



WAR CG notulen osimertinib (Tagrisso®)

osimertinib (Tagrisso®), eerste bespreking

30 augustus 2021

FT rapport

Osimertinib is sinds 21 mei 2021 door de EMA geregistreerd als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassen patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met tumoren met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R) substitutiemutaties. De huidige standaardbehandeling van patiënten die een volledige tumorresectie hebben ondergaan en eventueel adjuvant zijn behandeld met chemotherapie, bestaat uit 'actief volgen'. In deze beoordeling is een vergelijking gemaakt met placebo. De effectiviteit is onderzocht in een fase-3 studie (ADAURA). De resultaten van de studie laten zien dat het nog zeer onzeker is wat het effect is op de algehele overleving. Deze onzekerheid wordt met name veroorzaakt, doordat de resultaten zijn gebaseerd op een ongeplande interim-analyse waarbij er sprake was van zeer immature data. Aanvullende analyses worden in 2024 verwacht. De resultaten laten wel zien dat osimertinib waarschijnlijk een aanzienlijk klinisch relevant effect heeft op de ziektevrije overleving (HR 0,20). Omdat het gevonden effect op de ziektevrije overleving aanzienlijk is, geldt bij deze cruciale uitkomstmaat een middelmatige kwaliteit van bewijs, ondanks dat er sprake is van een ongeplande interim analyse. Het is nog onzeker wat het effect is op de kwaliteit van leven. Behandeling met osimertinib resulteert in een klinisch relevante verhoging van incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en in een verhoging van patiënten die de behandeling staken. Beide incidenties zijn alsnog laag.

ZIN concludeert dat osimertinib bij deze indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Referenten

- Referenten kunnen zich vinden in de conclusie en het advies van ZIN.
- Het is een helder rapport.
- Op pagina 15 wordt een goede uitleg van GRADE gegeven en welke factoren de bewijskracht doen verlagen. Op deze plek zou daarnaast benoemd moeten worden welke factoren de bewijskracht doen verhogen. Die staan verderop beschreven. Vraag daarbij is bij welke grootte van een effect dit geldt.
- Er is slechts één RCT, de AUDARA studie. De interim-analyse heeft voortijdig plaatsgevonden. Op basis van die resultaten wordt nu een conclusie getrokken. Er is geen statistisch significant effect op de algehele overleving. Wel is er waarschijnlijk aanzienlijk effect op de ziektevrije overleving. Ook als het gaat om de kwaliteit van leven is er geen statistisch significant effect. Vraag is waarom niet wordt gewacht totdat de trial, die nog gewoon doorloopt, in 2024 voltooid is.
- De interim-analyse was niet gepland. Vraag is waarom deze is uitgevoerd. Het effect op ziektevrije overleving daarentegen is vrij

- indrukwekkend.
- Een *Independent Data Monitoring Committee (IDCM)* heeft het advies gegeven om de blinding vroegtijdig op te heffen vanwege het grote gevonden voordeel op ziektevrije overleving. De analyse is gedaan met aangepaste p-waarden en betrouwbaarheidsintervallen om een tweezijdige 5% type I-fout te behouden. De p-waarde is vrij scherp. Met die p-waarde is er daarom sprake van een significant resultaat op de interim-data.
 - Het is het overwegen waard om te zien wat er überhaupt moet worden gedaan met algehele overleving als meest belangrijke uitkomstmaat bij een adjuvante behandeling bij deze ziekte.
 - Gevraagd wordt hoe erg het is dat patiënten die een placebo hebben gekregen een recidief krijgen, met andere woorden wat kan worden voorkomen door deze mensen een 'onderhoudsbehandeling' te geven. Hoe erg is het om op basis van immature data te zeggen dat er echt een groot voordeel voor de patiënt is en het om die reden een kans moet krijgen. Dit hangt af van waar de metastase wordt getroffen. Het is lastig te voorspellen hoe het patroon van deze ziekte zich ontwikkelt.
 - Is een voorwaardelijke vergoeding een optie? De beroepsgroep geeft aan de hand van PASKWIL-criteria een voorlopig positief advies, zoals dat bij een adjuvante behandeling vaker gebeurt.
 - Er treden minder hersenmetastases op in de osimertinibgroep vergeleken met de placebogroep. Dit is echter gebaseerd op een post-hoc analyse met weinig events.
 - Dat er slechts één fase 3 RCT uitgevoerd is, is geen belemmering voor de beoordeling aangezien dat bij veel beoordelingen het geval is.
 - Kernvraag is of op basis van de data van de interim-analyse een oordeel kan worden gegeven of dat moet worden gewacht op de uitkomsten van de totale trial in 2024.
 - Er wordt geconcludeerd dat er op basis van de beschikbare gegevens toch een positief oordeel kan worden gegeven.

BIA

Rekening houdend met de aannames rondom de patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal toepassing van osimertinib gepaard gaan met kosten die geraamd worden op € 13,9 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Hierbij gaat het om 79 patiënten in het eerste jaar tot 106 patiënten in het derde jaar. Er heerst onzekerheid rondom de patiëntenaantallen en de marktpenetratie. De invloed daarvan op het kostenbeslag is in deze BIA niet onderzocht.

Referenten

- Referenten kunnen zich grotendeels vinden in de berekeningen en conclusie van de BIA.
- Soms wordt gesproken over 80%-90% van de longkankerpatiënten met NSCLC. Hier maar ook door het dossier heen wordt gesproken van 71%. De vraag is hoe dit wordt berekend.
- Gevraagd wordt waarom er wordt gerekend met de mediaan terugkeer van ziekte. Op pagina 13 wordt daarbij een verwijzing

gemaakt naar olaparib. Er zou juist met een gemiddelde gerekend moeten worden om de kosten te dekken.

- Er wordt in principe doorbehandeld tot progressie, tegelijkertijd wordt aangegeven dat er na drie jaar met de behandeling wordt gestopt. Dit omdat er een follow-up is van drie jaar en er daarna geen data meer is. De behandelduur zou verlengd kunnen worden als er meer data beschikbaar komt. Tegelijkertijd is het niet gebruikelijk om bij een adjuvante behandeling geen eindtermijn te hanteren. Zeker in dit geval omdat de prognose bij een niet kleincellig longcarcinoom een vrij ongunstig verloop heeft.
- In de inleiding wordt gesproken over een budgettair criterium van € 2,5 miljoen. Dit moet aangepast worden naar € 10 miljoen.
- Op pagina 6 staan de regels 2 tot en met 6 ook op 11 tot en met 15. Belangrijkste punt is dat er nu van het mediaan is uitgegaan.
- In tabel 6 op pagina 17 is te zien dat in het laatste kwartaal de mensen uit het eerste cohort allemaal progressie vertonen. Daarmee wordt gesuggereerd dat er geen mensen zijn die disease free blijven in de placebogroep. Dit wordt gecheckt door de opsteller.
- Er wordt in het gehele dossier, inclusief in de BIA, niet gesproken over screening en bevolkingsonderzoek terwijl hiervoor steeds meer geluiden opgaan. Daarmee loopt het aantal patiënten door vroegsignalering op. Het EMC heeft inmiddels toestemming gekregen voor een bevolkingsonderzoek. Het is de vraag of met een bevolkingsonderzoek de aanname in het dossier dat het aantal patiënten stabiliseert, standhoudt. Opsteller neemt hierover een passage op.

De opsteller past de BIA aan op basis van geleverde input. Daarbij wordt een check gedaan op patiënten die ziektevrij zouden blijven in de controlegroep. Een passage over de impact van een mogelijke screening op het aantal patiënten wordt opgenomen.

FE rapport

De registratiehouder rapporteert een ICER van € 14.906 per QALY. Bij een referentiewaarde van € 50.000 per QALY is de kans dat osimertinib kosteneffectief is ten opzichte van een placebo 87,3%.

ZIN concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het is niet geheel duidelijk of de registratiehouder de Nederlandse algemene populatiemortaliteit volledig overneemt en gebruikt om de transitie tussen DF, LRR en DM1 naar dood te modelleren of dit alleen gebruikt om de mortaliteit te corrigeren op basis van extrapolatie. Wanneer er volledig gebruik wordt gemaakt van de Nederlandse algemene populatiemortaliteit benadrukt ZIN dat deze patiënten eerder ziek zijn geweest, een tumorresectie hebben ondergaan en actief gevolgd worden of in de toekomst adjuvant behandeld zullen worden met osimertinib, waardoor de gebruikte Nederlandse mortaliteitsdata mogelijk de mortaliteit van deze patiënten onderschat.

Ook komt de behandelduur niet overeen tussen de BIA en het FE-model. In de

BIA wordt een behandelduur van 28,35 maanden aangehouden, in het FE-model wordt een behandelduur van 36 maanden aangehouden.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2022001260

Daarnaast is er vermoedelijk sprake van bias bij een aantal zaken. Er zijn twee datasets gebruikt naast de ADAURA studie: de FLAURA studie en het CancerlinQ register. De registratiehouder geeft aan dat de patiënten in deze studies representatief zijn bevonden door klinisch experts. ZIN merkt toch op er een aantal aanzienlijke verschillen zijn. Zo is het percentage Aziatische patiënten hoger dan in de Nederlandse situatie.

Registratiehouder heeft een zelf ontwikkelde mapping algoritme gebruikt (niet gevalideerd of gepubliceerd) om SF36 scores om te zetten naar utiliteiten aan de hand van het Nederlands tarief. Registratiehouder geeft hiervoor als reden dat er geen algoritme beschikbaar is om de SF36 aan de hand van Nederlandse tarieven om te zetten naar utiliteiten. ZIN merkt hierover op dat het mogelijk was om eerst om te zetten naar EQ-5D-3L en daarna naar de EQ-5D-5L aan de hand van een gepubliceerd algoritme. Echter, dit is zonder Nederlands tarief. ZIN is op de hoogte dat het gebruik van verschillende tarieven voor verschillende landen een invloed kan hebben op de kosteneffectiviteitsresultaten. Daarom kan ZIN zich vinden in de gebruikte methode, maar geeft aan dat er een bepaalde mate van onzekerheid bestaat rondom de geschatte utiliteiten. Mapping algoritme is bovendien een van de laatste opties die ZIN preferert.

Referenten

- Referenten kunnen zich grotendeels vinden in de kritiekpunten en conclusies in het FE rapport.
- Op pagina 33 staat dat enkel AE's meegenomen zijn die minimaal twee keer voorkomen in beide armen. Dit klopt niet want dit wordt ook meegenomen als het tweemaal voorkomt in één van de twee armen.
- Er ligt een focus op graad 3 tot en met 4 AE's. Er zit een groot verschil tussen graad 1 en graad 2 AE's tussen de twee groepen. Vraag is of er niet een onderschatting plaatsvindt op de impact van het middel op de kwaliteit van leven.
- Op basis van klinische expertopinie wordt aangenomen dat 95% van de mensen die na vijf jaar ziektevrij is ook genezen is. Dat is een grote aanname, zeker gezien de follow-up van de trial die zojuist is besproken. Uit figuur 7 op pagina 40 blijkt dat wanneer deze aanname wordt geïmplementeerd er een knik in de curve plaatsvindt. Dit lijkt onzeker. Het is jammer dat de 95% wordt gevarieerd met 5%. In de sensitiviteitsanalyse wordt er tussen de 90% en 100% gevarieerd. De periode van vijf jaar wordt met maar één jaar gevarieerd om te zien wat de impact is. Brede ranges zijn wenselijk, zowel qua percentages als qua jaren.
- Er wordt één transitie in het rapport beschreven (extrapolatie van de curves), de overige zitten in de appendix. Uit de beschreven methode blijkt dat er ook naar klinische plausibiliteit wordt gekeken. In het rapport staat dat ZIN zich kan vinden in deze methode. In methodologisch opzicht kunnen de referenten zich vinden, echter de vraag is of klinische plausibiliteit is meegenomen

in het selecteren van de extrapolatiecurve. Het gaat hier om een populatie van 63 jaar. De uiteindelijk gekozen curve, de functie om ziektevrije overleving te moduleren dat na veertig jaar nog 30% ziektevrij is, lijkt niet plausibel.

- In het dossier is aangegeven dat het soms niet duidelijk is of de hazards in de plaats zijn gekomen van algehele overleving. Bij transitie 7 wordt dit expliciet aangegeven: als de hazards uit de algemene bevolking groter zijn, wordt overgegaan op achtergrondsterfte.
- Bij transitie 6 zijn long-tales in de extrapolatie een probleem. Dat is een voordeel voor de controle. Deze long-tales lijken minder een probleem in gezondheidstoestanden waarin het geneesmiddel het effect houdt.
- De berekening van de ziektelast lijkt te kloppen. Het valt wel op dat een utiliteit van de algemene bevolking wordt genomen. Deels wordt achtergrondsterfte van de algemene bevolking genomen en toch komt de ziektelast op een grens van 50.000 uit.
- Bij de kosteneffectiviteitsberekening zijn de kosten van informele zorg in de controlegroep tweemaal zo hoog. Dat is opvallend omdat deze groep minder lang leeft, mogelijk als gevolg van een slechte gezondheid. Dit is volledig gebaseerd op expertopinions en er staat niet om hoeveel experts het hier gaat.
- De behandelduur is een belangrijk punt. Het is interessant hiermee te variëren. Als kosten worden meegenomen tot aan progressievrij heeft dit een enorme impact.
- Bij het extrapoleren van de moraliteitsrisico's is gebruikgemaakt van interimdata in de interventiegroep van 22 maanden en in de controlegroep van 15 maanden. Bij de transitiekans worden af en toe opmerkingen geplaatst dat risico's van de algehele populatie worden gevolgd op sterfte. Dit omdat er een laag aantal sterftegevallen is geobserveerd, 0 in de interventiearm en 2 in de controlearm. Op pagina 15 van het FT-rapport staat dat op het moment dat de cut off data gebruikt zijn in beide armen er sprake is van een follow-up van 26 maanden met 9 (behandelarm) en 20 (controlearm) sterftegevallen. Het is onduidelijk in welk stadium van de ziekte deze sterfte optrad. Het kan ook sterfte zijn dat onder competing risks valt. Het is voorstelbaar dat er meer follow-up is om de mortaliteitsrisico's te updaten. Referenten zijn het eens met de vraag hierop een toelichting te krijgen.

Daarnaast kan de suggestie worden meegegeven om met een langer follow-up te komen tot een minder onzekere schatting van de kosteneffectiviteit.

- De WHO wijdt 71% van de longkankers aan sigarettenrook. In deze studiepopulatie heeft driekwart nooit gerookt. Het is de vraag of het hier gaat om meerokers of een subcategorie binnen de longkankers waar juist niet de herkomst van sigarettenrook afkomt. Die mutatie komt juist bij de niet-rokers veel voor.
- Qua alternatieve mapping wordt opgemerkt dat één van de gemapte resultaten beter is dan het alternatief. Het gebruik van alternatieve utiliteiten van Grutters in de latere stadia geeft aan dat er op de kosteneffectiviteitsratio een verschuiving plaatsvindt

- van 0,5%.
- De effectiviteit van de platinum-doublet chemotherapie als behandeling bij recidive wordt afgeleid aan de hand van een hazardratio van 0,43. De effectiviteit zou dan $1/0,43$ zijn. Daarbij wordt vergeten dat de constante wijzigt bij een andere referentiegroep.
 - Bij afstand metastase op afstand is de status waarvoor wordt gecorrigeerd op competing risk niet duidelijk.
 - ZIN had een vraag over de onder- en bovengrens van ICER's die hetzelfde blijven bij de univariate gevoeligheidsanalyses op het moment dat kosten van informele zorg of de uren informele zorg wijzigen. Wanneer je de kosten zelf wijzigt, maak je het onafhankelijker. Wanneer je de prijs wijzigt van wat het kost per uur of je wijzigt het aantal uren in gelijke mate, dan gaan de kosten er hetzelfde uitkomen.
 - ZIN had een vraag of de eenmalige aanschafkosten ook in de placebo arm komen. In tabel 50 op pagina 96 staat een groot bedrag bij de behandeling met placebo. Daar zouden deze kosten in kunnen zitten.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022001260

De opsteller past de FE aan op basis van geleverde input. Referenten sturen bovengenoemde opmerkingen ook schriftelijk aan de opsteller.