



WAR CG notulen cabozantinib in combinatie met nivolumab (Opdivo® + Cabometyx®)

cabozantinib in combinatie met nivolumab (Opdivo® + Cabometyx®)

eerste bespreking

25 oktober 2021

FT rapport

Het betreft de eerste bespreking van cabozantinib in combinatie met nivolumab bij eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom. Op 31 mei 2021 is besloten om met het wetenschappelijk advies mee te geven dat voor deze indicatie cabozantinib + nivolumab vergeleken zou moeten worden met sunitinib en pembrolizumab + axitinib voor alle IMDC-risicogroepen en met nivolumab + ipilimumab voor patiënten met een intermediaire of slechte prognose. In maart 2021 is de nieuwe richtlijn van de NVMO gepubliceerd en tot op heden zijn er geen nieuwe behandelingen bijgekomen waarmee cabozantinib + nivolumab vergeleken zou moeten worden. Cabozantinib + nivolumab wordt daarom enkel met deze drie behandelingen vergeleken. Voor de vergelijking met sunitinib is gebruik gemaakt van de CHECKMATE 9-ER studie en voor de indirecte vergelijking van een netwerk meta-analyse van Riaz et al. Uit de directe en indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat cabozantinib + nivolumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van sunitinib voor alle IMDC-risicogroepen en een therapeutische gelijkwaarde heeft ten opzichte van pembrolizumab + axitinib bij alle IMDC-risicogroepen en nivolumab + ipilimumab bij patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose. Er is enige onzekerheid over het effect op de algehele overleving van cabozantinib + nivolumab. De Hazard ratio van 0,60 voldoet aan de PASKWIL criteria, echter werd voor beide behandelgroepen de mediane overleving nog niet bereikt en daarom is er onzekerheid over de exacte overlevingswinst in maanden. Er kon geen uitspraak worden gedaan over het verschil in kwaliteit van leven, aangezien de exacte gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven ontbreken. De figuren over de kwaliteit van leven lieten wel zien dat er mogelijk een betere kwaliteit van leven is bij de behandeling van cabozantinib + nivolumab vergeleken met sunitinib. In de GRADE-beoordeling voor de indirecte vergelijkingen is er afgewaardeerd voor transitiviteit door een verschil in follow-up duur tussen de verschillende studies. Er was voor pembrolizumab + axitinib en nivolumab + ipilimumab meer data beschikbaar met een veel langere follow-up duur. Bij een indirecte vergelijking met nivolumab + ipilimumab is er gedowngraded voor indirect bewijs, omdat gebruik gemaakt moest worden van subgroepen waarvoor de CHECKMATE 9-ER studie niet vooraf gepowered was. De veiligheidsprofielen van de verschillende behandelingen komen vrijwel overeen. Cabozantinib + nivolumab veroorzaakt mogelijk meer ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten dan nivolumab + ipilimumab. Er is echter geen verschil in de kans op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten vergeleken met sunitinib en pembrolizumab + axitinib. Is de commissie het eens met het feit dat er voor de indirecte vergelijking gebruikt gemaakt werd van

de resultaten uit de NMA van Riaz et al. 2021 en kan de commissie zich vinden in de GRADE beoordeling en concepteindconclusies?

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022011222

WAR:

- Het antwoord op bovenstaande drie vragen kunnen positief beantwoord worden.
- Wel is de in de PICO gekozen mediane behandelduur en follow-up duur van twee jaar eigenlijk te kort voor dit ziektebeeld, omdat de mediane overleving bij patiënten met een intermediaire prognose 22,5 maanden, met een goede prognose 43,2 maanden en met een ongunstige prognose 7,8 maanden is. Dit blijkt ook uit het feit dat de mediane overleving nog niet bereikt is.
- Verder wordt de kwaliteit van leven vergeleken met de FKSI-19 score in figuur 7 en 8, maar de schalen zijn wezenlijk anders, waardoor de indruk wordt gewekt dat er een verschil is in kwaliteit van leven. In de tekst wordt echter vermeld dat dit niet te kwantificeren is, omdat de getallen die genoemd worden alleen in de tabellen gepresenteerd worden. Kunnen deze getallen worden aangeleverd?
- Uit ervaring weet men dat cabozantinib de lastige TKI is en een combinatie met een PD1-remmer zal het niet gemakkelijker maken. Dit komt niet duidelijk naar voren uit de getallen, maar dit wordt mede veroorzaakt door waardeoordelen die gegeven worden. Zo wordt vermeld dat er geen significant verschil is in ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten, terwijl er procentueel een verschil van 10% is.
- Verder is het onduidelijk of het in tabel 3 en 4 van de BIA gaat over de marktverdeling sec in de eerste lijn of in het totale veld van behandelingen voor palliatieve ziekte. Indien dit het geval is, dan is de inschatting dat de mono TKI positie in de eerste lijn wezenlijk gaat afnemen en dat cabozantinib + nivolumab en pembrolizumab + axitinib in het veld aan het komen zijn.
- De vergelijking in deze studie met de standaard sunitinib en cabozantinib + nivolumab geeft een duidelijk meerwaarde. De indirecte vergelijkingen met de andere opties, waarbij de meta-analyse van Riaz et al. aangedragen wordt, is echter ingewikkelder. Er lijkt een algehele overlevingswinst te kunnen komen bij een langere follow-up duur, maar dit leidt ook tot meer toxiciteit. Bovendien worden er vragen gesteld rondom deze toxiciteitsdata.
- Verder is de vraag wat voor invloed de combinatie cabozantinib + nivolumab krijgt op het marktaandeel als er inderdaad vergoeding voor komt.

ReactieZIN: de follow-up duur van twee jaar komt voort uit eerdere beoordelingen van avelumab + axitinib en nivolumab + ipilimumab en in deze studie was de mediane follow-up duur 18,1 maanden ten tijde van de publicatie. Met betrekking tot het interventiegerelateerde ongunstig effecten wordt er uitgegaan van een klinische relevantiegrens van 1,25, waarbij het relatief risico van 1,19 hier net onder valt. De getallen voor

de interventiegerelateerde ongunstige effecten komen uit de tabel in het supplement van het artikel van de CHECKMATE 9ER studie. Is de commissie van mening dat er wel therapeutische meerwaarde ten opzichte van sunitinib is en ook gelijkende waarden ten opzichte van combinatietherapie?

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2022011222

WAR:

- Op basis van de NMA met een level B bewijs kan gesteld worden dat er sprake is van een gelijkende waarde, mits voorzichtig geformuleerd en waarbij wel moet worden opgemerkt dat een langere follow-up duur tot verandering kan leiden.

De commissie pleit voor duidelijkheid rondom de SAEs en de CTCAE graad, waarbij een voorstel wordt gedaan om de CTCAE graad aan te houden en een weging te geven aan dit soort oordelen. Vanuit de commissie wordt echter ook aangegeven dat juist de SAEs de toxiciteit aangeeft die men wil voorkomen. Verder pleit de commissie ervoor een algemeen agendapunt in te boeken om te bespreken hoe in de toekomst zo consistent mogelijk om te gaan met directe en indirecte vergelijkingen en Grade overwegingen.

BIA

De meerkosten van cabozantinib + nivolumab worden geraamd op € 1,3 miljoen in het derde jaar na substitutie van behandeling met pembrolizumab + axitinib. Omdat de gemiddelde behandelduur van cabozantinib + nivolumab niet te achterhalen was en de extrapolatie van de time on treatment-curve in het FE-model een overschatting is van de werkelijkheid, is er in deze BIA voor gekozen te rekenen met de mediane behandelduur. Verder is in het berekenen van de BIA alleen gerekend met substitutie van pembrolizumab + axitinib in de eerste lijn, omdat het de enige andere IO + TKI combinatie op de markt is. Kan de commissie zich vinden in het berekende aantal patiënten, in de keuze voor het gebruik van de mediane behandelduur en van marktpenetratie en substitutie en in de aannames en berekeningen in de BIA?

WAR:

- Het aantal patiënten is in principe akkoord. Wel is de vraag hoe stabiel de incidentie van niercelcarcinoom is. Volgens het IKNL gaat het omhoog en ook de registratiehouder hield rekening met een stijging. De niet gevorderde patiënten metastaseren waarschijnlijk niet in hetzelfde jaar en de vraag is of het dan wel correct is deze in datzelfde jaar mee te rekenen, al maakt het voor de totale BIA waarschijnlijk weinig verschil.
- De keuze voor gebruik van de mediane behandelduur is akkoord, al lijkt het verkrijgen van de gemiddelde behandelduur eenvoudig en is bovendien wenselijk.
- De marktpenetratie en substitutie lijkt heel onzeker en verwacht wordt dat het marktaandeel van sunitinib zal dalen ten gunste van de TKI + IO combinaties. Voorgesteld wordt om de percentages van de registratiehouder te gebruiken.

ReactieZIN: Er is voor een stabiele incidentie gekozen in lijn met eerdere BIA's, maar men gaat kijken naar de IKNL-data. Ook voor de metastasering is uitgegaan van eerdere BIA's waarin destijds ook deze patiënten zijn meegerekend en tevens wordt er een halfjaarscorrectie toegepast. Verder is ervan uitgegaan dat de substitutie van pembrolizumab + axitinib door cabozantinib + nivolumab een daling van het marktaandeel van pembrolizumab + axitinib teweeg zal brengen, maar nu is duidelijk dat dit naar verwachting ook voor een marktdaling van sunitinib zal zorgen.

FE rapport

De registratiehouder rapporteert een ICER van € 139.986 per QALY ten opzichte van sunitinib. Het ZIN concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De kritiepunten zijn vooral van toepassing op de extrapolaties en de utiliteiten. De gekozen extrapolatiecurve voor de algehele overleving data lijkt een te optimistisch beeld te geven en er zijn nog veel onduidelijkheden rondom de berekeningen die zijn gedaan voor de utiliteiten. Is de commissie het eens met de gekozen distributie voor de extrapolatie voor de OS-curve door de registratiehouder, de toepassing van de utiliteit in de base case analyse, de concepteindconclusie en heeft de commissie nog aanvullende discussiepunten voor het FE rapport?

WAR:

- De argumentatie waarom gekozen is voor de huidige verdeling voor de extrapolatie van de algehele overleving ontbreekt en deze verdeling heeft een grote impact op de overlevingscijfers. Bovendien lijkt het met de gekozen verdeling alsof patiënten (2%) blijven leven.
- Een aantal verdelingen werkt niet, waarbij de keuze van verdeling voor de extrapolatie van de progressievrije overleving niet veel effect lijkt te hebben op de uiteindelijke ICER, maar die voor de extrapolatie van de algehele overleving wel.
- Met betrekking tot de toepassing van de utiliteiten is het onduidelijk hoe dit is berekend. Er wordt vermeld dat de EQ-5D is gebruikt voor de utiliteit 'bijwerking versus geen bijwerking', maar er kon niet worden achterhaald hoe dit is gedaan en hoe met de missing values is omgegaan. Zo zullen patiënten met ernstige bijwerkingen geen vragenlijst invullen, waardoor de dip in kwaliteit van leven mogelijk wordt gemist.
- Verder zijn de resultaten gebaseerd op een scenario waarbij het behandel-effect voor altijd aan blijft houden, terwijl het aanhouden van een duur van één of twee jaar een veel ongunstiger resultaat oplevert.
- Men zet vraagtekens bij de gekozen cyclus duur van zes maanden, waarbij de tijdshorizon enorm wordt opgerekt. Een realistischere cyclus duur van één maand zou leiden tot een ICER van +/- € 185.000.

- Concluderend kan worden gezegd dat er een groot aantal onduidelijkheden en tekortkomingen zijn.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022011222

Vanuit de commissie vraagt men zich af of bij de extrapolatie het toch mogelijk is om achtergrondsterfte te implementeren. Dit is wel degelijk geïmplementeerd, maar onjuist.

cabozantinib in combinatie met nivolumab (Opdivo® + Cabometyx®) tweede bespreking

14 februari 2022

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022011222

FT-rapport

ZIN leidt dit onderwerp in. Er is door alle partijen gereageerd op het FT-rapport. Alle partijen waren het eens met de eindconclusie. De registratiehouder en de CIEBAG hadden wel inhoudelijke opmerkingen op het rapport, maar deze zijn niet opgenomen in het FT rapport en hadden geen gevolgen voor de eindconclusie.

Vraag aan de WAR: kunt u zich vinden in de eindconclusie en de antwoordbrieven? Men kan zich vinden in de eindconclusie en de antwoordbrieven.

BIA

Tijdens de eerste bespreking was er veel onduidelijkheid over de verwachte marktpenetratie en de substitutiebehandeling. Naar aanleiding van de input tijdens de consultatieronde van de beroepsgroep zijn er wijzigingen doorgevoerd. Naar verwachting zullen in het derde jaar 41 patiënten behandeld worden met cabozantinib + nivolumab en zullen de meerkosten een half miljoen euro bedragen.

Vraag aan de WAR: kunt u zich vinden in de aanpassingen en de eindconclusie van het rapport?

WAR-leden:

Men kan zich vinden in de wijzigingen. Wel blijft er een vraag onbeantwoord. Dit betreft het percentage metastaserend: gebeurt dat in hetzelfde jaar en wordt dit dan in dat jaar meegerekend? Het gaat maar om een heel klein aantal.

ZIN legt uit dat dit inderdaad de aanname is en gebaseerd is op de aanpak uit eerdere BIA's. Dit zal verduidelijkt worden in het definitief rapport.

FE-rapport

Tijdens de eerste bespreking waren er veel kritiekpunten wat betreft het model. De registratie-houder heeft toelichting gegeven en veel wijzigingen in het model doorgevoerd. De nu nog openstaande punten staan in de voorlegger. Hierin staan ook de aan de WAR voorgelegde vragen.

WAR-leden:

- Er is al een reactie per e-mail gegeven.
- De vraag over *crosswalk* staat nog open, maar het effect op de ICER is volgens de scenario's niet relevant. Wel heeft het een effect op de gehanteerde referentiewaarde.
- Verschil in utiliteiten (progressievrij en progressieve ziekten): de uitspraak dat kwaliteit van leven positief wordt beïnvloed door de

bijwerkingen komt nogal vreemd over. Het verschil tussen progressie en geen progressie is heel klein. Dit punt moet verholpen worden. Dat heeft consequenties voor de analyse.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2022011222

- De verdelingen voor *overall survival*: de keuze heeft geen enorme invloed op de resultaten.
- De relatieve dosisintensiteit: hier zouden de FT-experts wellicht iets over kunnen zeggen.
- Behandelduur: er zijn nu diverse scenario's uitgewerkt.
- De referentiewaarde van 80.000: de berekende ziektelast van 0,71 is net boven de drempelwaarde van 0,7. De kans dat men boven de 0,71 uitkomt, wordt als kleiner dan 50% ingeschat. Er dient naar de verwachtingswaarde gekeken te worden. Ook het gebruik van de *reverse crosswalk* roept vragen op. Hiermee wordt net de referentiewaarde van 80.000 gehaald. Echter, deze methodologie is ongevraagd en lijkt strategisch te zijn ingezet. De referentiewaarde op basis van de 3L utiliteiten is 50.000. De referentiewaarde van 80.000 is niet acceptabel. In de aanvraag van oktober 2021 kwam ZIN ook uit op 50.000.
- De 'treatment waning' was nagevraagd. Er is geen bewijs dat dit fenomeen optreedt. Gebaseerd hierop heeft de fabrikant de correctie voor 'treatment waning' uit het model gehaald.
- De ICER die door middel van dit model wordt berekend is al heel hoog, maar alle onzekerheden die bij dit model spelen drijven de ICER eigenlijk nog meer op, ook al is dit moeilijk te kwantificeren. Het is in ieder geval duidelijk dat de prijs naar beneden moet.

Eindconclusie is dat het product te duur is. Er zou op basis van dit model zeker 40-50% van de prijs af moeten. Er wordt gesteld dat de kwaliteit van het model nog altijd onvoldoende is.