



WAR CG notulen polatuzumab vedotin (Polivy®)

polatuzumab vedotin (Polivy®), eerste bespreking

21 september 2020

FT-rapport

Polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. Voor deze patiënten zijn er geen vaste behandel mogelijkheden. De mediane overleving van deze patiënten bedraagt 6-12 maanden. In de Nederlandse praktijk wordt bij deze patiënten meestal een palliatieve behandeling met R-PECC of minder vaak BR ingezet. Beide behandelingen zijn niet geregistreerd voor toepassing bij de populatie.

Een vergelijking van Pola-BR met R-PECC was niet mogelijk omdat er slechts weinig onderzoek is verricht naar deze behandeling. De lymfoomwerkgroep van de HOVON beschouwt de behandeling BR vergelijkbaar met R-PECC als het gaat om effectiviteit en veiligheid en BR is als vergelijkende behandeling meegenomen worden in deze behandeling. Pola-BR is direct vergeleken met BR in één kleine fase 2 open label RCT in de populatie en is op basis van deze studie geregistreerd als *conditional* in afwachting van meer data. Een EUnetHTA beoordeling is eveneens uitgevoerd en de conclusies daarvan waren dat er een verschil is in het voordeel van Pola-BR versus BR voor de volgende eindpunten: complete respons, algehele overleving en progressievrije overleving. Er is geen verschil tussen Pola-BR en BR voor de volgende eindpunten: ernstige bijwerkingen (inclusief graad 3-4) en staken vanwege ongunstige effecten. De studie heeft beperkingen, er is een hoog risico op bias.

De conclusies van de aanvullende beoordeling door ZIN luiden dat het op basis van de fase 2 studie lastig is een uitspraak te doen over het relatieve verschil in algehele overleving tussen Pola-BR en BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. De mediane totale overleving was 12,4 maanden in de Pola-BR arm vergeleken met 4,7 maanden, wat overeenkomt met een mediane absolute winst van 7,7 maanden bij toevoeging van polatuzumab aan BR. Dit grote effect doet vermoeden dat Pola-BR in deze patiëntenpopulatie *mogelijk* leidt tot een klinisch relevant voordeel ten opzichte van BR. Daarnaast geeft Pola-BR *mogelijk* een klinisch relevante verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van BR bij deze patiënten. De gemeten mediane absolute winst of progressie vrije overleving bedroeg 5,8 maanden.

Voor ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit spreken voor Pola-BR of BR. Er is geen klinisch relevant verschil aangetoond op deze cruciale uitkomstmaten. De conceptconclusie is dat Pola-BR voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bevindingen van de referenten op de vragen

- De referent wijst op een kleine fase 2 studie zonder goed statistisch plan. De referentiebehandeling is verdedigbaar. De veiligheidsdata zijn gebaseerd op een groter cohort ten opzichte van de geïnccludeerde patiënten in de kleine fase 2 studie.
- De finale afweging is lastig, wel zijn er grote verschillen gevonden in de progressievrije overleving die zich vertaalt in de overall survival.
- Er loopt ook een studie naar dit geneesmiddel in de eerstelijns behandeling van DLBCL (vergelijking met R-CHOP), dit geeft mogelijk de hoge verwachtingen van dit geneesmiddel weer.
- Naar verwachting kunnen de PASKWIL criteria worden geëxtrapoleerd in dit dossier.
- De referenten zijn het eens met het afwaarderen betreffende de GRADE tabel en zijn verdeeld over de keuze om arm G als ondersteunend bewijs mee te nemen in deze beoordeling.
- Geadviseerd wordt in het rapport op te nemen dat de subgroepen in ieder geval stratificeren voor een responsduur op eerdere behandelingen van meer of minder dan twaalf maanden.
- De referent heeft moeite met de eindconclusie vanwege het risico op bias en de kleine studie, de andere referent kan zich er goed in vinden.
- De opvatting van de lymfoomwerkgroep over de gelijke effectiviteit en veiligheid van de vergelijkende behandelingen (BR en R-PECC) is een aanname. De studie is goed, maar klein en het primaire eindpunt is respons. Het gewenste eindpunt overleving is slechts een secundair eindpunt. De eindpunten zijn voor de commissie daarom lastig op waarde te schatten. Benadrukt wordt dat dit geneesmiddel op basis van de grootte van het gevonden effect positief wordt beoordeeld.
- De uitgebreide samenwerking tussen het Zorginstituut en EUnetHTA bij dit type rapporten wordt positief beoordeeld. De verwijzing in het voorliggende FT-rapport naar het EUnetHTA rapport is prima.

Discussie

- De beoordelaar geeft aan dat de data van arm G zowel worden genoemd in het EUnetHTA-rapport als in de EPAR en dat deze daarom zijn beschreven in het FT-rapport. De referenten zijn akkoord met de beschrijving van arm G als ondersteunend bewijs, gezien dit in lijn is met de EMA.
- Klein fase 2 onderzoek wordt kritisch beoordeeld als niet-optimale studie, voor de WAR is er het risico dat conclusies worden bepaald op niet-optimale eindpunten. Opgemerkt wordt dat dit is geadviseerd door de EMA, de WAR kan een grens aangeven.

BIA en FE-rapport

De beoordelaar belicht dat toepassing van Pola-BR bij de behandeling r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT worden de kosten geraamd op € 2,3 miljoen in het eerste jaar tot € 4,3 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Er is geen standaard tweede- en derdelijns behandeling voor patiënten met r/r DLBCL die niet in

aanmerking komen voor SCT. Het is onduidelijk of het huidig gepresenteerde behandelalgoritme de klinische praktijk correct weergeeft. De marktpenetratie is onzeker en dit vertaalt zich in een onzeker aantal patiënten en de budgetimpact.

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Pola-BR van voldoende methodologische kwaliteit is. De ICER van Pola-BR bedraagt € 55.512 per QALY ten opzichte van de vergelijkende behandeling BR. Bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY is Pola-BR kosteneffectief ten opzichte van BR. De kans dat Pola-BR kosteneffectief is geschat op 69,4%. Kritiekpunt is onder andere dat de methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse niet aansluit op de standaardanalyse omdat de productiviteitskosten niet zijn meegenomen in het model.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020054567

Bevindingen van de referenten

- Gevraagd wordt naar de stelligheid over de marktpenetratie en voorgesteld wordt aan de BIA scenarioanalyses toe te voegen over andere marktpenetraties.
- De indruk wordt gewekt dat wordt aangestuurd op substitutie van BR en dit is niet van toepassing voor patiënten die het middel nu al gebruiken.
- Het genoemde aantal van 288 patiënten betreft de totale populatie, volgens de BIA komt maar een deel van de mensen in aanmerking en dan is het beter om de aantallen 120+19 te noemen zoals beschreven staat in hoofdstuk 2.
- Voorgesteld wordt aan de conclusie toe te voegen dat er onzekerheid is over de marktpenetratie en daarmee ook over de uitkomsten van budgetinschattingen.
- Het aantal opmerkingen in het FE-rapport is toereikend om te stellen dat de methodologische kwaliteit onvoldoende is. Geadviseerd wordt de fabrikant te verzoeken de vragen zo goed mogelijk te beantwoorden.
- Gewezen wordt op het veronderstelde hoge zorggebruik, voor de periode na de eerste twee jaar is het wenselijk een aan te geven dat dit mogelijk niet overeenkomt met de praktijk en dat het modelleren van intensieve zorggebruik voor langere tijd kan resulteren in een overschatting van de kosten.
- In de univariate gevoeligheidsanalyses wordt weinig gevarieerd en dat is zichtbaar in de resultaten die rondom de puntschatting uitkomen. Al bij tabel 17 zou hierop kritiek kunnen worden geformuleerd.
- Aan het eind van het rapport ligt de nadruk sterk op de inschatting en voorgesteld wordt conservatiever te formuleren dat de kosteneffectiviteit van het middel uitkomt op 70% waarschijnlijkheid bij de referentiewaarden, hetgeen geen hoge waarschijnlijkheid is vanwege 30% onzekerheid.
- De FE is wellicht aan de conservatieve kant, de indruk is dat het vangen van onzekerheden niet geheel is gelukt. De referent heeft hierover een e-mail gestuurd.

Berekening van de mediane ICER is niet gebruikelijk en geadviseerd wordt deze niet op te nemen in het rapport en in de conclusie te laten doorwegen dat het grote onzekerheden betreft in op basis van een kleine studie met een niet-finale uitkomst. De hoop is dat het effect zich laat zien in de komende jaren. De focus ligt nu op zaken die niet de kern zijn zoals productiviteitsverlies, terwijl de referenten het erover eens zijn dat het rapport methodologisch onvoldoende is alsook niet neigt naar kosteneffectiviteit van Pola + BR.

Discussie

De referent brengt twee berekeningsmethoden in voor het bepalen van de gemiddelde ICER uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse. De referenten geven aan dat het presenteren van een mediane ICER niet de standaard is, en bij voorkeur de gemiddelde ICER uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse wordt gerapporteerd. Ter controle, wordt voorgesteld om de berekende incremental net monetary benefits te evalueren in het model.

De beoordelaar past het rapport aan.

polatuzumab vedotin (Polivy®), tweede bespreking

26 oktober 2020

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020054567

FT-rapport

De beoordelaar leidt de bespreking in van polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. De concepteindconclusie is therapeutische meerwaarde. Polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De WAR heeft aangegeven dat de kleine fase II studie waarop de beoordeling is gebaseerd een groot risico op bias heeft. De positieve beoordeling van het dossier berust op de grootte van het gevonden effect op de algehele overleving. De voorgestelde aanpassing van het rapport om duidelijker op te nemen dat in de analyse is gestratificeerd voor responsduur is overgenomen.

Het conceptrapport is vervolgens ter consultatie gestuurd naar alle partijen. De patiëntenvereniging, beroepsgroep en registratiehouder konden zich vinden in de concepteindconclusie, de zorgverzekeraars niet. Deze wijzen op een aantal onzekerheden van de beoordeelde studie en de inzet van de behandeling in de praktijk. De concepteindconclusie is ongewijzigd.

Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen

- Duidelijk rapport.
- Eens met de voorgestelde antwoordbrieven aan de partijen.
- Uitsluiting van de subgroep van patiënten met lymfoom in de hersenen in de studie is geen valide argument voor onzekerheid van de inzet in de klinische praktijk, want voor deze patiënten geldt een specifieke/andere behandeling. Te overweging wordt gesteld de subgroep uit te sluiten van de eindconclusie vanwege hun andere behandeltraject. Voorgesteld wordt te benoemen dat deze patiënten niet zijn onderzocht.
- Akkoord met de eindconclusies in het FT-rapport.

De beoordelaar neemt in het rapport een zin op over de exclusie van de patiënten met lymfoom in de hersenen.

BIA

De patiëntenvereniging en de beroepsgroep konden zich vinden in de concepteindconclusie. De registratiehouder en de zorgverzekeraar konden zich niet vinden in de concepteindconclusie. ZN is van mening dat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab te laag is ingeschat. In de definitieve budgetimpactanalyse is het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met polatuzumab vedotin naar boven bijgesteld. De beschikbaarheid van een 30 en 140 mg vial is meegenomen.

De conclusie van de BIA is gewijzigd en luidt dat toepassing van Pola-BR bij de behandeling van r/r DLBCL gepaard zal gaan met meerkosten die geraamd worden op € 7,6 tot maximaal 13,5 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. Minimaal refereert aan een scenario waarin met lagere marktpenetratie is gewerkt, maximaal refereert aan een hogere marktpenetratie. Er blijven bronnen van onzekerheid.

FE-rapport

De WAR heeft aangegeven dat op basis van het aantal aangehaalde kritiekpunten de methodologische kwaliteit van de aangeleverde analyse onvoldoende was. De patiëntenvereniging, beroepsgroep en zorgverzekeraars konden zich vinden in deze eindconclusie. Na aanvullende analyses en toelichtingen van de registratiehouder concludeert ZIN dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is. In deze analyse is de beschikbaarheid van een 30 én 140 mg vial meegenomen. Er is nog een gebrek aan bewijs op een aantal punten en dat komt overeen met de BIA. Er is geen standaard tweede- en derdelijnsbehandeling, daarom is het onduidelijk of het huidig gepresenteerde behandelalgoritme de klinische praktijk correct weergeeft.

Er worden alleen kosten meegenomen van bijwerkingen die resulteren in hospitalisatie of dagbehandeling. ZIN is van mening dat dit een incompleet beeld kan geven van de totale kosten van de bijwerkingen. Bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat Pola-BR kosteneffectief is ten opzichte van bendamustine en rituximab 75,6%. Dit betekent dat er nog een aanzienlijke kans is dat Pola-BR niet kosteneffectief is ten opzichte van bendamustine en rituximab (24,4%).

Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen

- De referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen en de concepteindconclusie van de BIA.
- Het is prettig dat de kleine verpakking net op tijd op de markt komt.
- Een referent vraagt aandacht voor onduidelijkheden in tabel 1 in de BIA en verzoekt de beoordelaar hier naar te kijken.
- De gevoeligheidsanalyses zijn door de fabrikant uitgevoerd en toegevoegd. Het is goed dat een grote impact op de ICER zichtbaar is. De resterende onzekerheden in het FE-rapport zijn goed beschreven en geconcludeerd mag worden dat het rapport van voldoende methodologische kwaliteit is.
- De utiliteiten van succesvol behandelde patiënten zijn niet benoemd, een referent is van mening dat dit nog steeds een onzekerheid betreft en verzoekt de eerder gepubliceerde passage hierover opnieuw op te nemen. De kwaliteit van leven na succesvol behandelen is een van de invloedrijkste parameters in het model.