



WAR CG notulen Ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®)

Ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®), eerste bespreking

25 februari 2019

Farmacotherapie

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De eerste vraag is correct beantwoord: sunitinib is een van de comparators die men zou kunnen nemen voor ipilimumab in combinatie met nivolumab.
- Nivolumab wordt in de tweede lijn gegeven en is een effectieve behandeling bij recidief niercelcarcinoom, maar men weet niet wat de toegevoegde waarde is van ipilimumab. Bovendien geeft de combinatie meer bijwerkingen dan monotherapie met nivolumab. Bij de combinatietherapie zal met name ipilimumab de kosten veroorzaken; het is drie keer zo duur als nivolumab.

De combinatie van nivolumab met ipilimumab had tevens met nivolumab monotherapie vergeleken moeten worden. Dat is ook uitgebreid aan de orde gekomen bij de EMA. De EMA heeft in tweede instantie de combinatie toegelaten, maar de argumenten worden in de WAR beschouwd als niet overtuigend. Sommige WAR-leden hebben er moeite mee om de EMA hierin te volgen. De WAR moet echter uitgaan van de geregistreerde indicatie en de wetenschap en praktijk. Wel kan een opmerking worden gemaakt over de comparator voor deze studie: de WAR had het immers beter gevonden als tevens met nivolumab monotherapie werd vergeleken in de studieopzet. Recent is overigens een nieuwe studie gepubliceerd over PD-1- /PD-L1-remmers in combinatie met een nieuwe VEGF-remmer, vergeleken met sunitinib. Daar zal zich mogelijk eenzelfde discussie voordoen.

Er loopt een Post Approval Efficacy Study (PAES) waarin nivolumab monotherapie ten opzichte van de combinatie van ipilimumab met nivolumab wordt vergeleken. Als er geen verschil is, zal worden gekeken of nivolumab een goede eerstelijnsbehandeling is. Die data worden pas in september 2021 bekend. Het zegt iets over het belang van het issue. Een voorwaardelijke toelating zou het beste zijn, maar die mogelijkheid bestaat niet meer.

Temsirolimus wordt niet als comparator gebruikt: het heeft in Nederland geen acceptatie gevonden. Het is lastig om te beargumenteren waarom het EMA-besluit op dit punt niet wordt gevolgd. Niemand weet precies waarom het middel niet is geaccepteerd in de Nederlands praktijk. Een van de redenen waarom temsirolimus weinig wordt gegeven, was de slechte conditie van patiënten. Ook de combinatie van ipilimumab en nivolumab is enkel

bedoeld voor patiënten met intermediaire of slechte prognosecriteria. Vanuit de WAR wordt nog gewezen op de recente registratie van cabozantinib voor de eerste lijn. Het kan oraal worden toegediend en is tevens een optie naast sunitinib. Er zijn echter kritische kanttekeningen te benoemen bij de studie naar dit middel en het valt te betwijfelen of het veel zal worden gebruikt.

- De rapportage over de kwaliteit van leven is akkoord.
- De indicatie zou beperkt moeten blijven tot een KPS (Karnofsky score) van 70% of hoger. Het gaat om patiënten met een intermediaire of poor prognose. Tevens moet de indicatie worden beperkt tot heldercellig, hoewel de EMA dit breder heeft geregistreerd. Inclusie voor de studie is immers een clear cell component. Ook andere studies zijn vrijwel allemaal uitgevoerd bij patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom.
- De WAR kan zich vinden in de eindconclusie van meerwaarde zoals aangegeven in de voorlegger en is van mening dat de studie op zich goed is opgezet met een goede comparator. De studie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Men kan nu niets met de kritiek dat nivolumab wellicht tevens de comparator in de eerste lijn had moeten zijn. Bij melanomen werkt de combinatie ipilimumab met nivolumab overigens wel beter dan enkel nivolumab, maar op grond daarvan kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit bij niercelcarcinoom. De beroepsgroep zal niet zozeer op deze combinatie zitten te wachten omdat de combinatie van PD-1- of PD-L1-remmers met een TKI waarschijnlijk de geprefereerde behandeling worden. Die behandeling kan bovendien in veel meer centra worden toegepast terwijl de combinatie van ipilimumab met nivolumab enkel in een paar academische ziekenhuizen wordt gegeven.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2021008381

De voorzitter concludeert dat de WAR over de bezwaren ten aanzien van de comparator heenstapt omdat wordt voldaan aan de stand van wetenschap en praktijk, maar de WAR wil wel zijn teleurstelling uitspreken over het feit dat niet wordt vergeleken met nivolumab monotherapie in de eerste lijn. Nu is de toegevoegde waarde van ipilimumab niet vastgesteld.

Farmaco-economie/Budget Impactanalyse

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar. Hij wijst erop dat in de BIA nog geen rekening is gehouden met de keuze voor enkel heldercellig. Daardoor zal het aantal patiënten licht dalen.

Discussie

Vanuit de WAR wordt het volgende opgemerkt over de BIA:

- Het is onduidelijk of de combinatie direct bij presentatie dan wel in het eerste jaar wordt voorgeschreven of ook nog in het tweede of derde jaar na presentatie kan worden toegediend. Bij aanvang is zo'n 40% gemetastaseerd.
- Er zouden duidelijke stopregels moeten zijn voor de behandeling. In de studie worden patiënten ook behandeld na progressie. In de BIA

zou men willen zien wat de effecten zijn van stoppen na progressie. De algemene richtlijn is behandelen tot aan progressie. Opgemerkt wordt dat in de praktijk vaak met immunotherapie wordt doorbehandeld na progressie mits na vier weken wordt gecontroleerd in hoeverre er sprake is van pseudoprogressie dan wel van echte progressie. De beroepsgroep wil zo optimaal en kosteneffectief mogelijk doorbehandelen en gaat na of het nodig is om langer dan twee jaar door te behandelen. De studies op dit punt zijn work in progress.

Het model houdt vast aan maximaal twee jaar en daar moet men in de BIA consistent aan vasthouden tenzij er sterke aanwijzingen zijn dat de praktijk afwijkt. Aangezien dat nu het geval is, zou het model daarop aangepast moeten worden.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2021008381

Vanuit de WAR wordt het volgende opgemerkt over de FE-rapportage:

- In het FT-rapport en het FE-rapport wordt niet consistent omgegaan met de afwijkende Nederlandse onderzoekspopulatie. Een WAR-lid heeft in dit verband bedenkingen bij de formulering van de conclusie dat de Pivotal CheckMate 214 studie niet voldoende representatief is. Vanuit ZIN wordt uitgelegd dat, op grond van die studie, Nederlandse patiënten een slechtere performance status hebben. Een WAR-lid wijst erop dat de PERCEPTION-database heeft laten zien dat mensen die niet aan de criteria voldeden wel de behandeling hebben gekregen. Dat heeft belangrijke invloed gehad op de uitkomsten. Daarnaast is deze database verouderd.
- Er zijn kanttekeningen bij de inputgegevens. Het is immers zeer onwaarschijnlijk dat, bij ziekteprogressie na de combi, de utiliteit hoger is dan in de controlearm zonder ziekteprogressie. In dat opzicht zijn de gegevens uit de PERCEPTION-database (met een utiliteitsverlies van circa 10%) realistischer.
- Uit de rapportage blijkt niet wat er gebeurt als patiënten meerdere bijwerkingen tegelijkertijd hebben. Er is een kostenpost per bijwerking, maar men laat in het midden of de bijwerkingen bij dezelfde patiënten dan wel bij verschillende patiënten voorkomen. Als twee mensen afzonderlijk adverse events hebben, zou het even zwaar meetellen als meerdere adverse events bij dezelfde patiënt. Adverse events zouden vaker voorkomen bij de controlebehandeling, maar zouden bij de combinatiebehandeling ernstiger zijn en vaker tot hospitalisatie leiden. Dat blijkt niet uit de kostprijs van de behandeling van adverse events. Verder ontbreekt de onderbouwing van de extra mantelzorguren in de controlearm vanwege adverse events.
- De incrementele kosten (paragraaf 3.3) lijken vrij hoog. Bij de gevoeligheidsanalyses maakt het uit wat de tijds horizon is voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio's. De vraag is of 30 jaar reëel is voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. In de laatste 15 jaar leeft nog maar 0,1% van de patiënten. Verder zijn ook hier de stopregels van belang.
- Aan het vooroverleg kunnen geen eisen worden ontleend over de maximale behandelduur. Verwezen kan worden naar de praktijk: doorbehandelen tot progressie. Dat is de base-case.
- De data voor de gefitte modellen voor overall survival zijn, zoals uit

het FT-rapport blijkt, immatuur. De onzekerheid over de extrapolatie zou wat sterker benadrukt mogen worden. Er zijn weinig statistisch relevante data. Daarom zou de WAR ook willen zien wat van elk gefit model de impact op de uitkomsten is. Verder zou vermeld kunnen worden welke proportie van de QALY gain wordt genereerd in de geobserveerde periode (de eerste drie jaar) en wat met extrapolatie kan worden gewonnen.

- Eerder is, bij de beoordeling door NICE, bij dit dossier discussie geweest over het schenden van de proportional hazard assumption. Dat houdt ook verband met het gebrek aan data en draagt bij aan de onzekerheid over de lange-termijn overall survival gain. Wellicht kan die proportional hazard assumption hier ook beter worden geschetst.
- Er kan ook naar de survival modellen worden gekeken. Er zijn veel modellen gefit (wel en niet stratified). Het is goed om ze allemaal te laten zien. Het is niet duidelijk of de knots default zijn; de knots in de curve zouden door een klinisch expert gevalideerd moeten worden.
- Voor overall survival is een latere data lock gebruikt. Het lijkt erop dat die data verder niet worden gebruikt. Het is vreemd dat de men een uitspraak moet doen op basis van twee jaar aan data, terwijl er drie jaar beschikbaar is. Die data zouden gedeeld moeten worden. Het kan zijn dat enkel overall survival wel is gerandomiseerd met de tweede data lock, en de rest niet. Daardoor kan een enorme bias in het model ontstaan. Vreemd is bovendien dat alle Kaplan Meier curves zijn gedigitaliseerd terwijl de patient level data beschikbaar zijn.
- De dosering is gebaseerd op de gewichtsverdeling van de algemene Nederlandse populatie. Wellicht is er meer informatie bekend over het gewicht van deze patiënten. Eventueel kan worden gekeken of het trial gewicht iets uitmaakt voor de ICER. Vanuit ZIN wordt aangegeven dat dit is gebeurd in combinatie met andere karakteristieken. Opgemerkt wordt dat de dosering een complexe discussie is voor dit type middelen. Doorgaans worden ze op flat dosis gegeven. Het is niet bekend wat de laagst te doseren optimale behandeling is. De hier aangegeven mg per kg valt uit de lucht en moet beter onderbouwd worden.
- Als er ooit prijsonderhandelingen zijn geweest voor sunitinib, zou het resultaat daarvan meegenomen moeten worden. ZIN geeft aan dat er geen prijsonderhandelingen zijn geweest bij sunitinib.
- Al eerder is gesproken over het meenemen van indirecte medische kosten in de base case.

Conclusie

De WAR kan zich, met de hiervoor genoemde opmerkingen, vinden in de aannames en berekeningen van de BIA en de discussiepunten en conclusies uit het FE-rapport.

Ipilimumab in combinatie met nivolumab (Yervoy® en Opdivo®), tweede bespreking

25 maart 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021008381

CONCEPTBRIEVEN

Farmacotherapie

Inleiding

Het rapport wordt kort ingeleid door de beoordelaar. Toen het rapport werd uitgestuurd, had de beroepsgroep nog niet gereageerd op het rapport, maar dat is inmiddels wel gebeurd. Daar komen geen bijzonderheden uit voort met betrekking tot het FT-rapport. Wel heeft de beroepsgroep gereageerd op de vragen over de BIA.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- In de brief aan BMS (pagina 2, bovenaan), wordt in regel 4, over de overlevingswinst een redactionele aanpassing voorgesteld: "Er is een relevant en klinisch effect aangetoond, maar er is onzekerheid over het verdere verloop."
- Het is terecht dat ZIN niet ingaat op alle suggesties van BMS met betrekking tot progressievrije overlevingsverlenging.
- Op pagina 20 van het rapport (regel 10) wordt gesproken over "een verergering van de kwaliteit van leven, die significant is verminderd door ipilimumab en nivolumab". Die tekst is onduidelijk. Bedoeld zal zijn: een verlies van de kwaliteit van leven.
- Op pagina 25 van het rapport is goed verwoord waarom de WAR over het bezwaar heenstapt dat een single agent nivolumab controlearm ontbreekt.
- Nivolumab is al toegekend voor tweedelijnsbehandeling. Gezegd wordt dat ipilimumab in de sluis zou zitten, maar de WAR begreep dat het gaat om de combinatie van beide middelen. De secretaris verklaart dat voor nivolumab al een arrangement is afgesproken. Er is een volumedeal gemaakt waarin toekomstige indicaties zijn meegenomen.

Budget Impactanalyse

Inleiding

Het rapport wordt kort samengevat door de beoordelaar. Doordat het nu enkel om patiënten met heldercellige carcinoomen gaat, is de BIA naar beneden toe bijgesteld. De beroepsgroep heeft geantwoord op vragen over het aantal patiënten met heldercellig carcinoom. Dat antwoord is verwerkt.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Tabel 4 en tabel 6: gevraagd wordt of, voor het derde jaar, de behandelduur van 9,2 maanden klopt. Dit zal worden nagekeken en indien nodig aangepast.

Inleiding

Het rapport wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De reactie van de fabrikant is, zowel qua toon als qua inhoud, netjes. Daarmee kan worden gesteld dat de kwaliteit van de FE methodologie nu voldoende is.
- Na het lezen van het rapport, blijven echter nog veel vragen open. De overall survivaldata is nog niet matuur. Er zijn veel verschillende extrapolaties geschat; daarvan komt slechts een deel terug in het rapport. Ze staan wel in de bijlage. Wellicht kan in het rapport nog expliciet worden aangegeven dat er onzekerheid blijft en dat de ICER zich tussen € 55.000 en € 65.000 per QALY zal bewegen. Dat zou men niet verwachten op basis van dergelijke onzekere data. Er zijn echter validiteitschecks gedaan, hoewel men daar ook kanttekeningen bij kan plaatsen (oude data, Turkse en Tsjechische patiënten ter vergelijking). Voorgesteld wordt om beter uit te leggen waarom de FE, ondanks alle vragen die er nog zijn, toch wordt beoordeeld als voldoende. Hetzelfde geldt voor de utiliteiten. De toelichting van de fabrikant op de PERCEPTION database utiliteiten is voldoende overtuigend en kan nog worden toegevoegd aan het rapport.
- Zowel behandelduur als leeftijd zijn onzeker en invloedrijk. Voor de behandelduur wordt dat toegelicht, maar voor de leeftijd niet. Hoewel uit de Perception database blijkt dat de leeftijd voor Nederland hoger is, verwacht de fabrikant dat de CheckMate 214 leeftijd toch klopt voor Nederland. Dat zou uitgelegd moeten worden. Geadviseerd wordt om bij grote onzekerheden toe te lichten waarom de schatting toch voldoende is om beleid op te kunnen maken.
- Het enige kritiekpunt dat nog rest op de methode is dat er weliswaar veel sensitiviteitsanalyses en scenarioanalyses worden gedaan, maar die zijn allemaal eenzijdig. Het is niet duidelijk wat er gebeurt als meerdere parameters tegelijk worden gevarieerd. De tabel wekt overigens de indruk dat er dan geen grote verschuivingen zullen plaatsvinden.
- Niet alle wijzigingen in het rapport zijn consequent doorgevoerd. Op pagina 17 is een wijziging in de tabel niet overgenomen in de tekst.

Conclusie: de WAR kan zich vinden in de conceptbrieven, de aangepaste rapporten en de eindconclusies.