



WAR CG notulen avelumab (Bavencio®)

avelumab (Bavencio®), eerste bespreking

26 april 2021

FT-rapport

De beoordelaar geeft een samenvatting van het FT-rapport. Het Zorginstituut concludeert daarin dat avelumab een meerwaarde heeft ten opzichte van best supportive care. Daarmee voldoet avelumab aan de stand van de wetenschap en praktijk. De toevoeging met avelumab ging gepaard met meer graad 3-4 ongunstige effecten. In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten echter acceptabel.

Vragen bij het FT-rapport aan de WAR zijn:

- Of voor deze indicatie ook de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling moet worden gehanteerd, en zo ja, of de minimale follow-upduur van drie jaar passend is gezien de vrij slechte prognose bij deze patiëntenpopulatie;
- Hoe de vrij beperkte absolute winst op de PFS ten opzichte van de grotere absolute winst op de OS te verklaren is;
- Of in de praktijk ook wordt doorbehandeld met immuuntherapie indien er sprake is van ziekteprogressie;
- Of de verdeling van de vervolgbehandelingen uit de studie overeenkomt met de vervolgbehandelingen die Nederlandse patiënten krijgen.

Referenten

- Uit deze ene studie blijkt dat het effect op overleving bijzonder is;
- Aanvankelijk gaat de PFS bijna loodrecht naar beneden. Immunotherapie heeft altijd enige tijd nodig, waardoor in het begin een aantal patiënten vroegtijdig uitvalt. Daarna gaan de curves voor PFS en OS van beide behandelarmen sterk uit elkaar lopen;
- De PASKWIL-criteria worden gehanteerd voor palliatieve behandeling, omdat er niet van wordt uitgegaan dat na een chemotherapiebehandeling geen restziekte is overgebleven. Een adjuvante behandeling zal niet van toepassing zijn;
- In de praktijk wordt een enkele keer toch doorbehandeld met immuuntherapie indien er sprake is van ziekteprogressie;
- Er is geen enkele bewezen vervolgbehandeling na immunotherapie, wat verklaart dat er een heel scala aan middelen is. De kans dat deze invloed kunnen hebben op de OS, is gering;
- De referenten kunnen zich vinden in de eindconclusie.

BIA

Naar verwachting zullen jaarlijks 332 patiënten in aanmerking komen voor behandeling. De budgetimpact wordt geschat op € 17,9 miljoen in het derde jaar. Het Zorginstituut wil weten of de WAR zich kan vinden in de berekening van de gemiddelde behandelduur.

Referenten

- Een mediane behandelduur kan op dit moment wel bepaald worden, maar een gemiddelde behandelduur wellicht nog niet. Het lijkt of de fabrikant de data heeft gebruikt alsof de trial volledig is afgerond, terwijl dat niet het geval is;
- Twee derde van de patiënten heeft al progressie na acht weken. Toch starten alle vervolgbehandelingen pas in het tweede jaar. De vraag is waarom dat voor een deel van de groep niet al in het eerste jaar zou kunnen. Behandeling na progressie heeft veel invloed op de kosten;
- Bijna alle behandelduren komen uit op zestien weken, behalve de vervolgimmunotherapie voor de best support care-arm, die uitkomt op 25 weken. Dat vraagt om een nadere onderbouwing. Vanuit de praktijk is dat verschil in behandelduur overigens herkenbaar;
- Mogelijk zijn de data uit de studie te immatuur om gebruikt te kunnen worden voor vervolgbehandeling;
- De kosten van best supportive care zijn niet in de BIA meegenomen.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021029643

FE-rapport

De registratiehouders noemen een ICER van € 105.141 per QALY ten opzichte van de best supportive care. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,66 QALY per patiënt ten opzichte van BSC. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 69.327. Als een referentiewaarde van € 80.000 per QALY wordt gehanteerd dan is de kans dat avelumab kosteneffectief is ten opzichte van best supportive care 28%. Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse voornamelijk van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Kritiek is er vooral op de toepassing van inputgegevens. Vraag aan de WAR is wat zij vinden van de interpretatie van de log-cumulatieve hazard plots door de registratiehouders voor zowel OS als PFS.

Referenten

- De studie gaat uit van doorbehandeling gedurende tien weken na progressie, terwijl dat bij de best supportive care vijf weken is. Daarbij is de vraag hoe dat in verhouding staat tot de Nederlandse praktijk;
- Het zou nuttig zijn om een scenario toe te voegen waarbij de stopregel van twee jaar wordt losgelaten;
- Wat betreft de bijwerkingen zijn er verschillen tussen de Javelin-studie, de uitgangspunten van het Zorginstituut en het rapport van de fabrikant;
- De patiëntkarakteristieken leeftijd en percentage mannen zouden niet moeten worden meegenomen in de probabilistische sensitiviteitsanalyse;
- Bij progressie en doorbehandeling zou na vier weken in de praktijk al een controle moeten plaatsvinden. Langere doorbehandeling als opgenomen in de studie is in Nederland ongebruikelijk;
- De behandelduur tijdens en na progressievrije overleving heeft grote invloed op de ICER. Patiënten die binnen een duur van 24 maanden progressievrij zijn, dienen nog een behandeling te ontvangen. Het is onduidelijk waarom in het model uitgegaan

- wordt van stopzetting binnen die termijn;
- Het is nuttig om te analyseren bij welke patiëntkarakteristieken verschillen verwacht worden, en welke impact deze op de uitkomst zouden hebben;
- De kosteninschatting van vervolgbehandelingen op basis van een vastgestelde duur lijkt onjuist;
- De kosten van best supportive care worden onterecht niet meegenomen, omdat de duur ervan bij de twee verschillende behandelarmen anders is;
- In tabel 25 wordt gesproken van gewonnen levensjaren, maar het betreft hier de absolute levensjaren;
- In figuur 4 wordt de hazard plots voor PFS al voor het nulpunt weergegeven;
- Een compliment van de referenten is dat de extrapolaties op basis van de observaties zeer helder in het rapport zijn weergegeven.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021029643

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

avelumab (Bavencio®), tweede bespreking

31 mei 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021029643

Antwoordbrieven/FT-rapport

Na de eerste bespreking kwam de WAR tot de conclusie dat avelumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Van alle partijen zijn reacties ontvangen op de conceptrapporten.

De registratiehouders zijn het eens met de conceptconclusie. Ze geven aan dat het aantal patiënten die na progressie nog worden doorbehandeld met avelumab aanzienlijk is. Toch heeft dat geen invloed op de overall survival. Niet alle opmerkingen met betrekking tot het FT-rapport van de registratiehouder zijn overgenomen.

De beroepsgroep geeft aan dat alleen in uitzonderlijke situaties doorbehandeling met avelumab zal plaatsvinden. Zorgverzekeraars Nederland en de patiëntenorganisaties kunnen zich in de conclusies van ZIN vinden.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de antwoordbrieven en het FT-rapport.

BIA

Alleen de registratiehouders hebben op de BIA gereageerd. Naar verwachting zullen jaarlijks 332 patiënten voor behandeling met avelumab in aanmerking komen. Rekening houdend met substitutie wordt de budgetimpact ingeschat op € 20,9 miljoen in het derde jaar. De stijging ten opzichte van het vorige rapport heeft voornamelijk te maken met de aanpassing in de behandelduur.

Referenten

- Het is jammer dat de registratiehouders de best ondersteunende zorg niet meenemen. Zij nemen dit mee in een scenario wat en geven daarbij aan dat dit bedrag een extreem scenario is.;
- Voor het overige kunnen de referenten zich in de BIA vinden.

Er zijn geen aanpassingen in de BIA nodig.

FE-rapport

In het definitieve FE-rapport hebben de registratiehouders alle door ZIN aangedragen punten overgenomen. Daarmee concludeert ZIN dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit is. De registratiehouders rapporteren een ICER van circa € 112.705 per QALY ten opzichte van de best ondersteunende zorg. Bij een referentiewaarde van € 80.000 is de kans dat avelumab kosteneffectief is 16%.

Referenten

- De referenten kunnen zich in het FE-rapport vinden, al vinden zij het ook hier jammer dat de registratiehouders de kosten voor best ondersteunende zorg niet meenemen;
- Het is nog steeds onduidelijk waar de gemiddelde behandelduur op gebaseerd is. De gemiddelde behandelduur voor de best

ondersteunende zorg is voor een kleine groep patiënten erg lang. Dat lijkt een onrealistische aanname. Het zou logisch zijn om een afkappunt te introduceren;

- Vreemd is dat geen enkele bijwerking boven de drempel van 5% uitkomt, terwijl bijwerkingen in het model toch worden meegenomen;
- De registratiehouder geeft aan dat een scenarioanalyse met een langere horizon conservatief zou zijn, maar die redentatie hoeft niet te kloppen;
- Op pagina 5 wordt gesproken van "life years gained", waar dat "life years" moet zijn;
- In de univariate gevoeligheidsanalyses lijkt de gekozen waarde van de discount rate onrealistisch

De opsteller zal het rapport aanpassen op basis van de geleverde input.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021029643