCA1/2 geëxtrapoleerd mogen worden naar patiënten met somatische mutaties. Binnen de WAR rijst de vraag of dat klopt. Het antwoord daarop is niet beschikbaar in de vergadering.
- Pagina 7/44, regel 18: het is beter om hier eerst aan te geven dat de data immatuur zijn voor beoordeling van de overlevingseffecten. Daarna kan worden ingegaan op de driejaars overleving. Er is immers onvoldoende informatie over OS beschikbaar.
- Gevraagd wordt waarom er slechts één onderzoek beschikbaar is en waarom dat onderzoek enkel versus een placebo is gedaan. Uitgelegd wordt dat het onderzoek precies overeenkomt met de behandeling van ovariumcarcinoom in Nederland: chemotherapie na debulking.

Patiënten die daarna in volledige of goede partiële remissie zijn, krijgen geen onderhoudsbehandeling. In andere landen wordt een onderhoudsbehandeling gegeven met bevacizumab. Voor patiënten met een BRCA mutatie is dit de enige studie in de eerste lijn met een PARP-remmer. Voor patiënten zonder BRCA-mutaties zijn er ook studies gedaan met andere middelen.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021006619

Conclusie

De WAR concludeert dat een mogelijk verschil in behandelduur niet leidt tot een bias in het voordeel van olaparib. Voorts is de WAR van mening dat ten aanzien van de kwaliteit van leven de MCID van het oorspronkelijke protocol kan worden gevolgd. De WAR kan zich vinden in de conceptconclusie van therapeutische meerwaarde.

FE Rapport en BIA

Inleiding

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

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Het dossier en het model van de fabrikant waren duidelijk, maar er zitten cruciale aannames in waardoor men op een gunstige kosteneffectiviteit uitkomt. Dat betreft vooral de aanname dat er een OS-voordeel is en de aannames omtrent de substitutie. Doordat de placebogroep de PARP-remmers later krijgt, is het verschil in kosten erg klein. Want door PARP-remmers in de eerste lijn te geven, worden kosten in de tweede lijn bespaard. Het is de vraag of men mag veronderstellen dat toediening in de eerste lijn zoveel beter is dan toediening in de tweede lijn. Eerder in deze vergadering werd aangegeven dat het OS-verschil waarschijnlijk nooit kan worden aangetoond omdat de placebogroep het middel in de tweede lijn krijgt. Het is een kwestie van of/of. Of men laat de tweede lijn buiten beschouwing. Dan is er geen substitutie, maar wel een groot verschil. Of men neemt wel mee dat het middel in de tweede lijn wordt gegeven; dan mogen de substitutiekosten worden meegerekend, maar moet men voorzichtiger zijn met het verschil in OS. Overigens ontbrak de OS in de PSA.
- Als in de olaparib-arm de onzekere OS-curve wordt doorgetrokken, kruist die de doorgetrokken geëxtrapoleerde progressievrije survivalcurve. De fabrikant geeft dan voorrang aan die laatste curve. Het is echter gebruikelijker en conservatiever om voorrang te geven aan de OS-curve. Overigens blijft de kosteneffectiviteit van olaparib dan nog steeds gunstig.
- Het is de vraag of het door de fabrikant gebruikte model fit for purpose is. Na de eerste lijn, worden nog drie vervolglijnen verondersteld. Het was transparanter geweest als die ook waren gemodelleerd. Dan hadden de kosten die de placebogroep later maakt, explicieter kunnen worden uitgedrukt.
- Aan de hand van de OS die in SOLO 1 is geobserveerd, is een behandelingseffect geschat. Het effect daarvan wordt meegenomen in het model en geeft een klein verschil in overleving. Zonder het

behandelingseffect, zou de ICER € 500 hoger zijn. Het verschil in OS komt met name door de cure rate. Het is echter niet duidelijk waarop de percentages van de cure rate zijn gebaseerd. Opgemerkt wordt dat bij de cure rate de parameters worden ingeschat. De modelleur is daar flexibel in.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021006619

- Uit het NICE-dossier blijkt dat daar in de base case de ICER twee keer zo hoog uitkwam. Daar zijn geen cure-rate modellen gebruikt en is in de ERG aangegeven dat de ICER met een gereede mogelijkheid zou kunnen uitkomen boven het bedrag van € 50.000. Er waren scenario's met ICER's van € 200.000 tot € 500.000. Met dezelfde data en verschillende modellen kan men dus alle kanten op. De uitkomsten zijn zeer onzeker, en nu redeneert de fabrikant van twee kanten naar zichzelf toe (grote cure rate met bijbehorend OS-winst en tegelijkertijd enkel eenmalig de kosten van drie vervolglijnen). Het is lastig om in dit dossier één assumptie aan te wijzen die niet klopt. De structurele onzekerheid begint al bij de basis (de cure rate) en het samenpakken van alle vervolglijnen. Het model zou groter moeten zijn.
- Een WAR-lid zou een gevoeligheidsanalyse willen zien met een scenario zonder OS-winst. Opgemerkt wordt dat het probleem vooral zit in het doortrekken van OS-curve en het punt waarop die de PFS-curve raakt. Nu is de OS het minimum van PFS en OS. Maar niet de OS, doch de PFS zou het minimum moeten zijn.
- Volgens het dossier, bestaat het actief volgen uit follow-upbezoeken alsmede fysiek en gynaecologische onderzoek. Bloedonderzoek en beeldvorming zouden pas na progressie gebeuren. Door WAR-leden wordt bevestigd dat dit de standaard is. Alleen op basis van klachten wordt actie ondernomen. Dat is dus correct verwerkt in het model.
- Gevraagd wordt of olaparib in de tweede lijn care as usual is. Andere WAR-leden bevestigen dat vooral niraparib, de concurrent van olaparib, wordt gebruikt in de tweede lijn voor recidivebehandeling van ovariumcarcinoom. Als de PARP-remmer in de eerste lijn is gegeven, gebeurt dat niet meer in de tweede lijn.. Er zijn nog geen data van treatment beyond progression. De meerkosten zullen dus relatief beperkt zijn en er is inderdaad sprake van verschuiving van kosten.
- ZIN werkt met een mediane behandelduur. In de FE en BIA kan men, naar mening van de WAR, beter gemiddelden hanteren omdat de uitschieters de kosten bepalen.
- Opgemerkt wordt dat de medische kosten voor de laatste drie maanden van leven laag zijn ingeschat. Deze ziekte geeft veel morbiditeit in de laatste fase van het leven. De medische consumptie is echter lastig te kwantificeren.
- Het wekt verbazing dat actief volgen van patiënten vrijwel even duur is als initiële toediening. Uitgelegd wordt dat in beide gevallen hetzelfde middel wordt verstrekt, zij het dat dit bij de één in een eerdere fase gebeurt dan bij de ander. Het gaat nu om de vraag hoeveel overlevingswinst eerdere toediening oplevert bij patiënten met ver gevorderd ovariumcarcinoom.
- Er is een financieel arrangement getroffen bij de NHS, waardoor een deel van de onzekerheden met betrekking tot overleving wordt

opgevangen. Voorgesteld wordt om dit mee te geven aan het ministerie.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021006619

Conclusie

De WAR beantwoordt de vragen van ZIN als volgt:

- Bent u het eens met het niet meenemen van de substitutie in de BIA? Het Zorginstituut geeft aan de met een gemiddelde PFS van zes jaar in de actief volgen arm substitutie niet relevant is voor de BIA. De WAR vindt dat substitutie moeten worden meegenomen indien relevant.
- Bent u het eens met de aannames en berekeningen in de BIA? De WAR zou de gemiddelde behandelduur willen zien in plaats van de mediane behandelduur.
- Wat vindt u van het gebruik van de verschillende time to discontinuation curves bij het bepalen van de behandelduur met PARP-remmers? ZIN wijst erop dat de gemiddelde behandelduur in de SOLO-2-studie niet overeen lijkt te komen met de curve. De vraag is hoelang patiënten in de tweede lijn worden behandeld met een PARP-remmer.
De WAR adviseert om te vragen naar een gevoeligheidsanalyse waarbij in de tweede lijn dezelfde time to discontinuation curve als in de eerste lijn wordt gebruikt. De gemiddelde behandelduur is, in geval van recidive, korter dan in de eerste lijn. Dat moet echter worden nagevraagd.
- Bent u het eens met de aanname dat een deel van de patiënten geneest na vijf jaar PFS (36% in de olaparib-arm en 15% in de actief volgen arm)?
De WAR adviseert om ook hier te vragen naar gevoeligheidsanalyses van de cure percentages en een extra analyse met een voorzichtigere schatting van de cure rate.
- Wat vindt u van ons voorstel voor een scenario waarin de OS gelijk is?
De WAR vindt dat een goed idee.
- Wat vindt u van het verschil in de mediane PFS uit de SOLO-1-studie (13,8 maanden) en de gemiddelde PFS uit het model (6,03 jaar)?
WAR-leden vinden, met een cure rate van 36%, een PFS van circa zes jaar aannemelijk. De PFS-curve gaat in het begin scherp naar beneden en daarna stagneert de daling. Na meer dan tien jaar is nog 12% progressievrij. Dat komt door de cure rate. Bent u het eens met de discussiepunten en conclusie in het FE-rapport?
De WAR kan zich vinden in de conceptconclusie van onvoldoende methodologische kwaliteit.
- Hebt u aanvullende discussiepunten voor het FE-rapport?
Die zijn hiervoor aan de orde gekomen.

Olaparib (Lynparza®), tweede bespreking
20 januari 2020

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021006619

Farmacotherapie

De commissie is het eens met de wijzigingen in het conceptrapport en met de antwoordbrieven.

BIA

De commissie vraagt zich af waarom voor actief volgen de vervolgbehandelingen wel zijn meegenomen maar voor de olaparib arm niet. Het Zorginstituut geeft aan dat de mediane behandelduur bij olaparib 24,6 maanden is maar dat het effect langer aanhoudt, tenminste nog 7,4 maanden waardoor dit niet relevant is voor de budget impact analyse.

De commissie geeft aan dat zij het niet eens is met het gebruik van de mediane PFS en behandelduur in plaats van het gemiddelde. In de budget impact analyse wordt er nu namelijk vanuit gegaan dat 100% start bij de mediane PFS terwijl dit in de praktijk niet voor elke patiënt geldt. Het zou netjes zijn om te kijken welk percentage binnen de drie jaar valt. Mogelijk is het effect op de budget impact namelijk erg beperkt. Het Zorginstituut geeft aan dat zij dit uit gaat zoeken.

FE

De commissie geeft aan dat de extra scenario's voor de MCM niet persé best en worst case zijn maar dat het waarschijnlijk wel een redelijke inschatting is van de reikwijdte van de cure percentages. Het cure percentage moet behoorlijk laag zijn om tot de €50.000 per QALY te komen. De commissie geeft aan dat zij het er niet mee eens is dat de registratiehouder de OS over de PFS heen trekt, hierdoor ontstaat een overschatting van het effect op de OS. Zeker omdat je weet dat de controle groep minder vaak een PARP remmer heeft gehad dan in de Nederlandse praktijk.

De commissie verzoekt het Zorginstituut om iets meer te doen met de EVPI, aangezien deze substantieel is ten opzichte van de budget impact. Het advies is om onderzoek te doen om te controleren of het OS effect ook gerealiseerd gaat worden in de praktijk.

De commissie vraagt zich af of de niet-gerateerde kosten in gewonnen levensjaren goed zijn meegenomen in het mode, aanleiding hiervoor is de grote impact hiervan. Zorginstituut geeft aan dat gezien het cure percentage deze impact te verwachten is.

Het Zorginstituut vraagt de commissie nog naar het percentage patiënten die na behandeling met olaparib in de vervolgbehandeling ook een PARP remmer zullen krijgen. De commissie geeft aan dat zij intuïtief 5% (zoals in het huidige model wordt gebruikt) al veel vindt omdat er geen enkel bewijs is dat na progressie tijdens gebruik van een PARP remmer nog een PARP remmer zou werken. De commissie gaat akkoord met het huidige percentage van 5.

Een lid geeft aan dat zij de impact van het scenario waarin de OS gelijk is verrassend klein vindt. Er wordt aangegeven dat dit komt omdat het verschil in OS (tot het punt van kruising met de PFS) tussen beide armen al minimaal was, hierdoor is de impact van dit scenario ook erg beperkt.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021006619

De commissie vraagt zich af of dit nou de beste schatting is van de ICER. Wel is er vertrouwen dat er een erg grote kans is dat de ICER beneden de €50.000 blijft. De commissie kan leven met de onzekerheden die overblijven en is akkoord met het FE rapport.