



# WAR CG notulen avelumab (Bavencio®) in combinatie met axitinib (Inlyta®)

## **Avelumab Bavencio® in combinatie met axitinib (Inlyta®), eerste bespreking**

20 januari 2020

Zorginstituut Nederland

**Datum**

23 september 2020

**Onze referentie**

2020040797

### Farmacotherapie

De commissie is niet overtuigd dat de behandeling therapeutische meerwaarde heeft. Verheldering is nodig van de volgende punten:

-De JAVELIN studie was gepowered op patiënten met minstens 1% PDL1 expressie in de tumor. De studie bevatte daarnaast patiënten met PDL1 negatieve (of onbekende) tumoren. Onder de patiënten met een PDL1 negatieve tumor (252/886, 28% van de totale populatie) is geen statistisch significant effect van de behandeling op PFS gevonden. Er ontbreekt methodologische onderbouwing om een positieve conclusie te kunnen trekken over het effect van A+A op PFS, ongeacht de PDL1 expressie?

-De studie-opzet sluit niet goed aan op de Nederlandse situatie. Axitinib wordt in Nederland nauwelijks gebruikt. Het is niet eens geregistreerd als monotherapie voor eerstelijns behandeling van niercelcarcinoom. Een meer logische keuze zou zijn geweest om de toegevoegde waarde van avelumab aan sunitinib te bestuderen. Zijn er argumenten om de validiteit van de gebruikte interventie en controle te verdedigen?

-Het studieprotocol van JAVELIN vermeldt dat data verzameld worden van kwaliteit van leven. Het farmaco-economisch dossier suggereert dat dit ook gedaan is. Echter de EPAR noch de publicatie van Motzer noch het FE-dossier bevatten bruikbare data over kwaliteit van leven voor de farmacotherapeutische beoordeling. Kan de registratiehouder deze data beschikbaar stellen?

### Overige punten

Twee WAR leden hebben enkele tekstuele en inhoudelijke opmerkingen over het rapport, o.a. over de Nederlandse richtlijn m.b.t. temsirolimus en over de contra-indicaties van axitinib + avelumab. Het Zorginstituut zal dit checken.

Een WAR lid vindt het beter als we 'niet van toepassing' i.p.v. 'laag risico' zetten in de GRADE tabel, als er maar één studie is.

Een WAR lid geeft aan dat er in de praktijk doorbehandeld zal worden met één van de middelen (avelumab of axitinib), als het andere middel gestaakt moet worden wegens bijwerkingen.

Een WAR lid vraagt zich af of het Zorginstituut de minister kan adviseren om A+A langer in de sluis te houden, aangezien er een nieuwe interimanalyse van OS verwacht wordt in mei van dit jaar.

Conclusie: Vooralsnog concludeert de commissie dat de behandeling therapeutische minderwaarde heeft. De registratiehouder zal gevraagd worden om verheldering op verschillende punten.

BIA/FE

Ondanks dat de concept conclusie luidt dat behandeling met A+A niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk zijn de BIA en het FE rapport wel besproken in de WAR.

**Datum**  
23 september 2020  
**Onze referentie**  
2020040797

Een WAR lid plaatst vraagtekens bij de scenario's in de BIA waarbij er rekening is gehouden met substitutie met pembrolizumab+axitinib (P+A). Het toekomstige behandellandschap zou nog te onzeker zijn waardoor de budgetimpact nu lager lijkt dan dat het mogelijk zal worden.

Een ander WAR lid kan zich wel vinden in de scenario's omdat er geanticipeerd wordt op het toekomstige behandellandschap. Het is aannemelijk dat de twee andere (P+A en I+N) nieuwe behandelingen voor deze indicatie eerder beschikbaar komen dan A+A.

De WAR leden zijn het eens dat het additioneel toegepaste immunotherapie effect op de algehele overleving in de A+A arm geen onderdeel uit moet maken van de base-case en dat de vervolghandelingen overeen moeten komen met de Nederlandse behandelpraktijk. De ICER zal daardoor hoger uitvallen dan nu is gerapporteerd door de registratiehouders.

Naast deze punten hebben twee WAR leden enkele tekstuele opmerkingen over het rapport, o.a. over de vormgeving van de tabellen en de figuren in het rapport. Het Zorginstituut zal dit controleren.

Conclusie: Vanwege de conclusie dat A+A vooralsnog een therapeutische minderwaarde heeft zijn er geen conclusies getrokken met betrekking tot de budgetimpact en de farmaco-economische analyse. Een behandeling die niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk is in beginsel nameijk geen verzekerde zorg. Vanwege de genoemde discussiepunten rondom de farmacotherapeutische beoordeling is het wel wenselijk om de registratiehouders om een subgroep analyse voor de PD-L1 positieve patiënten te vragen, evenals een vergelijking met P+A in de kosteneffectiviteitsanalyse.

## **Avelumab Bavencio® in combinatie met axitinib (Inlyta®), tweede bespreking**

23 maart 2020

Zorginstituut Nederland

**Datum**

23 september 2020

**Onze referentie**

2020040797

### FT rapport

Naar aanleiding van de consultatieronde is de eindconclusie van het FT-rapport gewijzigd. Deze wijziging t.o.v. het eerste conceptrapport komt voort uit de aanvullende informatie welke is aangeleverd door de fabrikant en het advies en de plaatsbepaling van de Richtlijncommissie Niercelcarcinoom en de commissie BOM (cieBOM). In de JAVELIN Renal 101-studie wordt bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC een statistisch significant en klinisch relevant (voldoet aan PASKWIL-criteria) langere PFS gezien na eerstelijnsbehandeling met avelumab-axitinib dan na behandeling met sunitinib. Op basis van deze beschikbare data heeft de cieBOM een positief advies gegeven. Het advies van cieBOM is van voorlopige aard vanwege de immaturiteit van de data op algehele overleving.

De WAR leden geven input bij welke patiëntengroep A+A ingezet zou moeten worden. Er zijn geen specifieke gegevens om op dit moment een IDMC/MSKCC risicogroep uit te sluiten, al zijn de aantallen patiënten in de favorable en(zeker) poor prognosis groepen wel klein in de studie. Er wordt geconcludeerd dat de indicatie eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd of gemetastaseerd RCC, met heldercellige component en een ECOG score van 0-1 de juiste is. De aanvullende informatie van de registratiehouder omtrent de amendering van de studie naar het aantonen van de verbetering in PFS en OS bij de PD-L1 positieve patiënten waarbij een gate keeping strategie is gebruikt zijn belangrijke argumenten om in de eindconclusie de gehele groep, ongeachte PD-L1 status te handhaven. Dit kan nu nog sterker worden beschreven in het rapport. Daarnaast geeft een WAR lid aan dat het beter zou zijn om de IKNL richtlijn uit 2010 buiten beschouwing te laten ivm het snel beschikbaar komen van meer behandelmogelijkheden en heterogeniteit met de nieuwe richtlijnen. Het Zorginstituut gaat dit doorvoeren in het FT-rapport.

Een WAR lid is het eens met de eindconclusie. Andere leden zien meer in een voorlopig negatief of een voorlopig positief advies totdat de nieuwe OS data bekend zijn (welke gepland staan voor mei 2020. PM: fabrikant heeft nu aangegeven dat de analyse gepland staat in juni 2020, afhankelijk van de situatie in sites mbt covid-19 virus). Het Zorginstituut zet uiteen dat volgens het beoordelingskader in de eindconclusie vermeld dient te worden of het wel of geen stand van de wetenschap en praktijk is. Het Zorginstituut stelt daarom voor de eindconclusie in het rapport van definitieve aard te houden waarbij het Zorginstituut de immaturiteit van de algehele overleving zal benoemen als een onzekerheid in het advies naar de minister zoals zij in eerdere adviezen heeft gedaan. Indien de uitkomst van OS data van negatieve aard is of niet als klinisch relevant kan worden beschouwd, dan zal het Zorginstituut hierop anticiperen. Hierop hebben de WAR leden geen commentaar.

Conclusie: de WAR kan zich vinden in het FT rapport en de conclusie in het FT rapport met aanvullingen in de brief aan de minister

BIA rapport

De WAR leden hebben geen aanvullend inhoudelijk commentaar op de BIA.

**Datum**

23 september 2020

**Onze referentie**

2020040797

Conclusie: de WAR kan zich vinden in de aannames en de berekeningen in de BIA.

FE rapport

De WAR leden kunnen zich vinden in de door het Zorginstituut berekende ICER, waarbij de vervolghandelingen gebaseerd zijn op de verwachte Nederlandse behandelpraktijk, en het 'uitzetten' van het immunotherapie behandel-effect. Een WAR lid merkt op dat het toevoegen van een betrouwbaarheidsinterval bij de ICER (op basis van de model iteraties) de aanzienlijke onzekerheid rondom de kosteneffectiviteit beter reflecteert. Bovendien is een WAR lid van mening dat in het scenario dat is berekend door het Zorginstituut ook een time horizon van 40 jaar aangehouden moet worden, dit is de maximale time horizon dat het model toestaat. Dat is eenduidiger ten opzichte van de richtlijnen. De ICER zal hierdoor wat afnemen. Daarnaast wordt voor de PFS een iets gunstigere utiliteit (waarschijnlijk niet significant) aangenomen dan voor post-progressie, wat wel gebruikelijk is. In de brief van de registratiehouder staat dat er geen verschillen in utiliteiten tussen de behandelarmen werd waargenomen, en hier wordt geen verschil in gemaakt in het model. Hier zit een inconsistentie in redeneren, wat benoemd kan worden in het rapport.

Conclusie: de WAR kan zich vinden in het FE rapport en de ICER van €116.169 (95%BI €55.911-€231.664) per QALY.