



WAR CG notulen niraparib (Zejula®)

niraparib (Zejula®), eerste bespreking

22 februari 2021

FT-rapport

Niraparib is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie. In het rapport is niraparib direct vergeleken met een actief volgen beleid en indirect met olaparib (bij patiënten met een bewezen BRCA1/2-mutatie). Een advies van de Commissie BOM over de plaatsbepaling van niraparib in Nederland wordt naar verwachting in februari 2021 gepubliceerd. De directe vergelijking tussen niraparib ten opzichte van placebo is gebaseerd op de PRIMA-studie, een gerandomiseerd dubbelgeblindeerd fase III onderzoek. In relatie tot de gunstige effecten van niraparib acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel. Patiënten met een BRCA1/2-mutatie uit de PRIMA-studie (niraparib) zijn indirect vergeleken met patiënten uit de SOLO1 studie (olaparib). Niraparib lijkt een minder groot effect te hebben op de PFS dan olaparib. De ongunstige effecten kunnen niet worden vergeleken, omdat er geen informatie is aangeleverd door de fabrikant.

Het Zorginstituut concludeert dat niraparib een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom ongeacht biomarkerstatus. Daarmee voldoet niraparib aan de stand van de wetenschap en praktijk. Of niraparib een gelijke waarde heeft ten opzichte van olaparib bij het BRCA1/2-gemuteerd ovariumcarcinoom blijft onduidelijk.

Referenten

- Een referent noemt het rapport herkenbaar en meldt dat de Commissie BOM zich voorlopig positief uitspreekt over het middel op basis van de progressievrije overleving.
- Opgemerkt wordt dat het zorgelijk is dat de fabrikant de ongunstige effecten niet heeft uitgesplitst naar mutatiestatus. Er zijn aanwijzingen dat niraparib toxischer is dan olaparib. Voorgesteld wordt de fabrikant te vragen de ongunstige effecten specifiek bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie te leveren.
- Een referent wijst de beoordelaar op de systematisch review van Stenner.

De WAR concludeert meerwaarde voor de patiënten met een BRCA-wildtype status. Voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie kan een gelijke waarde met olaparib op basis van de huidige beschikbare gegevens niet worden aangetoond. Voor deze groep voldoet niraparib niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

BIA

Naar verwachting zullen in totaal 625 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met niraparib. Rekening houdend met substitutie wordt de budgetimpact geschat op € 15,8 miljoen in jaar drie.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021024979

Referenten

- De onderhoudsbehandeling is gesetteld, de verwachte verhouding voor de gemuteerde patiënten van 50% niraparib en 50% olaparib is plausibel.
- De dosering roept vraagtekens op.
- De onderbouwing voor de verwachte overeenkomst van de mediane behandelduur en de gemiddelde behandelduur ontbreekt. Op basis van de progressievrije overlevingscurve mag juist worden verwacht dat de mediane behandelduur geen goede weergave is voor het gemiddelde.
- De kosten van de vervolghandelingen zijn niet duidelijk.
- De bron ontbreekt voor de bewering van de fabrikant dat 75% van de patiënten in FIGO stadia III of IV een hooggradige vorm van ovariumcarcinoom heeft.
- In overweging wordt gegeven een scenario toe te voegen vanwege de eindconclusie dat de grootste onzekerheid het aandeel van de PARP-remmers in de tweede lijn is.
- Het aantal tabletten per maand is onduidelijk.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

FE-rapport

De fabrikant rapporteert een ICER € 26.228 per QALY ten opzichte van actief volgen. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 3,00 QALYs per patiënt, de gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 64.287. Bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat niraparib kosteneffectief is ten opzichte van actief volgen 100%.

Op dit moment concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van niraparib van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Dit wordt vooral veroorzaakt door onzekerheden rondom de OS. De OS data is niet matuur, de gekozen manier van OS extrapolatie resulteert in een verbeterde OS in de interventie arm terwijl dit onzeker is en tot slot zitten in deze indicatie veel verschillende subgroepen terwijl de fabrikant de patiënten als een populatie beschouwt.

Referenten

- Waardering voor de aangeleverde kritiekpunten en eens met alle discussiepunten.
- De eerste twee vragen aan de WAR zijn lastig te beantwoorden, raadpleeg hiervoor klinische experts.
- Eens met een slechtere prognose en een hogere ziektelast.
- Twijfel of er een hogere ziektelast voor niraparib verondersteld kan worden.
- Meestal missen er niet veel items binnen de EQ-5D vragenlijst.

- Geadviseerd wordt het Nederlandse tarief van EQ-5D-5L direct te gebruiken.
- Onduidelijk is waarop de disutiliteit van 0,09 in tabel 10 is gebaseerd. Ook kan hier worden vermeld hoelang de disutiliteiten gelden.
- Klinische experts suggereren een andere hoeveelheid CT scans in de Nederlandse klinische praktijk, neem dit aantal CT-scans op in de base case.
- Bij tabel 14 ontbreekt een bronvermelding.
- Uren mantelzorg zijn gelijk alleen anders per gezondheidstoestand. Voor de actief volgen-groep worden hogere kosten voor mantelzorg verwacht (eerder naar PD toestand), tabel 14 laat echter hoge kosten zien voor de interventiegroep.
- In een levenslang model zijn disutiliteiten van een maand verwaarloosbaar.
- Opgemerkt wordt dat de behandeling voor de subpopulaties verschillend is, naar de comparators moet nader worden gekeken. Mogelijk hierbij ook verschillende comparators bij betrekken naast alleen actief volgen.
- Bij de gekozen modelstructuur kan worden opgemerkt dat patiënten na PFS naar PD gaan, wel worden kosten voor een tweedelijnsbehandeling toegevoegd.
- Opgemerkt wordt dat de OS wordt geschat op basis van de comparatorgroep. De PFS worden de twee armen onafhankelijk gemodelleerd, voor OS gebeurt dit niet.
- Er is een scenario met OS in een 1:1 ratio ten opzichte van de PFS, in de basecase wordt een relatie van 1:2 verondersteld. Hierbij nog een scenario toevoegen waarbij de verhouding tussen PFS:OS lager is dan de 1:1 verhouding.
- Productiviteitsverliezen zijn er al voordat de onderhoudsbehandeling start.
- In tabel 18 variëren de utiliteiten niet goed, zij blijven alleen stabiel of gaan omhoog en gaan niet omlaag. Daarnaast kan het genezingsjaar ook worden meegenomen in de gevoeligheidsanalyse, want er is geen onderbouwing voor de huidige veronderstelling van vijf jaar..
- .

Zorginstituut Nederland
 Bedrijfsdiensten
 Automatisering
Onze referentie
 2021024979

Discussie

- Er is een kleine groep patiënten bij wie de ziekte na volledige behandeling niet meer terugkomt. De stelling dat vijf jaar progressievrije overleving genezing betekent is risicovol. Het beschreven verschil tussen niraparib en actief volgen is speculatief.
- Vraag 2 wordt ontkennend beantwoord.
- De correlatie tussen PFS en OS wekt verbazing.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

niraparib (Zejula®), tweede bespreking

26 april 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021024979

Niraparib wordt voor de tweede keer besproken. Conclusie bij de eerste bespreking was dat bij patiënten zonder bewezen BRCA1/2-mutatie niraparib een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen. Daarmee voldoet niraparib aan de stand van de wetenschap en praktijk. Bij patiënten met een bewezen BRCA1/2-mutatie was het onduidelijk of niraparib een gelijke waarde heeft ten opzichte van olaparib. Daarmee voldoet niraparib voor deze patiënten niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Antwoordbrieven

Alle partijen hebben gereageerd op de conceptrapporten. De registratiehouder is het niet eens met de conceptconclusie voor patiënten met een bewezen BRCA1/2-mutatie, met als voornaamste argument dat er geen indirecte vergelijking gemaakt mag worden wanneer het behandelingsverschil over de verschillende baselijneprofielen. Het Zorginstituut is echter van mening dat hierbij voorbij wordt gegaan aan het bestaan van de GRADE-beoordelingsmethodiek.

De beroepsgroep geeft aan dat olaparib de voorkeur heeft voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie. Alleen voor patiënten die olaparib niet verdragen, heeft niraparib de voorkeur. De inzet van het middel is beperkt. Daarom lijkt de noodzakelijkheid van deze behandeling niet erg groot.

De zorgverzekeraars vinden dat niraparib niet voldoet aan stand van wetenschap en praktijk in de HRD-negatieve subgroep. Zij vinden dat de PASKWIL-criteria niet worden behaald. Het Zorginstituut is het daarmee niet eens en ziet geen reden om deze subgroep uit te sluiten.

De patiëntenvereniging was het eens met de conceptconclusie.

FT-rapport

ZIN zag op basis van de reacties van de stakeholders geen aanleiding om het FT-rapport en de eindconclusie aan te passen.

Referenten

- Het is waarschijnlijk een vergissing van de verzekeraars om te stellen dat niraparib niet voldoet aan stand van wetenschap en praktijk voor de HRD-negatieve subgroep;
- De antwoorden van de partijen geven inderdaad geen aanleiding tot aanpassing van het FT-rapport of de eindconclusie. De referenten kunnen zich eveneens in de antwoordbrieven vinden;
- In de brief aan de registratiehouder wordt op pagina 2 verwezen naar het relatieve effect voor de subgroep met een BRCA1/2-mutatie en restziekte. Daar staat ten onrechte dat het effect van niraparib lager (HR 0,40) is dan bij olaparib (HR 0,44). Dit moet hoger zijn;
- De voorkeur van de beroepsgroep voor olaparib wordt herkend;
- De gegevens die op verzoek van het Zorginstituut door de fabrikant verstrekt zijn, geven duidelijk aan dat ongunstige effecten ruim twee keer vaker voorkomen bij niraparib dan bij olaparib;

- Op zowel pagina 26 als 27 van het FT-rapport wordt bij de gradeconclusie gesteld: "het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of niraparib resulteert in een "evenveel of minder" (non-inferieur) interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten als olaparib in patiënten met BRCA1/2-gemuteerd ovariumcarcinoom." Wellicht is het duidelijker om te spreken van "evenveel of meer".

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021024979

De beoordelaar zal de opmerkingen van de referenten meenemen.

BIA

Naar verwachting komen jaarlijks 500 patiënten in aanmerking voor behandeling met niraparib. De budgetimpact wordt geschat op € 13,2 miljoen in het derde jaar.

Referenten

- In de BIA wordt uitgegaan van een lagere dosering dan aanbevolen. Dat heeft een behoorlijke impact op het budget. Het is vreemd dat de dosering in de BIA afwijkt van die in het FE-rapport voor de vervolgbehandeling;
- De referenten zullen enkele tekstuele opmerkingen bij de brieven direct aan de beoordelaar sturen;
- In de vorige beoordeling werd aangenomen dat een therapeutisch gelijke waarde te verwachten was van niraparib ten opzichte van olaparib bij patiënten met de BRCA1/2-mutatie. Daarom werd olaparib in de BIA meegenomen. Echter, in de huidige BIA is slechts gerekend met de groep patiënten zonder de mutatie. Toch wordt op diverse plekken in de BIA nog verwezen naar olaparib als eerstelijns onderhoudsbehandeling. Dat is verwarrend. De BIA en de FT moeten in ieder geval consistent zijn. De beoordelaar licht toe dat 20% van de patiënten een BRCA-mutatie heeft. In de BIA is ervan uitgegaan dat alleen zij olaparib ontvangen. De BIA wordt nog nagelopen op consistentie op dit punt.

FE-rapport

De registratiehouder rapporteert een ICER van €18.927 per QALY ten opzichte van actief volgen. Bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat niraparib kosteneffectief is ten opzichte van actief volgen 100%. De registratiehouder heeft alle kritiekpunten van het Zorginstituut in het rapport overgenomen. Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van niraparib van voldoende methodologische kwaliteit is.

Referenten

- De referenten zullen tekstuele opmerkingen direct aan de beoordelaar doen toekomen;
- Effectiviteit is gebaseerd op stoppen na drie jaar volgens de stopregels in paragraaf 3.5.3. De stopregel leidt slechts tot een aanpassing in de kosten, en niet in de effectiviteit. Dat moet aan de tekst worden toegevoegd;
- De fabrikant heeft geen scenario met gelijke effectiviteit toegevoegd, maar de PRIMA-studie op basis van hazard ratio's is

- daarvoor een goed alternatief;
- Productiviteitsverliezen zijn op verzoek van het Zorginstituut toegevoegd in tabel 15. 70% van de patiënten stopt na diagnose met werken. De vraag daarbij is of deze groep wel in het model moet worden meegenomen, omdat dat pas start bij de onderhoudsbehandeling;
- Tabel 21 en 22 vermelden verschillende QALY's voor de ziektelastberekening. De berekening aldaar vraagt een nadere toelichting;
- Op pagina 50 is een scenarioanalyse met een lagere compliance van 75% uitgevoerd. Dat geeft een lagere ICER, maar de overige effecten zijn onduidelijk.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021024979

De beoordelaar zal de opmerkingen van de referenten verwerken.