

Nivolumab (Opdivo®) bij Gevorderd Plaveiselcelcarcinoom van de Long

Kosten-effectiviteit en op waarde
gebaseerde prijsbenchmarks

December 2015

Carin A. Uyl-de Groot, PhD.

Maiwenn J. Al, PhD.

Remziye Zaim, MSc.

Nivolumab (Opdivo®) bij Gevorderd Plaveiselcelcarcinoom van de Long

Kosten-effectiviteit en
op waarde gebaseerde
prijsbenchmarks

Rapport

Carin A. Uyl-de Groot, PhD.

Maiwenn J. Al, PhD.

Remziye Zaim, MSc.

Samenvatting

Colofon

Publicatiedatum

December 2015

Contactgegevens

Carin A. Uyl-de Groot, PhD.

Professor of Health Technology Assessment,

Director of the Institute for Medical Technology Assessment,

Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (iBMG)

Institute for Medical Technology Assessment (iMTA),

Erasmus Universiteit,

Bayle Gebouw, Kamer J8-35, Postbus 1738,

3000 DR Rotterdam, Nederland.

T +31 10 408 8571

F +31 10 408 9149

E uyl@bmg.eur.nl

Maiwenn J. Al, PhD.

Assistant Professor

Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (iBMG)

Institute for Medical Technology Assessment (iMTA),

Erasmus Universiteit,

Bayle Gebouw, Kamer J8-33, Postbus 1738,

3000 DR Rotterdam, Nederland.

T +31 10 408 8565

F +31 10 408 9149

E al@bmg.eur.nl

Remziye Zaim, MSc.

Researcher

Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (iBMG)

Institute for Medical Technology Assessment (iMTA),

Erasmus Universiteit,

Bayle Gebouw, Kamer J8-19, Postbus 1738,

3000 DR Rotterdam, Nederland.

T +31 10 408 9187

F +31 10 408 9149

E zaim@bmg.eur.nl

Oplage

50

Uitgever

Marketing & Communicatie iBMG

Vormgeving

www.panart.nl

Druk

Drukkerij Van Deventer

Dankbetuiging

Deze studie is financieel ondersteund door een onderzoekssubsidie van het ZorgInstituut Nederland (ZIN).

In 2015 werd een vergunning verleend door de toezichthouder in de Europese Unie voor nivolumab (Opdivo®) voor eerder behandelde patiënten met gevorderde niet-kleincellig plaveiselcel longkanker (NSCLC), op basis van de langere overleving die werd waargenomen ten opzichte van docetaxel. De vraag voor de Nederlandse overheid is echter of deze extra overleving in balans is met de extra kosten die de behandeling met nivolumab met zich meebrengt. Daarom wordt in onderhavige studie de gezondheidseffecten en kostenconsequenties van behandeling met nivolumab in vergelijking met docetaxel monotherapie berekend voor Nederland.

Een Markov-model dat door de fabrikant was ontwikkeld om de kosten-effectiviteit van nivolumab te evalueren werd aangepast voor Nederland. Model parameters met betrekking tot de effectiviteit van nivolumab werden geschat op basis van de CheckMate 017 studie, andere model parameters werden geschat op basis van literatuur, observationele studies en advies van experts. Gezondheidseffecten werden uitgedrukt in levensjaren (LY) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's). Kosten werden uitgedrukt in 2015 Euro's en incrementele kosten-effectiviteits/utiliteitsratios (IKER/IKUR) werden berekend. Gevoeligheidsanalyses en verkennende analyses werden uitgevoerd waaruit bleek dat de uitkomsten zeer gevoelig zijn voor de waarde van de hazard ratio voor de overall survival (OS), de duur van behandeling met nivolumab, de parametrische vorm van de OS curve en de prijs van nivolumab.

iBMG paste op diverse punten het model van de fabrikant aan. Voor de OS werd de zgn. 2-knoops spline curve meer valide geacht dan de log-logistische curve. Verder achtte iBMG het ook meer plausibel uit te gaan van behandeling met nivolumab tot progressie in plaats van maximaal 96 weken. Hiernaast werden nog diverse kleine aanpassingen gedaan, leidend tot een centrale schatting van de IKUR (van het maatschappelijk perspectief) van €130.246 per gewonnen QALY's per patiënt. Hierbij resulteerde nivolumab in een winst in QALY's van 0,64 en een winst in levensjaren van 0,81. De additionele kosten van nivolumab ten opzichte van docetaxel werden geschat op € 83.415 per patiënt.

De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) achtte de tijdshorizon die door iBMG toe werd gepast niet logisch in het licht van de hoge mortaliteit bij deze patiëntenpopulatie. Op hun advies verzocht het Zorginstituut (ZIN) iBMG ook een alternatieve base case uit te rekenen, die leidde tot een IKUR schatting van € 133.848, met een winst in QALY's van 0,61 en een winst in levensjaren van 0,77.

Uitgaande van een Nederlandse drempelwaarde van €80.000 per gewonnen QALY zal de prijs van nivolumab gereduceerd moeten worden voor de IKUR als acceptabel kan worden beschouwd.

Hoewel behandeling met nivolumab bij patiënten met gevorderde niet-kleincellig plaveiselcel longkanker tot levensverlenging en een betere kwaliteit-van-leven leidt, is de behandeling bij de huidige prijs niet doelmatig.

Inhoudsopgave

Afkortingen	8
Lijst van gebruikte tabellen	10
Lijst van gebruikte figuren	11
1. Doelstellingen van de beoordeling	13
2. Kosteneffectiviteit	14
2.1 Samenvatting en kritische analyse door iBMG van de beoordeling van de bewijzen voor kosteneffectiviteit door de fabrikant	14
2.1.1 Doelstelling van de literatuurstudie	14
2.1.2 Geïnccludeerde/geëxcludeerde studies in de literatuurstudie	14
2.1.3 Conclusies van de beoordeling van de kosteneffectiviteit	14
2.2 Samenvatting en kritische analyse door iBMG van de economische evaluatie door de fabrikant	14
2.2.1 Definitie van het beslissingsprobleem	16
2.2.2 Structuur van het kosteneffectiviteitsmodel	16
2.2.3 Populatie	17
2.2.4 Interventie en vergelijkende behandeling	18
2.2.5 Perspectief, tijdshorizon en discontering	18
2.2.6 Effectiviteit van de behandeling en extrapolatie	18
2.2.7 Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)	28
2.2.8 Bijwerkingen	30
2.2.9 Zorggebruik en kosten	32
2.2.10 Resultaten kosteneffectiviteit	39
2.2.12 Beoordeling van de modelvalidatie en face validiteit door de fabrikant	43
2.3 iBMG base case en onzekerheidsanalyses	43
2.3.1 iBMG base case	43
2.3.2 Alternatieve ZIN base case	45
2.3.3 Invloed keuze PFS curve en behandelduur	47
2.3.4 Scenarioanalyse verlengd nivolumab gebruik post-progressie	48
2.3.5 Op waarde gebaseerde prijsbenchmarks voor nivolumab (Value-based price benchmarks)	48
2.3.6 Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven	49
2.3.7 Reiskosten van patiënten naar aangewezen ziekenhuizen in Nederland	49
2.4 Andere relevante factoren	50
2.4.1 Aannames van fabrikant in het model	50
2.4.2 Door de fabrikant aangeleverde modelvalidatie door externe deskundigen	51
2.4.3 Klinische Expert Opinion over de studieresultaten in Nederland	51
2.4.4 PASKWIL criteria	52
2.5 Conclusies kosten-effectiviteitsanalyse	52

3. Literatuur	54
4. Bijlagen	56
4.1 Appendix 1: Search strategies	56
Appendix 1.1	56
Appendix 1.2	57
Appendix 1.3	59
4.2 Appendix 2: List of Cost Effectiveness Evaluations	60
4.3 Appendix 3: Clinical expert responses obtained by iBMG	64

Afkortingen

AE	Adverse Event, bijwerking
AIC	Akaike information criterion
BIC	Bayesian information criterion
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	Best Supportive Care, best ondersteunende zorg
CEAC	Cost effectiveness acceptability curve
CI	Confidence interval, betrouwbaarheidsinterval
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DAE	Discontinuation due to adverse events
DSA	Deterministic sensitivity analyses, deterministische gevoeligheidsanalyse, deterministische sensitiviteitsanalyse
DSU	Decision Support Unit
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5D
EUR	Erasmus Universiteit Rotterdam
FDA	The U.S. Food and Drug Administration
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related Quality-of-Life
HTA	Health Technology Assessment
HuMAb	Human monoclonal antibody
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio
ICUR	Incremental Cost-utility Ratio
IKER	Incrementele kosten-effectiviteitsratio
IKUR	Incrementele kosten-utiliteitsratio
IgG4	Immunoglobulin G4
iBMG	Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg
iMTA	Institute for Medical Technology Assessment

IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
KM	Kaplan-Meier
KEA	Kosten-effectiviteitsanalyse
KUA	Kosten-utiliteitsanalyse
LUCADA	The National Clinical Lung Cancer Audit
LY	Life year, levensjaar
mg	Milligram
N/A	Not applicable, niet van toepassing
NL	Nederland
NR	Not reported, niet gerapporteerd
NSCLC	Non-small cell lung cancer, niet-kleincellig longkanker
OS	Overall Survival, algehele overleving
PD	Progressive disease, progressieve ziekte
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2
PF	Progression-free, progressie-vrij
PFS	Progression-free survival, progressive-vrije overleving
PSA	Probabilistic sensitivity analysis, probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality-adjusted life year, voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar
RCT	Randomized controlled trial, gerandomiseerde klinische studie
SE	Standard error, standaardfout
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
TGF	Transforming growth factor
WAR	Wetenschappelijke Advies Raad
WTP	Willingness-to-pay
ZIN	ZorgInstituut Nederland

Lijst van gebruikte tabellen

Tabel 1:	Samenvatting van de economische evaluatie uitgevoerd door de fabrikant (overgenomen uit technische bijlage fabrikant)	15
Tabel 2:	Samenvatting van de algehele overleving (OS) op basis van de CheckMate 017 studie	19
Tabel 3:	Samenvatting van de progressie-vrije overleving (PFS) op basis van de CheckMate 017 studie	19
Tabel 4:	Samenvatting ‘goodness-of-fit’ data voor de gefitte PFS curves.	20
Tabel 5:	Parameter schattingen voor het 2-knoops splinemodel voor PFS	21
Tabel 6:	Samenvatting van goodness-of-fit van de docetaxel PFS curve – onafhankelijke overlevingsmodellen	22
Tabel 7:	Samenvatting van goodness-of-fit van de nivolumab PFS curve – onafhankelijke overlevingsmodellen	22
Tabel 8:	Samenvatting goodness-of-fit data voor enkelvoudig model voor algehele overleving (OS)	23
Tabel 9:	Parameter schattingen voor het gefitte log-logistic model voor OS	24
Tabel 10:	Parameter schattingen voor het gefitte 2-knoops splinemodel voor OS.	24
Tabel 11:	Voorspelde conditionele overleving op basis van 2-knoops spline en log-logistisch parametrische verdelingen.	25
Tabel 12:	Samenvatting van de OS- en PFS modellen zoals verkend door de fabrikant.	28
Tabel 13:	EQ-5D metingen gedurende de klinische studie.	28
Tabel 14:	Utiliteitswaarden (gepoolde data voor nivolumab en docetaxel)	29
Tabel 15:	Disutiliteitswaarden voor bijwerkingen (AEs) in het model.	31
Tabel 16:	Bijwerkingen (AEs) opgenomen in de base-case van het model.	32
Tabel 17:	Eenheidskosten en zorggebruik per 4 weken van PF en PD gezondheidstoestanden (zoals gebruikt door de fabrikant)	34
Tabel 18:	Kosten van de behandeling zoals gebruikt in het model (2015 Euro)	34
Tabel 19:	Gegeven behandelingen bij patiënten in de studie na progressie.	35
Tabel 20:	Samenvatting van de kosten van bijwerkingen zoals gebruikt in het model (kosten toegerekend aan eerste cyclus)	35
Tabel 21:	Eenheidskosten en zorggebruik van PF en PD aangepast door iBMG	37
Tabel 22:	Indirecte niet-medische kosten door iBMG toegevoegd aan model fabrikant	38
Tabel 23:	Base case resultaten volgens model fabrikant	39
Tabel 24:	Scenarioanalyse op base case fabrikant: behandeling nivolumab tot progressie.	40
Tabel 25:	DSA parameters (aanpassingen iBMG vet gedrukt)	41
Tabel 26:	Resultaten base case iBMG	44
Tabel 27:	Scenario-analyses tijdshorizon op iBMG base case.	46
Tabel 28:	Resultaten alternatieve base case ZIN	46
Tabel 29:	Invloed van PFS curve en behandelduur op IKUR	47
Tabel 30:	Gebruik van nivolumab post-progressie en de invloed daarvan op de incrementele kosten en de IKUR	48
Tabel 31:	Vereiste prijsreductie voor nivolumab gegeven de IKURs en een bepaalde drempelwaarde	49
Table A2.1:	Summary of published cost-effectiveness studies	60
Table A2.2:	Summary list of published NICE technology appraisals in advanced NSCLC	63

Lijst van gebruikte figuren

Figuur 1:	Schematische weergave van het Markov model	16
Figuur 2:	PFS als schatting voor tijd tot stopzetting van behandeling (TTD)	17
Figuur 3:	PFS model zoals gebruikt in de base case analyse.	21
Figuur 4:	PFS plot van de geselecteerde onafhankelijke curves voor docetaxel (log-normaal) en nivolumab (1-knoops splinemodel).	23
Figuur 5:	OS 2-knoops splinemodel en log-logistische model	25
Figuur 6:	Jaarlijkse sterftekansen voor Nederlandse populatie ouder dan 62 jaar versus sterftekansen zoals gebruikt in het model	27
Figuur 7:	EQ-5D Utility Index verandering vanaf baseline (gedurende behandeling)	29
Figuur 8:	EQ-5D utiliteits index: gemiddelde scores in de tijd gedurende behandeling.	30
Figuur 9:	Base case tornado diagram (gebaseerd op DSA*, en gebaseerd op modelsettings conform fabrikant)	41
Figuur 10:	Base case PSA scatter plot voor nivolumab in vergelijking met docetaxel (1000 simulaties)	42
Figuur 11:	Base case cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) voor nivolumab in vergelijking met docetaxel.	42
Figuur 12:	tornado-diagram van uitkomsten DSA, iBMG base case	44
Figuur 13:	Uitkomsten PSA op CE-plane, iBMG base case	45
Figuur 14:	Acceptability curve iBMG base case.	45
Figuur 15:	Acceptability curve ZIN base case	47

1. Doelstellingen van de beoordeling

In dit onderzoek worden de potentiële kosteneffectiviteit en op waarde gebaseerde prijsbenchmarks van nivolumab (Opdivo®) voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellig plaveiselcel carcinoom (NSCLC) in Nederland beoordeeld. Nivolumab is een volledig humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (HuMAb) dat zich aan geprogrammeerde celdood (programmed death - PD)-1-receptoren bindt en hun interactie met PD-ligand-1 en PD-ligand-2 blokkeert, waarmee het de activatie van de PD-1-pathway voorkomt en de T-celrespons versterkt.^[1,2]

Doelstellingen

1. Het informeren van Zorginstituut Nederland als ondersteuning bij beslissingen over de toewijzing van middelen onder belanghebbenden; vooral bij onderhandelingen over geneesmiddelenkosten tussen het Ministerie van Volksgezondheid en de fabrikant van nivolumab.
2. Het geven van een voorbeeld voor het bepalen van een basis voor een op waarde gebaseerde prijsbeoordeling van innovatieve oncologische geneesmiddelen in Nederland.

Vragen

1. Welke bewijzen zijn er die de gezondheidseconomische besluitvorming rond nivolumab ondersteunen als tweedelijns behandelingsoptie voor patiënten met gevorderde plaveiselcel NSCLC bij wie ziekteprogressie is opgetreden op of na eerstelijns chemotherapie?
2. Wat zouden de op waarde gebaseerde prijsbenchmarks voor nivolumab zijn als rekening wordt gehouden met de bereidheid van de Nederlandse samenleving om daarvoor te betalen?

2. Kosteneffectiviteit

2.1 Samenvatting en kritische analyse door iBMG van de beoordeling van de bewijzen voor kosteneffectiviteit door de fabrikant

In deze paragraaf beschrijven we de review van de kosten-effectiviteitsliteratuur zoals uitgevoerd door de fabrikant. Na een kritische analyse van de door de fabrikant gehanteerde methodologie geven we onze conclusie.

2.1.1 Doelstelling van de literatuurstudie

Het doel van de literatuurstudie was om kosteneffectiviteits/kostenutiliteitsstudies met nivolumab en vergelijkende geneesmiddelen voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellig plaveiselcel carcinoom (NSCLC) in de literatuur te identificeren. De zoekstrategieën voor de beoordeling van de kosteneffectiviteit worden gedetailleerd weergegeven in Bijlage 1.1. De in- en exclusiecriteria van de studieselectie worden gegeven in Bijlage 1.2 en Bijlage 1.3.

2.1.2 Geïnccludeerde/geëxcludeerde studies in de literatuurstudie

Het systematische literatuuronderzoek leverde in totaal 5190 publicaties op. Daarvan voldeden 35 studies aan de in- en exclusiecriteria. Na beoordeling op titel en abstract bleven elf modelleeringsstudies over voor beoordeling van de volledige publicatie. In geen van de gevonden studies werd de kosteneffectiviteit van de behandelingsopties specifiek voor de populatie met plaveiselcel NSCLC beoordeeld. In Bijlage 2 wordt een door de fabrikant aangeleverd overzicht van gevonden studies gegeven.

2.1.3 Conclusies van de beoordeling van de kosteneffectiviteit

Geen van de gevonden studies was relevant voor de onderzoeksvraag. Daarom is een nieuw gezondheidseconomisch model ontwikkeld.

Kritische analyse door iBMG van de literatuurstudie aangeleverd door de fabrikant

De zoekstrategieën, de lijst van geïnccludeerde databases en de in- en exclusiecriteria van de studieselectie waren adequaat. Ook is de conclusie dat er geen relevante studies gepubliceerd zijn gerechtvaardigd.

2.2 Samenvatting en kritische analyse door iBMG van de economische evaluatie door de fabrikant

In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van het nieuwe door de fabrikant ontwikkelde economische model.

Tabel 1: Samenvatting van de economische evaluatie uitgevoerd door de fabrikant (overgenomen uit technische bijlage fabrikant)

Aspect	Details	Comments provided by the company
Analytical method	Cohort-based partitioned survival analysis model	Analytical technique that has been applied in a number of previous technology appraisals for anti-cancer treatments in NSCLC
Software used	Microsoft Excel® 2010 (with limited visual basic for application)	Excel is accessible and widely available platform
Time horizon	Up to 20 years	Based on the time horizon used in previous HTA economic evaluations within NSCLC and expert opinion
Cycle length	1 week	The largest common denominator between the different cycle lengths of the treatments of interest for the economic model: nivolumab, docetaxel
Discounting options	Costs and health outcomes	Both costs (4%) and outcomes (1.5%) are subject to annual discounting in the evaluation
Treatment arms within executable model	- Nivolumab - Docetaxel (every 3 weeks)	The key treatment comparator according to the guidelines.
Half-cycle correction	Yes	The model calculated mid-cycle estimates in each health state by taking the average of patients present at the beginning and at the end of each cycle
Input		
Clinical efficacy and safety	CheckMate 017 trial SEER registry (US) LUCADA registry (UK)	The CheckMate 017 trial is the key registration trial for nivolumab in pre-treated advanced squamous NSCLC The SEER and LUCADA registry data were used for external validation of the extrapolated data.
Costs	A review of published studies reported the economic burden in patients with advanced NSCLC	
Utilities	A review of previous HTA submissions within advanced NSCLC	
Output		
Cost-efficiency frontier	Yes	
Incremental cost-effectiveness plane	Yes	
Cost-effectiveness acceptability curve and frontiers	Yes	
Probabilistic and deterministic sensitivity analyses	Yes	

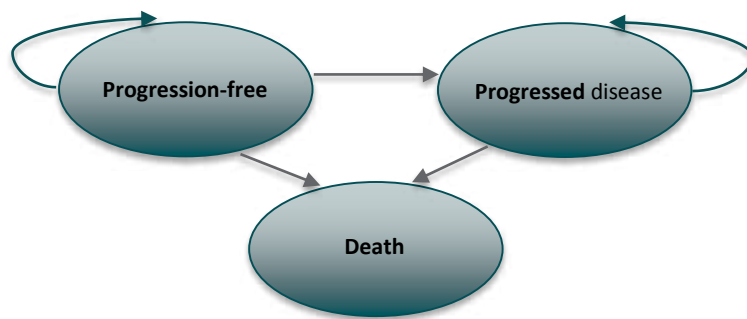
2.2.1 Definitie van het beslissingsprobleem

De onderhavige studie onderzoekt de vraag in hoeverre de potentiële nivolumab in vergelijking met docetaxel bij de behandeling van gevorderde plaveiselcel NSCLC-patiënten met ziekteprogressie op of na eerstelijns chemotherapie kosteneffectief is in Nederland. Indien deze behandeling bij de huidige prijs niet kosten-effectief is, dan is de vraag welke prijsreductie wel tot kosteneffectiviteit leidt.

2.2.2 Structuur van het kosteneffectiviteitsmodel

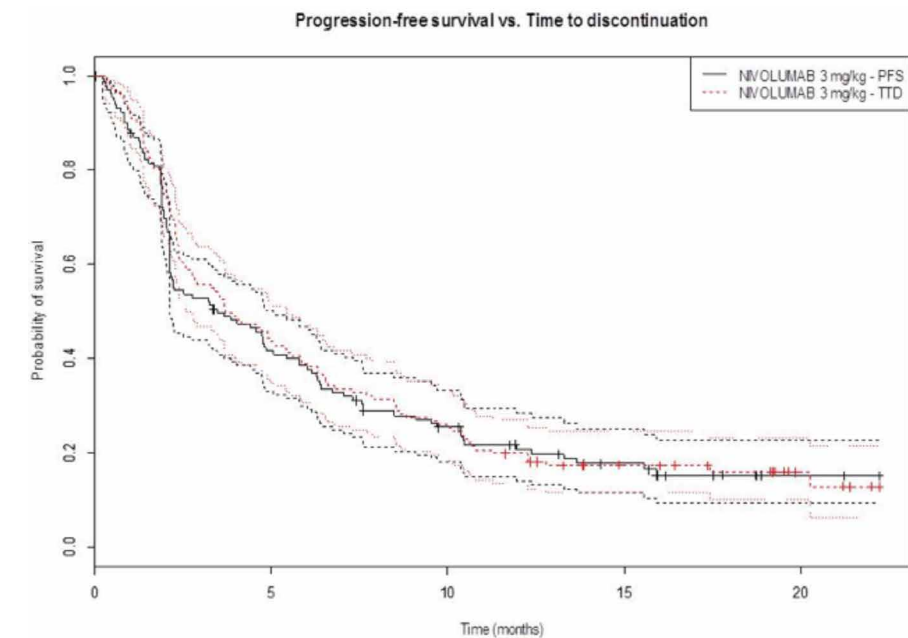
De fabrikant van nivolumab leverde een Markov-overlevingsmodel aan. Dit model was nog niet geheel gevalideerd en is niet geheel gelijk aan het model dat door de fabrikant later formeel bij ZIN is ingediend. Het model is samengesteld om de levenslange gevolgen van behandeling met nivolumab te vergelijken met docetaxel en werd aangepast aan de Nederlandse situatie. Het model bestaat uit wekelijkse cycli en heeft een tijdshorizon van 20 jaar. In Figuur 1 wordt een schematische weergave van de modelstructuur getoond.

Figuur 1: Schematische weergave van het Markov model



Het Markov model omvat drie gezondheidstoestanden: progressievrij (progression-free - PF), ziekteprogressie (progressed disease - PD) en dood (death). Het aantal patiënten in elke gezondheidstoestand werd verkregen uit de cumulatieve overlevingskansen van PFS (progression-free survival, progressie-vrije overleving) en OS (overall survival, algehele overleving) van de CheckMate 017-studie. Het oppervlak onder de PFS-curve vertegenwoordigt het deel van de PF-patiënten. Het deel van de patiënten in de PD-status werd verkregen uit het verschil tussen de OS- en PFS-curves op een gegeven tijdpunt. Progressie werd beoordeeld aan de hand van de aangepaste Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1.^[3] De duur van de respons werd gedefinieerd als de tijd vanaf datum eerste respons tot de datum van eerste gedocumenteerde ziekteprogressie, overlijden of laatste tumorbeoordeling. De PF-maat wordt gebruikt als proxy voor blootstelling aan behandeling gedurende de studie. De fabrikant achtte de PFS een plausibele benadering voor tijd tot stopzetting van behandeling (time-to-treatment discontinuation - TTD). Uit Figuur 2 blijkt dat PFS een geschikte proxy voor TTD is.

Figuur 2: PFS als schatting voor tijd tot stopzetting van behandeling (TTD)



Kritische analyse door iBMG van het kosteneffectiviteitsmodel van de fabrikant

De modelstructuur is gebruikelijk voor behandelingen op het terrein van kanker. Het model wordt door de fabrikant duidelijk beschreven en is helder. Het definiëren van één gezondheidstoestand na progressie is echter een simplificatie van het behandelingstraject, waardoor geen onderscheid kan worden gemaakt (wat betreft kosten, effecten en kwaliteit van leven) tussen patiënten die een derdelijnsbehandeling krijgen en patiënten die alleen de beste standaardzorg (Best Supportive Care - BSC) krijgen. Het aantal patiënten met ziekteprogressie in elke cyclus werd geschat door berekening van het aantal patiënten dat de preprogressie-gezondheidstoestand verlaat. Deze benadering gaat er impliciet van uit dat alle patiënten die de progressievrije toestand verlaten naar de ziekteprogressie-toestand gaan, maar niet naar de toestand dood. Dit aantal patiënten is dus in principe een bovengrens. Deze aanname blijkt niet uit Figuur 2. Dit aantal patiënten dat in de ziekteprogressietoestand komt (per cyclus) is nodig om de behandelkosten in de derde lijn te kunnen schatten. Ten aanzien van de duur van de respons en behandeling na progressie werd de aanvullende bijlage van de CheckMate 017-studie^[4] door iBMG gebruikt om het verdere gebruik van nivolumab na progressie in het model te verwerken, zowel voor gezondheidsuitkomsten als kosten.

2.2.3 Populatie

De door de Commissie voor Geneesmiddelen voor Menselijk Gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)^[6] afgegeven vergunning voor het in de handel brengen van nivolumab is gebaseerd op de CheckMate 017 fase III-studie, waarin 272 patiënten willekeurig werden toegewezen aan behandeling met nivolumab of docetaxel.^[4,5] De patiëntenpopulatie voor het model werd gedefinieerd als de voor behandeling aangewezen populatie van volwassenen met lokaal gevorderde of metastatische (stadium IIIB/IV) plaveiselcel NSCLC na voorafgaande chemotherapie.

Kritische analyse door iBMG van de studiepopulatie van de fabrikant

Het grootste deel van de studiepopulatie in de CheckMate 017-studie kwam uit Europa; een kleiner deel van de patiënten kwam uit de Verenigde Staten en Canada. Het is dus redelijk om te veronderstellen dat de resultaten van de studie kunnen worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse patiënten met lokaal gevorderde of metastatische (stadium IIIB/IV) plaveiselcel NSCLC.

2.2.4 Interventie en vergelijkende behandeling

Nivolumab, een antineoplastisch monoklonaal antilichaam (ATC-code L01XC17) is beschikbaar als concentraat van 10 mg/ml voor oplossing voor infusie.[6] Nivolumab versterkt de T-celrespons, waaronder de antitumorrespons, door blokkering van de binding van geprogrammeerde celdood (PD)-1 aan PD-Ligand-1 en PD-Ligand-2. De samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van de EMA^[7] vermeldt:

“De aanbevolen dosis nivolumab van BMS is 3 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 60 minuten om de 2 weken intraveneus toegediend. De behandeling moet worden vervolgd zolang klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen.”

In Nederland is docetaxel de standaard tweedelijsbehandeling voor NSCLC. Daarom werd docetaxel in het model als de vergelijkende behandeling voor nivolumab gebruikt. Doceatxel was tevens de controle behandelind in de CheckMate 017.

Kritische analyse door iBMG van de keuze van vergelijkende behandeling

iBMG is het eens met de keuze van de vergelijkende behandeling door de fabrikant.

2.2.5 Perspectief, tijdshorizon en discontering

De kosteneffectiviteitsanalyse zoals deze in het model van de fabrikant als base case was ingevuld werd verricht vanuit het perspectief van de Nederlandse gezondheidszorg met een optie voor beoordeling vanuit het perspectief van de samenleving. Er werd een tijdshorizon van 20 jaar aangehouden. Verder werd er een disconteringspercentage van 4% en 1,5% per jaar aangehouden voor kosten resp. QALY-uitkomsten. Het model was opgezet om kortere tijdshorizonnen mogelijk te maken (in stappen van een jaar: van 1 jaar tot 20 jaar). De lengte van de modelcycli was één week, om zo de 2-wekelijkse behandelcyclus van nivolumab en de 3-wekelijkse behandelcyclus van docetaxel mogelijk te maken.

Kritische analyse door iBMG van studieperspectief, tijdshorizon en disconteringspercentages

De tijdshorizon en disconteringspercentages waren in overeenstemming met de Nederlandse farmaco-economische richtlijnen. De iBMG heeft, conform de richtlijnen, de modelinvoer toegevoegd om een IKUR op basis van het maatschappelijk perspectief te kunnen berekenen.

2.2.6 Effectiviteit van de behandeling en extrapolatie

De CheckMate 017-studie was een open-label gerandomiseerde fase III-studie met nivolumab versus docetaxel bij eerder behandelde patiënten met gevorderde of gemetastaseerde plaveiselcel NSCLC. Nivolumab werd intraveneus gedurende 60 minuten toegediend in een dosering van 3 mg/kg om de 2 weken tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of andere in het protocol omschreven redenen.[4,5] Docetaxel werd intraveneus gedurende 60 minuten toegediend in een dosering van 75 mg/m² om de 3 weken tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of andere in het protocol omschreven redenen.[4,5] In Tabel 2 en Tabel 3 worden de in de CheckMate 017 studie geobserveerde overlevingsresultaten weergegeven.[4,5]

Tabel 2: Samenvatting van de algehele overleving (OS) op basis van de CheckMate 017 studie

Overall Survival	Nivolumab (N=135)	Docetaxel (N=137)
Events, n	86	113
Hazard ratio 96,85% CI	0,59 (0,44, 0,79)	
Median, months 95% CI	9,2 (7,3, 13,3)	6,0 (5,1, 7,3)
Rate at 12 months 95% CI	42 (34, 50)	24 (17, 31)

CI: Confidence Interval

Tabel 3: Samenvatting van de progressie-vrije overleving (PFS) op basis van de CheckMate 017 studie

Progression-free survival		
	Nivolumab (N = 135)	Docetaxel (N = 137)
Events, n	105	122
Hazard ratio 96,85% CI	0,62 (0,47, 0,81)	
Median, months 95% CI	3,5 (2,1, 4,9)	2,8 (2,1, 3,5)
Rate at 12 months 95% CI	21 (14, 28)	6 (3, 12)

CI: Confidence Interval

De cumulatieve kansen voor PFS en OS worden gebruikt om het aantal patiënten te schatten in de PF-, PD- en doodstatus van het model, via de volgende vergelijkingen:

$$\begin{aligned} \% \text{ patiënten } PF_t &= P_t \text{ (PFS)} \\ \% \text{ patiënten dood}_t &= 1 - P_t \text{ (OS)} \\ \% \text{ patiënten } PD_t &= P_t \text{ (OS)} - P_t \text{ (PFS)} \end{aligned}$$

Om de cumulatieve PFS en OS in het model te schatten over de tijdshorizon van 20 jaar (ofwel de overleving te extrapoleren na de studie), werden parametrische overlevingscurves op basis van de patiëntengegevens uit de CheckMate 017-studie geschat. Het proces van parametrische curve-fitting op basis van individuele patiëntengegevens was gebaseerd op methodologische richtlijnen van de Decision Support Unit (DSU) van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE).[8,9]

Kritische analyse door iBMG van de responsbeoordeling bij de CheckMate 017-studie

iBMG onderschrijft dat beoordeling van de tumorkrimp en ziekteprogressie belangrijke aspecten zijn van de klinische beoordeling van geneesmiddelen tegen kanker. Voor immuunsysteem-stimulerende middelen blijkt uit de klinische bewijzen dat voor sommige patiënten ziektepro-gressie (volgens de conventionele responscriteria op basis van RECIST 1.1.) kan optreden voordat een klinische objectieve respons en/of stabiele ziekte kan worden aangetoond. Maar zoals door de fabrikant aangegeven volgen oncologen in de dagelijkse klinische praktijk de ziekte bij hun patiënten door middel van herhaalde beeldvormende onderzoeken en nemen zij beslissingen over voortzetting van de therapie op basis van zowel objectieve als symptomatische criteria. In het licht daarvan vroeg iBMG klinische deskundigen in Nederland om hun mening. Uit de reactie van de deskundigen (zie Appendix 3) blijkt dat het belangrijk is het risico op het detecteren van pseudo-progressie als gevolg van het gebruik van de conventionele RECIST 1.1-criteria zoveel mogelijk te beperken.

Bepaling van de parametrische modellen door de fabrikant

De keuze van een parametrisch overlevingsmodel werd gedaan na beoordeling van proportionele effecten ('proportional hazard') door visueel de log-cumulatieve hazardscurve, de log-cumulatieve oddscurve, en de gestandaardiseerde normaalcurves te inspecteren om vast te stellen of er parallele lijnen zichtbaar waren. De proportionele-hazardassumptie hield geen stand voor PFS en de curve werd sterk beïnvloed door de steile daling die werd waargenomen in de eerste 9 weken van de follow-up van de studie. De fabrikant gaf aan dat deze steile daling een artefact kan zijn van de klinische studieopzet, waarbij de eerste beoordeling van de ziekteprogressie 9 weken na randomisatie plaatsvond. Ook werd aangegeven dat dit verband kon houden met een klinisch proces met een vertraagd werkingsmechanisme van nivolumab (en docetaxel) vóór een waargenomen effect op de PFS.

Er werden twee benaderingen gekozen voor het schatten van de PFS curve:

1. Een enkelvoudige parametrische curve werd gefit op de gecombineerde data van de docetaxel- en de nivolumab-arm van de CheckMate 017-studie, met behandeling als verklarende variabele om zo het effect van behandeling op de schaal en de vorm van de curve te verwerken.
2. Onafhankelijke overlevingsmodellen werden apart op de docetaxel- en nivolumab-arm van de CheckMate 017-studie gefit.

Van de onderzochte modellen werd een enkelvoudig 2-knoops ('knot') splinegebaseerd hazard-model* aanbevolen voor gebruik als base-case-model voor PFS, op basis van de laagst gecombineerde AIC en BIC goodness-of-fit-waarden (zie Tabel 4). Om de niet-proportionele hazards te kunnen verwerken, werd een interactieterm tussen de coëfficiëntschatting van de eerste knoop (d.w.z. gamma 1) en de behandelingsarm geïntroduceerd om te corrigeren voor een tijdseffect.

Tabel 4: Samenvatting 'goodness-of-fit' data voor de gefitte PFS curves

Verdeling	AIC	BIC
2-knot hazard spline model – interaction term on gamma 1	1173.67	1195.31
Spline 1 knot(s) – hazard	1175.95	1190.37
Spline 2 knot(s) – hazard	1178.34	1196.37
Log-normal	1187.10	1197.91
Generalised gamma	1187.43	1201.85
Log-logistic	1189.15	1199.97
Gamma	1216.93	1227.74

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; PFS: Progression-free survival

In het 2-knoops spline model voor de PFS werd een interactieterm tussen gamma1 en behandeling toegepast om de steile daling in PFS tussen randomisatie en 9 weken te verwerken, zoals getoond in de Tabel 5 hieronder.

* Een spline is een functie die bestaat uit een aaneenschakeling van stukjes van een polynoom. Met behulp van splines kunnen op relatief eenvoudige wijze krommen beschreven en bewerkt worden. De aansluiting van de stukjes polynoom in de zgn. knopen zal in het algemeen glad verlopen.

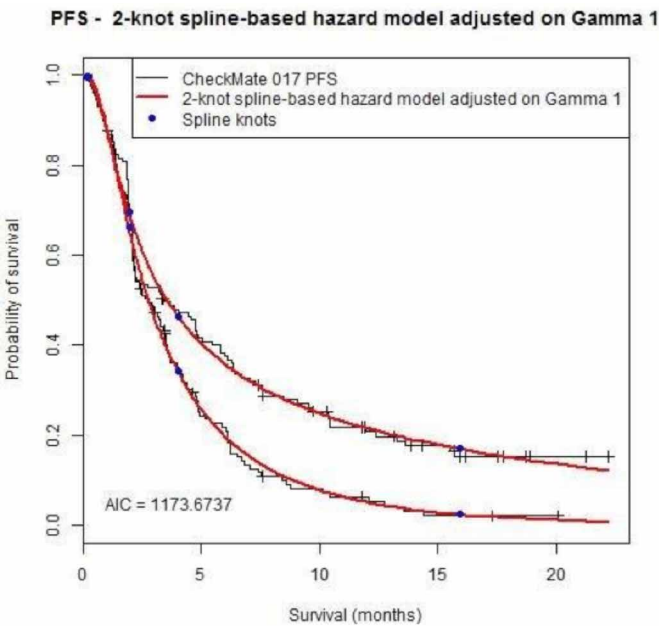
Tabel 5: Parameter schattingen voor het 2-knoops splinemodel voor PFS

	Parameter estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI	SE
gamma0	-1.91298	-2.28679	-1.53918	0.19072
gamma1	2.63405	1.84504	3.42306	0.40256
gamma2	0.19499	-0.08557	0.47555	0.14314
gamma3	-0.06691	-0.3422	0.20839	0.14046
gamma 1 x treatment arm interaction term	0.06531	-0.41515	0.54576	0.24514
Treatment arm (reference = docetaxel)	-0.29025	-0.51084	-0.06965	0.11255
Location of knots in the spline model (log time scale)				
Minimum Knot	-1.46977			
Knot 1	0.667464			
Knot 2	1.391044			
Maximum knot	2.76641			

CI: Confidence interval; PFS: Progression-free survival

In Figuur 3 staat de progressie-vrije overleving (PFS) zoals gebruikt in de base case analyse weergegeven.

Figuur 3: PFS model zoals gebruikt in de base case analyse



Bij splinegebaseerde modellen definiëren de knoopcoëfficiënten de tijdpunten waarop de gammacoëfficiënten worden toegepast.[9] De gamma- en knoopcoëfficiënten definiëren samen de verdelingsfunctie van docetaxel. Op basis van deze verdeling wordt een behandelingseffect toegepast om de verdeling van nivolumab te schatten.

Als alternatief werden er onafhankelijke overlevingsmodellen gefit op de data uit de nivolumab- en docetaxel-armen van de klinische studie. De AIC- en BIC- goodness-of-fit-gegevens werden apart voor elk model beoordeeld. De best fittende parametrische verdelingen (zoals bepaald door de laagste gecombineerde AIC- en BIC-waarden) waren de log-normale verdeling voor docetaxel en een 1-knoops spline model voor nivolumab (zie Tabel 6 en 7).

Tabel 6: Samenvatting van goodness-of-fit van de docetaxel PFS curve – onafhankelijke overlevingsmodellen

Distribution	AIC	BIC
2-knot hazard spline model – interaction term on gamma 1	1173.67	1195.31
Spline 1 knot(s) – hazard	1175.95	1190.37
Spline 2 knot(s) – hazard	1178.34	1196.37
Log-normal	1187.10	1197.91
Generalised gamma	1187.43	1201.85
Log-logistic	1189.15	1199.97
Gamma	1216.93	1227.74

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; PFS: Progression-free survival

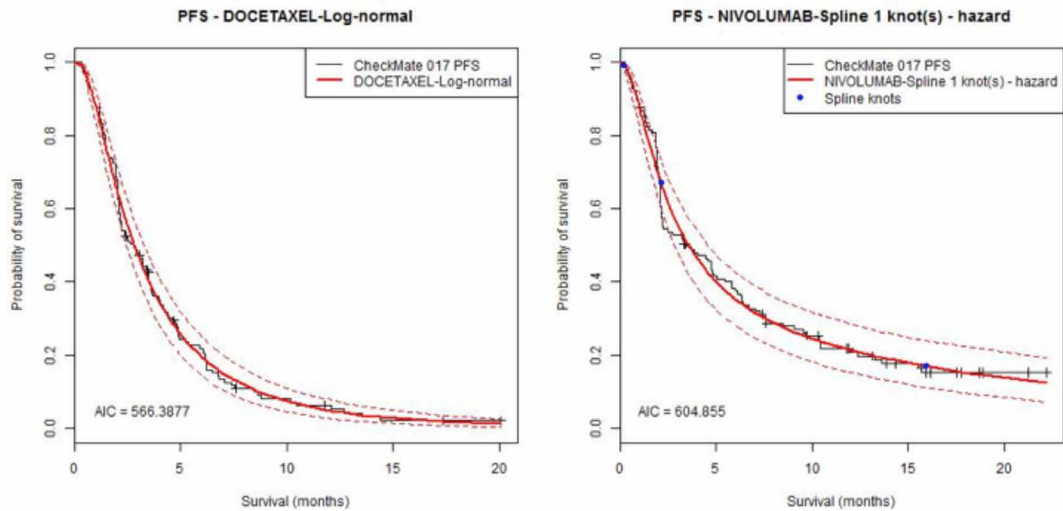
Tabel 7: Samenvatting van goodness-of-fit van de nivolumab PFS curve – onafhankelijke overlevingsmodellen

Distribution	AIC	BIC
Spline 1 hazard	604.86	613.57
Generalised gamma	606.50	615.22
Spline 2 hazard	606.73	618.35
Log-normal	608.04	613.85
Log-logistic	610.37	616.18
Gompertz	625.31	631.12
Weibull	628.02	633.83
Exponential	628.28	631.18
Gamma	629.80	635.61

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; PFS: Progression-free survival

In Figuur 4 zien we het log-normale model voor docetaxel PFS en het 1-knoops model voor nivolumab PFS getoond.

Figuur 4: PFS plot van de geselecteerde onafhankelijke curves voor docetaxel (log-normaal) en nivolumab (1-knoops splinemodel)



Voor OS werd, als een enkelvoudig overlevingsmodel werd gebruikt, één curve gefit op zowel de nivolumab- als de docetaxel-arm van de studiegegevens. Als alleen werd gekeken naar de AIC- en BIC-criteria, waren het 2-knoops splinemodel en het log-logistische model de geprefereerde overlevingscurves voor OS.

Tabel 8: Samenvatting goodness-of-fit data voor enkelvoudig model voor algehele overleving (OS)

Verdeling	AIC	BIC
Spline 2 hazard	1356.43	1374.46
Log-logistic	1357.61	1368.43
Spline 1 hazard	1358.71	1373.13
Generalised gamma – treatment on scale	1359.28	1377.31
Spline 1 odds	1359.46	1373.89
Spline 2 normal	1359.51	1377.54
Spline 3 odds	1359.52	1381.15
Lognormal	1359.71	1370.53
Generalised gamma	1359.87	1374.30
Spline 2 odds	1360.02	1378.04
Spline 1 normal	1360.44	1374.87
Generalised gamma - treatment on shape	1360.90	1378.93
Generalised gamma – treatment on scale and shape	1361.23	1382.86

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; OS: Overall survival

Omdat het log-logistisch model een ‘accelerated failure time model’ is, kon de in het clinical study rapport (CSR) van de fabrikant gemelde HR niet direct worden toegepast op het overlevingsmodel dat op de volledige CheckMate 017-studiesteekproef gefit was. Er werd een log-logistische curve op de docetaxel-arm van de studie gefit onder de assumptie dat er sprake is van proportional hazards. Vervolgens werd de in de CSR gemelde HR toegepast op de docetaxel-gefitte curve om de OS in de nivolumab-arm te schatten (zie Tabel 9 en 10 en Figuur 5).

Tabel 9: Parameter schattingen voor het gefitte log-logistic model voor OS

	Parameter estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI	SE
Shape	1.640871	1.405115	1.916185	0.129856
Scale	6.039484	5.054837	7.215934	0.548411
Treatment effect (CheckMate 017 CSR)	0.59	0.44	0.79	n/a

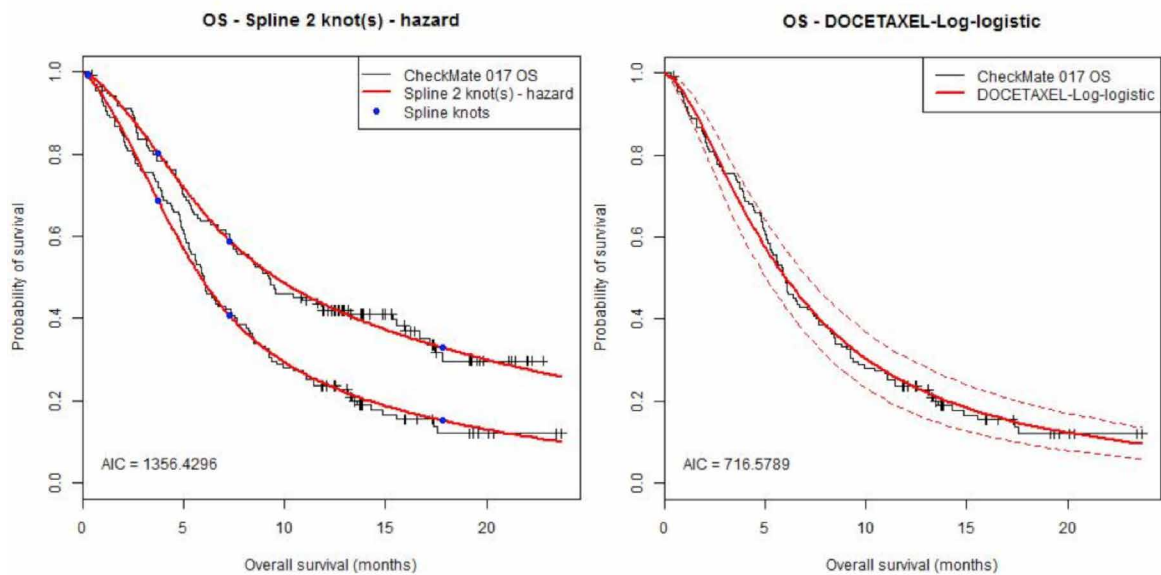
CI: Confidence interval; NA: Not applicable; OS: Overall survival; SE: Standard error

Tabel 10: Parameter schattingen voor het gefitte 2-knoops splinemodel voor OS

	Parameter estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI	SE
Gamma0	-2.85039	-3.30280	-2.39798	0.23083
Gamma1	1.38684	0.81432	1.95935	0.29211
Gamma2	-0.25008	-0.52610	0.02593	0.14083
Gamma3	0.42678	0.06540	0.78816	0.18438
Treatment arm (reference = docetaxel)				
Log scale	-0.53044	-0.81234	-0.24854	0.14383
Normal scale	0.58834	0.44382	0.77994	NA
Location of knots in the spline model (log time scale)				
Minimum knot	-1.33623			
Knot 1	1.32926			
Knot 2	1.98700			
Maximum knot	2.87959			

CI: Confidence interval; NA: Not applicable; OS: Overall survival; SE: Standard error

Figuur 5: OS 2-knoops splinemodel en log-logistische model



Klinische plausibiliteit van de algehele overlevingscurve

De selectie van de base-case OS-curve voor het economische model werd verricht door zowel het 2-knoops splinehazard- als het log-logistische model te vergelijken met de beschikbare gegevens uit de dagelijkse praktijk. Twee bronnen van gegevens over de dagelijkse praktijk waren:

- SEER: een Amerikaanse registerdataset met daarin OS-percentages van stadium IIIB/IV NSCLC-patiënten met zowel plaveiselcel als niet-plaveiselcel histologie. Deze gegevens zijn gebaseerd op een cohort van in 1994 gediagnosticeerde patiënten met 17 jaar follow-up. De overlevingsgegevens op basis van deze schattingen waren conservatief, omdat onderzoek op gematchte gegevens uit declaraties in SEER en Medicare uitwijst dat zelfs in meer recente cohorten de meeste Amerikaanse patiënten geen systemische behandeling krijgen.[10]
- LUCADA: een Britse registerdataset met OS-percentages van stadium IIIB/IV NSCLC-patiënten met zowel plaveiselcel als niet-plaveiselcel histologie. Deze gegevens waren gebaseerd op een cohort patiënten uit 2010 waarvoor maximaal 5 jaar follow-up beschikbaar was.[11]

Gezien de langere follow-up van SEER werd zowel het 2-knoops spline- als het log-logistisch model vergeleken met de conditionele overlevingskansen uit SEER. Hiermee werd de lange-termijnextrapolatie van de parametrische OS-curve tot 15 jaar gevalideerd. In Tabel 11 worden de voorspelde conditionele overlevingskansen getoond op basis van de 2-knoops spline en log-logistische parametrische verdelingen.

Tabel 11: Voorspelde conditionele overleving op basis van 2-knoops spline en log-logistisch parametrische verdelingen

Parametric survival model	Conditional survival for nivolumab (5 year to 10 year)	Conditional survival for docetaxel (5 year to 10 year)	Conditional survival for nivolumab (10 year to 15 year)	Conditional survival for docetaxel (10 year to 15 year)
SEER	53.4% (year 6 to year 11)		57.0% (year 11 to year 16)	
2-knot spline	21%	7%	26%	10%
Log-logistic	52%	33%	68%	52%

De fabrikant vermeldde dat het 2-knoops splinemodel een onderschatting gaf van de 5-jarige conditionele overleving die werd waargenomen in de SEER-dataset voor zowel 5 tot 10 jaar als 10 tot 15 jaar. Daarentegen was de conditionele overleving berekend met de log-logistische curve vergelijkbaar met de waarnemingen in SEER voor zowel de nivolumab- als docetaxel-arm. Daarom heeft de fabrikant de log-logistische OS-curve gebruikt in de base-case analyse van het economische model.

Kritische analyse door iBMG van de geselecteerde algehele overlevingscurve

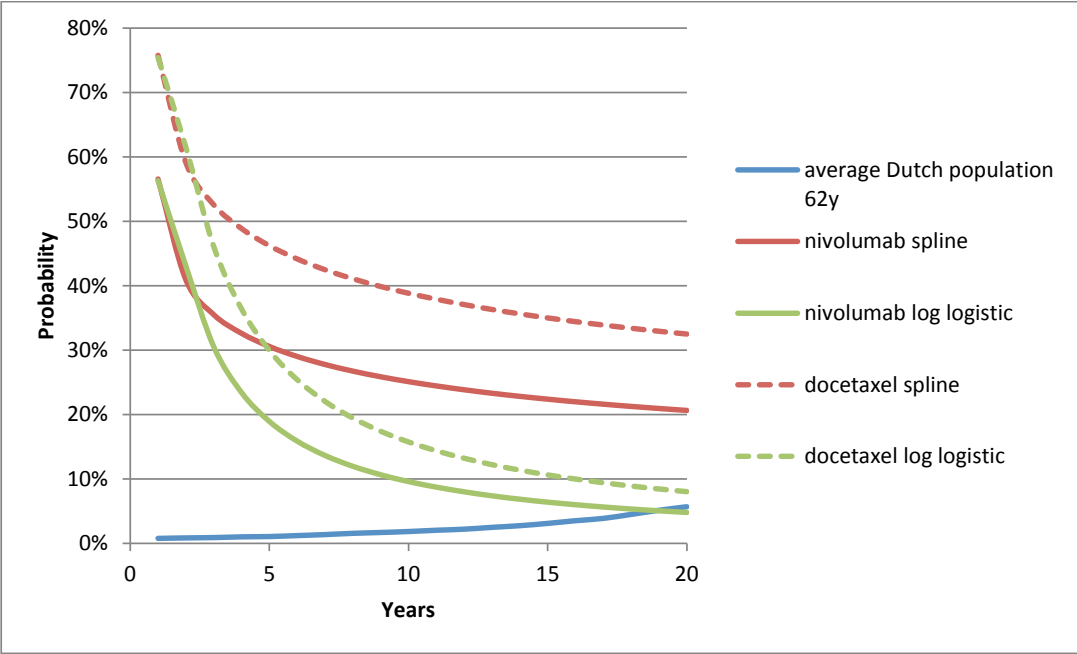
Hoewel splinegebaseerde modellen niet vaak gebruikt worden in HTA's, kunnen ze in de context van nivolumab als geschikt alternatief voor de meer gangbare curves dienen. iBMG onderschrijft dat splinemodellen met meer dan 2 knopen het risico lopen de geobserveerde data te overfitten en daardoor klinisch niet meer plausibel zouden zijn. Verder is er een potentieel probleem, uitgaande van de NICE DSU-richtlijnen voor extrapolatie van overlevingsdata. De richtlijnen geven aan dat de benadering van het toepassen van een HR op een base-case overlevingscurve gebruikt kan worden met proportionele-hazardsmodellen zoals exponentieel, Gompertz of Weibull, maar dat log-logistische en log-normale modellen accelerated failure time modellen zijn en geen enkelvoudige HR opleveren; daarom houdt de proportionele-hazardsaanname geen stand". Veel belangrijker echter is de keuze tussen de 2 optimale OS curves, de 2-knoops spline curve en de log-logistische curve. iBMG heeft de volgende analyse uitgevoerd om na te gaan in hoeverre de loglogistische OS curve inderdaad klinisch het meest plausibel is. Voor zowel de log-logistische als de 2-knoops OS curve berekenden we de jaarlijkse kans op overlijden op de volgende manier:

$$P(\text{overlijden in jaar 1}) = \frac{S(t=0) - S(t=52)}{S(t=0)}$$

$$P(\text{overlijden in jaar 2}) = \frac{S(t=52) - S(t=104)}{S(t=52)}$$

Vervolgens hebben we met behulp van gegevens uit Statline^[12] de jaarlijkse sterftekans berekend voor de gemiddelde 62 jaar oude Nederlander (62 was de gemiddelde leeftijd in the CheckMate 017 trial). Al deze sterftekans staan uitgezet in Figuur 6. Hieruit blijkt duidelijk dat als patiënten al een paar jaar overleefd hebben hun kans op overlijden in het volgende jaar scherp daalt. Dit effect is het grootst in de curves die op de log-logistische verdeling gebaseerd zijn, daar daalt de sterftekans tot onder de 10% na 15 jaar overleving en deze curve zal naar 0 convergeren. Tegelijkertijd zien we ook dat voor de gemiddelde Nederlander de jaarlijkse kans op overlijden toeneemt met het ouder worden, en uiteindelijk kruist deze curve de nivolumab log-logistische curve bij 19 jaar, waar de kans om in het volgende jaar te overlijden 5% is. Het is sterk de vraag hoe aannemelijk het is dat longkanker patiënten die al langer overleefd hebben een kleinere jaarlijkse sterfte kans zullen hebben dan de gemiddelde Nederlander die dezelfde leeftijd bereikt heeft. Daarom beschouwd iBMG de log-logistische curve klinisch niet aannemelijk in Nederland.

Figuur 6: Jaarlijkse sterftekans voor Nederlandse populatie ouder dan 62 jaar versus sterftekans zoals gebruikt in het model



De fabrikant gaf aan juist de log-logistische curve klinisch als meest plausibel te beoordelen vanwege de geobserveerde data uit de SEER en LUCADA databases, met betrekking tot de sterfte van patiënten stadium IIIB/IV NSCLC (ongeacht plaveiselcel histologie).

De patiënten in de SEER database werden gevolgd vanaf diagnose, terwijl patiënten in de CheckMate 017 studie al progressie hadden getoond op tenminste 1 platinum-gebaseerde behandeling. Hiervoor was getracht te corrigeren door rekening te houden met de mediane tijd sinds diagnose voor patiënten die in de CheckMate 017 werden geïnccludeerd. Deze was ongeveer 0,74 jaar. Door nu de conditionele kans op overlijden uit de SEER database op 6 jaar en 11 jaar te vergelijken met de conditionele kansen in het model op 5 jaar en 10 jaar zou gecorrigeerd worden voor het verschillende startpunt. Echter, de patiënten in de CheckMate 017 studie waren een speciale selectie van alle gediagnosticeerde patiënten (zoals deze ook in SEER zijn opgenomen), namelijk patiënten die gefaald hebben op tenminste 1 platinum gebaseerde chemotherapie, nog in relatief goede conditie zijn en verder voldoen aan de inclusie- en exclusie criteria van de CheckMate 017 studie. Als gevolg hiervan is iBMG onzeker over de relevantie van de SEER dataset in vergelijking met de patiëntenpopulatie uit de CheckMate 017 studie bij het valideren van de OS curve die door de fabrikant gekozen werd tot meest plausibele curve.

Zoals in de inleiding al vermeld was de versie van het model die iBMG ontving niet de finale versie van het model. In de technische rapportage stonden diverse opties voor scenario analyses op de PFS en OS vermeld (Tabel 12), maar het merendeel hiervan kon niet met de door iBMG ontvangen modelversie uitgevoerd worden. Als gevolg hiervan is de de impact van de getoonde analyse op de algehele modelresultaten inclusief de IKUR onbekend. Overigens kan wel in het algemeen gesteld worden dat variaties in PFS minder impact hebben op de modeluitkomsten dan variaties in OS bij het type model dat in deze evaluatie gebruikt is.

Tabel 12: Samenvatting van de OS- en PFS modellen zoals verkend door de fabrikant

Survival models explored	Best-fitting parametric curve
<i>Progression free survival</i>	
Base-case: Independent survival models	Docetaxel: Log-normal Nivolumab: 1-knot spline hazards
Sensitivity analysis 1: Independent survival models	Docetaxel: log logistic Nivolumab: 1-knot spline hazards
Sensitivity analysis 2: Independent survival models	Docetaxel: generalised gamma Nivolumab: 1-knot spline hazards
Sensitivity analysis 3: Independent survival models	Docetaxel: 1-knot spline hazards Nivolumab: 1-knot spline hazards
Sensitivity analysis 4: Independent survival models	Docetaxel: log normal Nivolumab: generalised gamma
Sensitivity analysis 3: Independent survival models	Docetaxel: log normal Nivolumab: log normal
<i>Overall survival</i>	
Base-case: single survival model	log-logistic
Sensitivity analysis: single survival model	2-knot spline hazards

2.2.7 Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)

In het model werden de in de studie verzamelde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)-gegevens gebruikt. Het Nederlandse tarief werd toegepast op de metingen in de hele studiepopulatie om utiliteitsgewichten te genereren.[13] In Tabel 13 is te zien op welke momenten HRQoL werd gemeten tijdens de CheckMate 017-studie aan de hand van de EuroQoL-5D (EQ5D)-vragenlijst.

Tabel 13: EQ-5D metingen gedurende de klinische studie

Nivolumab & Docetaxel			Nivolumab: On-study assessments	Docetaxel: On-study assessments	Nivolumab & Docetaxel: Follow-up assessments	Nivolumab & Docetaxel: Follow-up assessment
Assessments	Screening Visit	Cycle 1 Day 1 Visit	Every other cycle (every 4 weeks) Day 1 (± 3 days)	Each cycle (every 3 weeks) Day1 (± 3 days)	Follow-up visits 1 (X01) ^a and 2 (X02) ^b	Further follow-up visits (beyond X02) ^c
EQ-5D	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[a] X01 to occur approximately 30 days (±5 days) after last dose or coinciding with the date of discontinuation (±5 days) if date of discontinuation is greater than 35 days after last dose
[b] X02 to occur approximately 70 days (±5 days) after X01
[c] Beyond 100 days from the last dose of study therapy, the EQ-5D will be administered every three months for the first 12 months, then every 6 months thereafter, as permitted by local law

De fabrikant gebruikte voor Nederland specifieke gemiddelde utiliteitsscores (gepooled voor nivolumab en docetaxel) voor de PF- en PD-gezondheidstoestanden in het model. In Tabel 14 worden deze in het model gebruikte base-case-utiliteitsschattingen weergegeven.

Tabel 14: Utiliteitswaarden (gepooled data voor nivolumab en docetaxel)

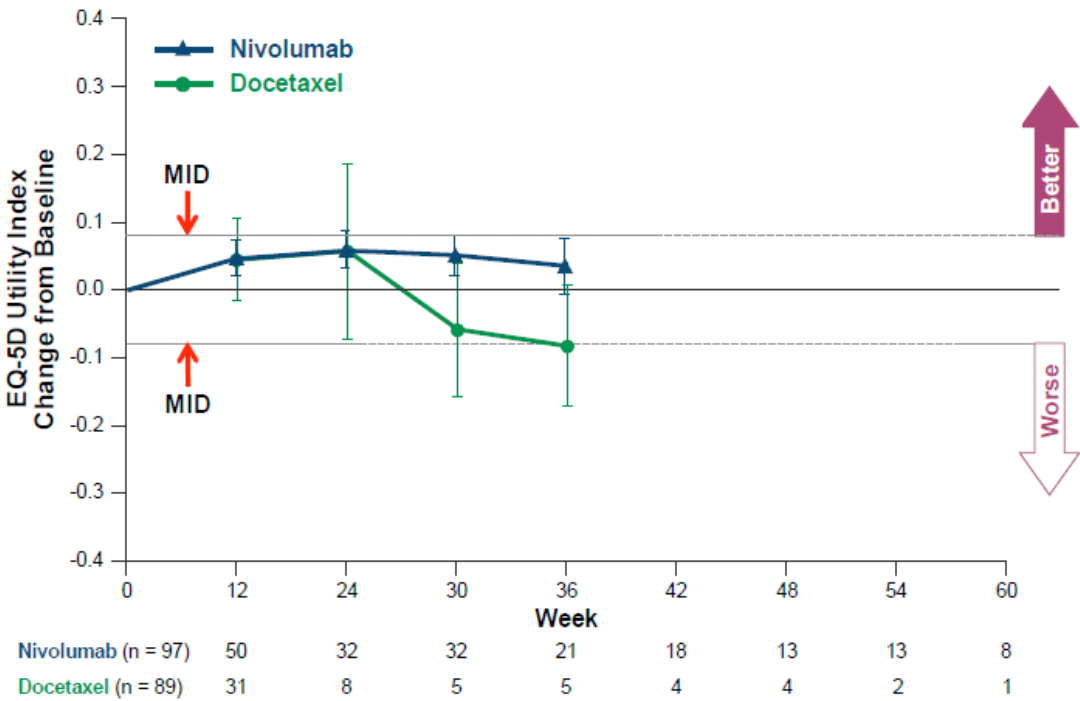
State	Utility value (95% CI)	Reference
Progression-free	0.775 (0.762-0.789)	CheckMate 017 dataset using the NL –specific scoring algorithms
Progressed disease	0.635 (0.598-0.672)	CheckMate 017 dataset using the NL-specific scoring algorithms

Kritische analyse door iBMG van de in het model gebruikte utiliteitsschattingen

De fabrikant berekende utiliteiten per gezondheidstoestand, maar hierbij werden geen details gegeven hoe deze berekend waren. Daardoor is het onduidelijk of bijvoorbeeld de progressie-vrije (PF) utiliteit gebaseerd is op alle EQ-5D metingen in de PFS toestand, of alleen op metingen gedurende de behandelingen. Belangrijker nog is dat het onduidelijk is op welk meetmomenten de post-progressie utiliteitsschatting gebaseerd is. Om deze issues beter te begrijpen en om de invloed van mogelijke behandelingsspecifieke utiliteiten op de resultaten te beoordelen heeft iBMG de fabrikant verzocht om toegang tot patiëntgebonden (individuele) EQ-5D-utiliteitsscores te krijgen. De fabrikant gaf echter aan dat deze informatie op dit moment niet beschikbaar was. Wel stuurde de fabrikant de slides van een presentatie van de EQ-5D-utiliteiten gebaseerd op het UK tarief.

In Figuur 7 wordt de EQ-5D-utiliteitsindex verandering ten opzichte van baseline getoond, zoals geobserveerd in de CheckMate 017. De gemiddelde scores (±SD) op baseline waren 0,683 (±0,208) voor nivolumab en 0,663 (±0,284) voor docetaxel. Alleen tijdpunten waarvoor PRO-gegevens beschikbaar waren voor ten minste 5 patiënten in één van de behandelingsarmen zijn in de grafiek uitgezet. De MID (=minimal important difference) omvat een verandering van ≥0,08 punten.

Figuur 7: EQ-5D Utility Index verandering vanaf baseline (gedurende behandeling)



In Figuur 8 wordt de absolute EQ-5D-utiliteitsindex getoond, verkregen uit de CheckMate 017-studie (gemiddelde scores in de tijd gedurende behandeling). Hogere scores wijzen op een betere gezondheidsstatus. Alleen tijdpunten waarvoor PRO-gegevens beschikbaar waren voor ten minste 5 patiënten in één van de behandelingsarmen zijn in de grafiek uitgezet.

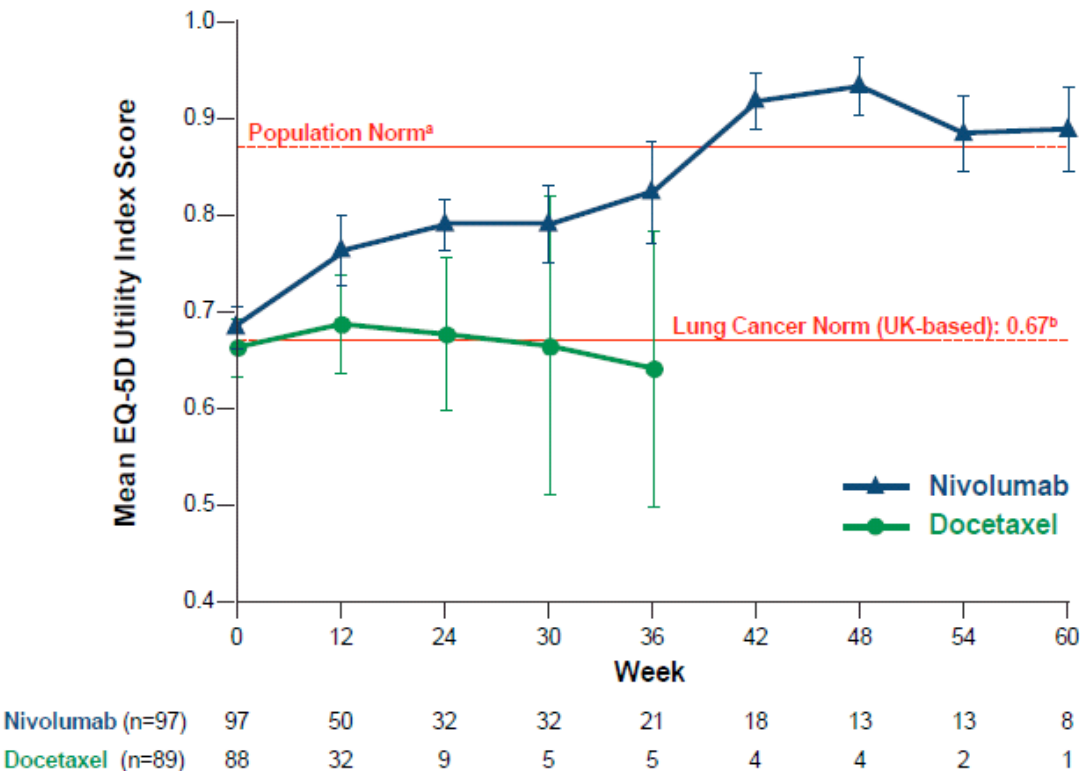
Deze twee figuren laten een patroon in het voordeel van nivolumab zien. In Figuur 7 is voor beide behandelgroepen aanvankelijk een verbetering in kwaliteit van leven te zien. Na 24 weken echter zakte de kwaliteit van leven bij patiënten in de docetaxel arm al snel onder het baseline niveau, terwijl in de nivolumab arm wel een kleine daling zichtbaar werd maar de kwaliteit van leven bleef wel boven het baseline niveau.

In Figuur 8 is ook goed te zien dat in de nivolumab groep na 36 weken de waardering voor de kwaliteit van leven boven die van de gemiddelde UK populatie uitgaat.

In het algemeen zijn Nederlandse utiliteiten voor een bepaalde gezondheidstoestand hoger dan de bijbehorende Engelse waarden. Daardoor zijn de getallen zoals gegeven door de fabrikant in Figuur 7 en 8 niet één op één toepasbaar op de Nederlandse situatie.

Al met al zijn er enkele punten van onzekerheid rond de utiliteitsschattingen die in het model zijn gebruikt en daarom heeft iBMG hierop extra scenarioanalyses uitgevoerd (zie sectie 2.3.6) om te onderzoeken in hoeverre de IKUR gevoelig is voor veranderingen in de utiliteitswaarden.

Figuur 8: EQ-5D utiliteits index: gemiddelde scores in de tijd gedurende behandeling



2.2.8 Bijwerkingen

Het risico op bijwerkingen (graad 3 en 4) voor elke modelcyclus was gebaseerd op de CheckMate 017-studie. De fabrikant deed een literatuurstudie om disutiliteiten in verband met bijwerkingen voor gevorderde NSCLC te identificeren. Een utiliteitsverlies in verband met elke bijwerking werd toegepast voor een periode van één modelcyclus. In Tabel 15 worden de disutiliteitswaarden per bijwerking getoond.

Tabel 15: Disutiliteitswaarden voor bijwerkingen (AEs) in het model

Adverse event	Disutility value	Reference
Fatigue	-0.07346	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6, 84.
Asthenia	-0.07346	Manufacturer assumption, assumed same as Fatigue
Diarrhoea	-0.0468	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6, 84.
Pneumonia/Pneumonitis	-0.09002	iBMG assumption, assumed same as febrile neutropenia
Neutropenia	-0.08973	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6, 84.
Febrile neutropenia	-0.09002	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6, 84.
Nausea	-0.04802	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6, 84.
Leukopenia	-0.08973	Manufacturer assumption, assumed same as Neutropenia
Alopecia	-0.04495	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6, 84.
Rash	-0.03248	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 6, 84.
Decreased appetite	-0.04802	Manufacturer assumption, assumed same as Nausea
Pyrexia	-0.04802	Manufacturer assumption, assumed same as Nausea
Peripheral neuropathy	-0.04802	Manufacturer assumption, assumed same as Nausea
Anaemia	-0.125 ¹	Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. (2008) Health State Utility Scores for Cancer-Related Anaemia through Societal and Patient Valuations. Value in Health 11. No 7.

1 The calculation of the disutility value for anaemia was done by subtracting the utility value associated with a Normal Hbg level ≥12g/dL to the utility value associated to a Hbg level < 8,0 g/dL considered as a grade 3 anaemia from CTCAE classification

Tabel 16 laat de kans op de diverse bijwerkingen zien. In principe zijn door de fabrikant bijwerkingen in het model opgenomen indien deze voorkwamen bij tenminste 1% van de patiënten, als ze behandelinggerelateerd waren en van graad 3 of hoger.

Tabel 16: Bijwerkingen (AEs) opgenomen in de base-case van het model

Type of AE	Incidence in nivolumab	Incidence in docetaxel
Fatigue	1%	8%
Asthenia	-	4%
Pneumonia/pneumonitis *	1%	0%
Neutropenia	-	30%
Febrile neutropenia	-	10%
Anaemia	-	3%
Diarrhoea	-	2%
Nausea	-	2%
Rash	-	2%
Decreased appetite	1%	1%
Leukopenia	1%	4%
Pyrexia	-	1%
Alopecia	-	1%
Peripheral neuropathy	-	2%

AE: Adverse event; NA: Not applicable

*Toevoeging iBMG op basis Suppl. Appendix Tabel S7[5]

Kritische analyse door iBMG van de bijwerkingen en bijwerkinggerelateerde disutiliteitsschattingen

In de aanvullende appendix van de CheckMate 017-studie werd gemeld dat 1 patiënt in de nivolumabgroep pneumonitis graad 3-4 kreeg (Tabel S8^[5]). Deze bijwerking was niet in het model van de fabrikant opgenomen, aangezien niet voldaan werd aan de eis dat de bijwerking bij tenminste 1 procent van de patiënten moest voorkomen. Echter, in antwoord op de door iBMG gestelde vragen gaven de Nederlandse klinische deskundigen aan dat immuungerelateerde bijwerkingen niet genegeerd mogen worden in de beoordeling van nivolumab. Voorvallen van graad 3 en hoger kunnen tevens leiden tot een hoger zorggebruik (bijvoorbeeld ziekenhuisopname). iBMG heeft daarom besloten in elk geval deze immuungerelateerde bijwerking op te nemen in het model. Hierbij is aangenomen dat de disutiliteit van deze bijwerking gelijk is aan die van febriele neutropenie.

Het is niet onwaarschijnlijk dat wanneer meer ervaring wordt opgedaan met nivolumab er meer immuungerelateerde bijwerkingen tot relevante kosten en disutiliteit zullen leiden.

2.2.9 Zorggebruik en kosten

Kosten van ziektemanagement

In het model werd zorggebruik in verband met ziektemanagement gebaseerd op een niet-gepubliceerde, in Europa uitgevoerde observationele studie, de zogenaamde LENS studie.[14] In deze studie werden het zorggebruik en directe kosten voor NSCLC gemeten in verband met de behandeling van tweedelijspatiënten met plaveiselcel en niet-plaveiselcel histologie. Ten tijde van de analyse, oktober 2015, waren de resultaten voor Duitsland, Frankrijk, Spanje en Italië (N=417 patiënten) beschikbaar. De voor Nederland specifieke gegevens (N=30 patiënten) waren onvolledig. Derhalve zijn deze niet verwerkt. Zorggebruik werd verzameld vanaf het begin van de tweedelijsntherapie. Behalve kosten voor follow-up/monitoring werd geen onderscheid gemaakt tussen zorggebruik en kosten vóór en na progressie. Het tijdstip van progressie werd in de medische dossiers niet altijd gemeld. Zorggebruik werd geanalyseerd op basis van 28 dagen. Levenseindekosten werden eenmalig gerekend door de laatste 28 dagen voor overlijden te berekenen. Zorggebruik in verband met ziektemanagement betrof ziekenhuisopname, bijkomende diensten, diagnostiek, verwijzingen naar andere specialisten, bezoek aan de spoedeisende hulp en intensive care unit (ICU) en radiotherapie (met andere verrichtingen). Voor de kosten per eenheid zorg werd door de fabrikant gebruik gemaakt van de meest recente kostenhandleiding.[15]

In het model werden verschillende categorieën voor zorggebruik gegroepeerd. Het zorggebruik begint vanaf eerste progressie of instelling van tweedelijsbehandeling tot 28 dagen voor overlijden of einde van observatie.

1. Zorggebruik in verband met ziekenhuisopname voor ziektemanagement is een indicator van de gemiddelde verblijfsduur van plaveiselcel patiënten op oncologieafdelingen (per dag).
2. De bijkomende diensten werden vastgesteld voor thuiszorg (per uur), inwonende thuiszorg (per dag), begeleid wonen (per dag) en hospice (per dag). Aangezien inwonende thuiszorg niet beschikbaar was in het Nederlandse zorgsysteem, werd ervan uitgegaan dat dit in de Nederlandse situatie een met thuiszorg vergelijkbaar zorggebruik zou opleveren.
3. Het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp en ICU en verwijzingen naar andere specialisten werd vastgelegd.
4. Behandeling met radiotherapie werd vastgelegd als indicator van de duur van de therapie (d.w.z. als de behandeling 10 dagen duurde, werd elke dag geteld als 0,1 van de totale behandeling). Naaldaspiratie/kernbiopsie, bronchoscopie, thoracentese, thoracotomie, thoracoscopie, huidexcisie en radiotherapie werden samengevoegd in één categorie: radiotherapie, andere diagnostiek en procedures.
5. De bij plaveiselcel patiënten in de LENS-studie verrichte diagnostiek omvatte: x-thorax, CT-scan, PET-scan, MRI, sputumanalyse, naaldaspiratie/ kernbiopsie, bronchoscopie, thoracentese, thoracotomie en thoracoscopie. Op basis van expert opinion werden voor CT-scan en PET-scan gebruikte voorzieningen in het model in één categorie samengevoegd.
6. Ziekenhuisopname werd gerelateerd aan de ziekte en niet aan het optreden van bijwerkingen.

Zorggebruik voor monitoring of follow-up bezoeken werd in de LENS-studie niet vastgelegd. Na progressie werd ervan uitgegaan dat patiënten om de zes weken werden gezien door de behandelend arts of nurse practitioner. Dit houdt in dat er tijdens de behandeling geen extra bezoeken aan de oncoloog zijn, omdat patiënten elke keer dat ze een behandeling krijgen door een oncoloog worden gezien (om de twee weken voor patiënten die nivolumab krijgen en om de drie weken voor maximaal vier bezoeken voor patiënten die docetaxel krijgen). Als de behandeling stopt, worden voor patiënten de kosten van één poliklinisch bezoek per 6 weken geteld. Dit betekent dat in de pre-progressiestatus de kosten voor monitoring of follow-up voor docetaxel worden onderschat, omdat aangenomen wordt dat deze patiënten na vier toedieningen van docetaxel en vóór progressie geen follow-upbezoeken hebben.

Tabel 17: Eenheidskosten en zorggebruik per 4 weken van PF en PD gezondheidstoestanden (zoals gebruikt door de fabrikant)

Type of AE	Incidence in nivolumab	Incidence in docetaxel
Fatigue	1%	8%
Asthenia	-	4%
Pneumonia/pneumonitis *	1%	0%
Neutropenia	-	30%
Febrile neutropenia	-	10%
Anaemia	-	3%
Diarrhoea	-	2%
Nausea	-	2%
Rash	-	2%
Decreased appetite	1%	1%
Leukopenia	1%	4%
Pyrexia	-	1%
Alopecia	-	1%
Peripheral neuropathy	-	2%

Behandelingskosten

De doses (in mg) werden geschat op basis van de productinformatie^[6,7] en publicaties van klinisch onderzoek.[4] De dagelijkse behandelingskosten werden geschat, gevolgd door berekening van de behandelingskosten per cyclus, welke in het model werden gebruikt. Tabel 18 geeft de kosten van behandeling zoals gebruikt in het model weer. In het model van de fabrikant zijn verschillend opties voor de PF behandelingduur voor nivolumab mogelijk. De fabrikant gebruikt in de base case de optie dat de behandelduur maximaal 46 cycles is. Echter, er is een optie om de behandeling door te laten lopen zo lang de patiënt nog geen progressie vertoont. Deze laatste optie staat in paragraaf 2.3.1 uitgewerkt waar de iBMG base case wordt beschreven.

Tabel 18: Kosten van de behandeling zoals gebruikt in het model (2015 Euro)

	Vial/pack size mg	% use of each vial	Cost per vial / pack (€)	Number of each vial	Weighted cost per dose (€)
Nivolumab	100	0%	1.480,77	3,00	3553,90
	40	100%	592,31	6,00	
Docetaxel	20	100%	95,00	7,00	665,00
	80	0%	380,00	2,00	

In Tabel 19 staat weergegeven welke behandelingen patiënten in de CheckMate studie kregen na progressie (data door fabrikant aangeleverd). De kosten hiervan zijn in het model opgenomen.

Tabel 19: Gegeven behandelingen bij patiënten in de studie na progressie

Subsequent treatment	Nivolumab arm	Docetaxel arm
Platinum-based chemotherapy	5.79%	7.04%
Docetaxel	17.36%	2.93%
Gemcitabine	6.84%	11.14%
Vinorelbine	3.68%	4.10%
Erlotinib	2.63%	4.69%
BSC	63.7%	70.1%

BSC: Best Supportive Care

Kosten van bijwerkingen

De kosten en disutiliteitswaarden van bijwerkingen worden alleen in de eerste cyclus van het model toegepast. De fabrikant gaf aan dat het toepassen van bijwerkingenkosten en disutiliteit in de eerste week van het model een conservatieve aanname was. In de CheckMate 017 werd geschat dat de mediane tijd tot optreden van geselecteerde bijwerkingen 0,3 tot 21,1 weken voor de nivolumabgroep was en 1 tot 11,3 weken voor de docetaxelgroep. De totale behandelingskosten per opgetreden bijwerking worden vermenigvuldigd met de frequentie van elke bijwerking en alleen in week 1 van het model gerekend. Zo ook wordt de totale disutiliteit per opgetreden bijwerking vermenigvuldigd met de frequentie van elke bijwerking. Tabel 20 geeft een samenvatting van de kosten van bijwerkingen, zoals gebruikt in het model.

Tabel 20: Samenvatting van de kosten van bijwerkingen zoals gebruikt in het model (kosten toegerekend aan eerste cyclus)

Adverse Event Costs used by iBMG in the model *	Costs grade3/4 (€, per event)
Fatigue	786,56
Asthenia	765,37
Neutropenia	1358,37
Febrile neutropenia	2933,37
Anaemia	1888,37
Diarrhoea [‡]	2281,37
Nausea	704,37
Rash	324,37
Decreased appetite	798,56
Leukopenia	1878,56
Pyrexia	1618,37
Alopecia	246,37
Peripheral neuropathy	768,37
Pneumonitis [#]	3884,75

*AE costs are adapted from the company’s model by adjusting travel costs from household to hospital (from 7 to 21 km) and the costs of pneumonitis and diarrhea.[#] Pneumonitis costs were sourced from the literature.^[17] [‡]Diarrhea costs were based on data on file at iBMG

Kritische analyse door iBMG van zorggebruik en kosten gebruikt in het model van de fabrikant
Een systematische zoekactie naar literatuur met gegevens over zorggebruik bij gevorderde NSCLC zou zeer informatief zijn geweest gezien de onzekerheden omtrent de gegevens van de fabrikant over zorggebruik. Zo zou het voor de hand liggen als de resultaten van een gepubliceerd onderzoek^{*},[16] dat Nederlandse ziekenhuizen omvatte meegewogen zou worden.

In de nivolumabgroep werden in vergelijking met de docetaxelgroep minder bijwerkingen waargenomen; dit geldt ook voor graad 3-4, ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot stopzetting behandeling leidden. De invloed van bijwerkingen op de IKUR is echter marginaal. De methodes om de kosten van bijwerkingen te berekenen waren niet transparant. Echter, in het algemeen kwamen de kosten per bijwerking redelijk overeen met waardes die eerder door iBMG in andere studies werden gebruikt. Alleen voor de kosten van diarree graad 3 of 4 werd een interne iBMG schatting gebruikt daar deze zeer afweek van de in het model gebruikte waarde. Omdat pneumonitis als bijwerking door iBMG werd opgenomen in het model is voor de kosten van deze bijwerking een waarde uit de literatuur gebruikt.[17] Ook werden extra kostencomponenten in verband met het maatschappelijk perspectief door iBMG in de base-case toegevoegd, conform de Nederlandse farmaco-economische richtlijnen. Voor de kosten van ziektemanagement heeft iBMG verschillende aanpassingen gedaan:

1. Gebaseerd op expert opinie werd gebruik van CT scan en PET scan in 1 categorie gegroepeerd.
2. Hospice zorg werd niet plausibel geacht voor patiënten in de gezondheidstoestand PF in Nederland. Voor patiënten in de PD gezondheidstoestand is het aannemelijk dat hospice care onderdeel was van de kosten aan eind van het leven ('end-of-life' kosten).
3. De in het model gebruikte zorggebruik voor eerste hulp werden verondersteld het gebruik van ICU weer te geven, gegeven de hoge kostprijs die de fabrikant daarvoor gebruikte.
4. Radiotherapie en de categorie andere diagnostiek hadden een niet-plausibele kostenschatting (gebaseerd op de LENS studie) in het model. Het zorggebruik voor deze categorie was echter zo laag, dat iBMG denkt dat dit geen invloed heeft op de uitkomst.
5. Kosten van de bijwerking pneumonitis was niet meegenomen. en derhalve toegevoegd door iBMG.
6. Kosten van verlengd nivolumab gebruik na progressie was niet meegenomen en de invloed hiervan op de uitkomsten is door iBMG onderzocht.
7. Relevante kosten voor het maatschappelijk perspectief, zoals informele zorg en reiskosten van huis naar de 12 toegewezen ziekenhuizen (en terug) zijn toegevoegd.

Het zorggebruik werd dus waar nodig aangepast op basis van interne data bronnen bij iBMG (zoals eerdere KE modellen in gevorderd NSCLC). Verder is ook gebruik gemaakt van de nieuwe Kostenhandleiding^[18] om de kostprijzen te updaten.

* Een artikel dat Nederlands uitkomsten bevat is bijvoorbeeld: Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. Lung Cancer. 2015; 8:215-22.

Tabel 21: Eenheidskosten en zorggebruik van PF en PD aangepast door iBMG

Resource	Unit cost (€)	PF	PD
		4 weeks	4 weeks
Inpatient day	€ 643,00	0,08630	0,08630
Intensive Care Unit	€ 2.018,00	0,00820	0,00820
Home health care visit	€ 73,00	0,07410	0,07410
Live-in home health care	€ 73,00	0,11390	0,11390
Assisted living facility	€ 0,00	0,00190	0,00190
Hospice	€ 0,00	-	-
Referral/specialist	€ 113,00	0,00480	0,00480
Chest X-ray	€ 55,00	0,00190	0,00190
CT/PET	€ 217,10	0,50000	1,00000
Sputum analysis	€ 3,00	0,00120	0,00120
Radiotherapy and diagnostics	€ 14.221,52	0,00024	0,00024
Follow-up visits/monitoring	€ 160,19	0	0,67000
Total state costs:		€ 198,38	€ 414,25

In het model werden de kosten van derdelijns behandeling na progressie meegenomen. De percentages patiënten voor elke behandeling waren gebaseerd op gebruik in de CheckMate studie); in hoeverre deze cijfers representatief voor de Nederlandse praktijk is niet duidelijk. Tevens werden de kosten van nivolumab niet door de fabrikant meegenomen in het model, ondanks het feit dat in the CheckMate 017 studie 20% van de patiënten die progressie vertoonden op nivolumab toch doorbehandeld werden. Het gemiddelde aantal behandelingen na progressie was 6,07. 'Echter,de fabrikant heeft aangegeven dat er ook patiënten zijn die voor progressie de behandeling voortijdig stoppen, bijvoorbeeld als gevolg van 'Study drug toxicity' 4% en 'Adverse event unrelated to study drug' 5%. In totaal betreft het 15 van de 131 patiënten, ofwel 11,4%.'* Daarnaast kreeg 85% van de patiënten in de nivolumab groep tenminste 90% van de geplande 'dose intensity', hetgeen betekent dat niet door allen de volle dosering werd toegedient en dus ook dat voor een deel van de patiënten de kosten in werkelijkheid lager waren dan thans in het model aangenomen. Idealiter zou het model zodanig worden aangepast dat zowel het voor progressie stoppen als het na progressie doorbehandelen goed wordt meegenomen in de berekening van de IKUR en wel op zodanige wijze dat er consistentie is tussen de momenten waarop kosten gemaakt worden en effecten verkregen worden. Echter, de issues betreffende het lagere gebruik in de progressie-vrije fase zijn niet simpel en niet binnen de beschikbare tijd aan te passen in het model. Daarom heeft iBMG besloten de te hoog ingeschatte kosten voor progressie te compenseren door de werkelijke kosten na progressie niet in de berekeningen mee te nemen, hoewel onduidelijk is in hoeverre dit de werkelijke medicijnkosten benadert. In scenarioanalyses zal nagegaan worden hoe groot de impact is van het toevoegen van de post-progressie nivolumabkosten. In de analyse van de fabrikant werd verondersteld dat alle patiënten maximaal 96 weken met nivolumab behandeld zouden worden. Echter, daar de SPC van nivolumab aangeeft dat "de behandeling moet worden vervolgd zolang klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen" is het niet duidelijk in hoeverre artsen en patiënten daadwerkelijk bij progressie-vrije patiënten de behandeling na 96 weken zullen staken. Bovendien kan niet zonder meer verondersteld worden dat dezelfde PFS curve en OS curve

* Table S4, supplementary Appendix^[5]

** Table S2 Supplementary Appendix^[5]

geobserveerd zouden worden als alle patiënten na 96 weken moesten stoppen met nivolumab. Verdere discussie over dit punt is te vinden in 2.2.10.

Zoals eerder vermeld heeft iBMG alle relevante maatschappelijke kosten aan het model van de fabrikant toegevoegd om de resultaten vanuit het maatschappelijk perspectief te kunnen presenteren. We hebben besloten om de kosten t.g.v. productiviteitsverliezen niet te includeren, omdat bijna 50% van de patiënten ouder was dan 65, de patiënten al een eerder behandeltraject met chemotherapie hadden ondergaan (hetgeen hoogst waarschijnlijk al tot stoppen met werk had geleid) en patiënten een relatief korte levensverwachting hadden (zodat degene die wellicht toch nog zouden kunnen werken, waarschijnlijk zouden kiezen om dit niet meer te doen). Deze laatste categorie zal waarschijnlijk zeer weinig patiënten omvatten, zodat de invloed op de IKUR nihil zou zijn.

Volgens de kostenhandleiding kan uitgegaan worden van een gemiddelde afstand tot een ziekenhuis van 7 km. Gezien de beperking tot slechts 12 ziekenhuizen heeft iBMG extra kosten gerekend voor het reizen van verwezen patiënten naar deze aangewezen ziekenhuizen (uitgaande van 10,5 km van hun woonplaats) als het maatschappelijk perspectief in het model wordt toegepast. Merk op dat deze ophoging met 50% slechts een assumptie is, en dat deze weinig invloed heeft op de waarde van de IKUR.

Voor de informele zorg heeft BMG verondersteld dat de verzorgende een reductie in kwaliteit van leven ervaart in de periode na progressie van de patiënt. In het algemeen wordt veel variatie gezien in dergelijke ‘spill over’ effecten bij de mantelzorgers en de beschikbare studies varieerden qua onderzochte ziekten.[19] Helaas zijn er (nog) geen studies specifiek voor longkanker beschikbaar. Om deze disutiliteit van de mantelzorger toch mee te kunnen nemen in de gezondheidseffecten heeft iBMG veronderstelt dat deze een waarde heeft van -0.005, hetgeen lager is dan de gepubliceerde waardes.

iBMG heeft een publicatie uit Verenigde Staten^[20] gebruikt waarin het zorggebruik bij informele zorg van patiënten met longkanker staat beschreven. iBMG’s literatuuronderzoek leverde geen andere relevante artikelen op. In de studie van Van Houtven bedroeg de hoeveelheid informele zorg 15 uur per week voor longkanker patiënten die nog niet in de terminale fase zaten (d.w.z. de laatste 6 maanden voor overlijden) en 24 uur per week voor de patiënten die wel in de terminale fase zaten. De auteurs gaven echter wel aan dat het zelf-gerapporteerde uren zijn, hetgeen naar verwachting tot een overschatting zou kunnen leiden. Verder zaten er geen patiënten in het onderzoek die geen informele zorg hadden gekregen, zodat het gemiddeld aantal uren lager ligt. Op basis van deze evidence, die ons redelijk leek, hebben we gerekend met een gemiddelde van 8 uur per week voor PF en 12 uur per week voor PD in het kosteneffectiviteitsmodel bij patiënten die behandeld worden met docetaxel. Aangezien nivolumab patiënten gemiddeld een betere kwaliteit van leven hadden, is verondersteld dat het aantal uren informele zorg in die groep 2 uur lager is dan in de docetaxel groep.

De kosten van informele zorg zijn berekend door het aantal uren zorg te vermenigvuldigen met een kostprijs per uur. De kostprijs die hier voor gebruikt is, is afkomstig uit de recent vernieuwde Kostenhandleiding^[18]. In Tabel 22 staan de bedragen waarmee in het model gerekend is.

Tabel 22: Indirecte niet-medische kosten door iBMG toegevoegd aan model fabrikant

PF-toestand	Nivolumab	Docetaxel	PD-toestand	Nivolumab	Docetaxel
Informele zorg-kosten	€ 84*	€ 112*	Informele zorg-kosten	€ 140#	€ 168#
Reiskosten	€ 45	€ 28	Reiskosten	€ 45	€ 28
Totaal	€ 129	€ 140	Totaal	€ 185	€ 196

PF Informele zorgkosten €84,00 (6€14), €112,00 (8*€14)

#PD Informele zorgkosten €140,00 (10*14), €168,00 (12*14)

2.2.10 Resultaten kosteneffectiviteit

Base-case-resultaten

Indien het gezondheidszorgperspectief en een tijdshorizon van 20 jaar als uitgangspunt worden genomen, dan resulteerde de base case van de fabrikant in een IKUR van €62.277 per gewonnen QALY per patiënt. Volgens het model van de fabrikant gaf nivolumab een betere HRQoL (incrementele QALY’s=0,89) dan docetaxel. Het verschil in de gezondheidszorgkosten tussen nivolumab en docetaxel bedroeg €46.191. De winst in levensjaren (LY=1,2) resulteerde in een IKER van €46.191/LY per patiënt in de base case van het model van de fabrikant. Deze resultaten gingen uit van een behandelduur van maximaal 96 weken (48 cycli), een log-logistische OS curve en geen gebruik van nivolumab na progressie.

Tabel 23: Base case resultaten volgens model fabrikant

	Totale kosten (€)						Totale QALY’s
	Totaal	Ziekte management	Behandel kosten	Toedienings kosten	Bijwerkingen	Indirecte kosten	
Nivolumab	€ 66.800	€ 6.893	€ 54.811	€ 5.062	€ 33.55	-	1,47
Docetaxel	€ 11.530	€ 3.927	€ 4.502	€ 2.088	€ 1.013	-	0,58
Incr kosten	€ 46.191					Incr QALY	0,89
				IKUR	€ 62.277	per QALY gained	

Incr: incrementele; QALY: quality-adjusted life years; IKUR: incrementele kosten-utiliteitsratio

Kritische analyse door iBMG van resultaten van het base-case-model

In het model werd voor beide OS curves verondersteld dat de nivolumab curve geschat kon worden op basis van de docetaxel curve waarop een constant hazard ratio wordt toegepast. Ofwel, verondersteld wordt dat het volledige effect van behandeling met nivolumab op verlenging van de levensduur bij patiënten met NSCLC met een constante proportionele-hazard gemodelleerd worden welke uit een cox-proportioneel-hazardsmodel verkregen HR. Het is echter theoretisch onjuist om een HR toe te passen die uit een ander (semi)parametrisch model is verkregen dan waar deze op wordt toegepast. Weliswaar is de gebruikte procedure vrij gebruikelijk in kosten-effectiviteitsanalyses, bijvoorbeeld in STA dossiers die bij NICE worden ingediend, maar dit betekent niet dat het theoretisch correct is. Van veel groter belang is echter de constatering van iBMG dat de verwachte levensjaren waarschijnlijk worden overschat als gevolg van de lange staart van de log-logistische verdeling. Dergelijk lange zware staarten in een overall-survival curve zullen zelden klinisch plausibel zijn, tenzij de curve slechts ziekte-specifieke survival weergeeft en sterfte door andere oorzaken apart wordt gemodelleerd.

Daarom vergeleek iBMG de Nederlandse sterftecijfers voor inwoners van 62 jaar met de sterftekansen gebaseerd op de log-logistische en 2-knoops spline model (zie ook sectie 2.2.6 voor gedetailleerde analyse). Op basis daarvan concludeerde iBMG dat de curve die door de fabrikant als base case keuze werd beschouwd (de log-logistische) voor Nederland klinisch niet plausibel is, en dat de 2-knoops spline curve een realistischer overleving laat zien.

De fabrikant had een optie in het HE model opgenomen om de kosten van nivolumab te baseren op ‘medical dose cap’ of ‘full-reimbursement’. Het toegestuurde model had als basis gekozen voor de ‘medical dose cap’ waarbij de patiënt geen nivolumab meer krijgt na 48 behandelcycli (96 weken). Dit was gebaseerd op de aanname dat het klinisch onwaarschijnlijk zou zijn dat patiënten die bijvoorbeeld na 5 jaar nog in leven zijn nog steeds elke 2 weken behandeling krijgen. Het afkappunt van 96 weken is gebaseerd op de CA-209-003-studie.^[21] Dit betrof een fase 1 studie waarin 129 patiënten maximaal 96 weken behandeld werden met nivolumab. Het bleek dat 9 van de 18 patiënten die behandeling stopten zonder dat er sprake van progressie was 9 maanden na stoppen van de behandeling nog steeds nog steeds respons vertoonden. Hieruit komt de vraag naar voren of het mogelijk is om patiënten na een bepaalde behandelduur de behandeling te laten

stoppen, terwijl de response wel wordt behouden. Echter, de gegevens zoals thans beschikbaar kunnen ons inziens die vraag nog niet afdoende beantwoorden.

De keuze tussen maximaal 96 weken behandeling of behandeling tot progressie heeft een grote invloed op de IKUR. Als behandeling door blijft gaan tot progressie dan zullen de kosten in de nivolumabgroep toenemen, terwijl het model er vanuit gaat dat de effecten ongewijzigd blijven (zie Tabel 24). De IKUR zal stijgen van €62.277 tot €91.503.

Tabel 24: Scenarioanalyse op base case fabrikant: behandeling nivolumab tot progressie

Totale kosten (€)							Totale QALY's
	Totaal	Ziekte management	Behandel kosten	Toedienings kosten	Bijwerkingen	Indirecte kosten	
Nivolumab	€ 92.738	€ 6.893	€ 78.660	€ 7.152	€ 33.55	-	1,47
Docetaxel	€ 11.530	€ 3.927	€ 4.502	€ 2.088	€ 1.013	-	0,58
Incr kosten	€ 81.208						Incr QALY 0,89
IKUR					€ 91.503	per QALY gained	

Incr: incrementele; QALY: quality-adjusted life years; IKUR: incrementele kosten-utiliteitsratio

Het iBMG is van mening dat de ‘full-reimbursement’ optie relevanter en meer valide is voor de Nederlandse analyse. Immers, het effect van nivolumab op tijd tot progressie is geschat op basis van de studiedata. In deze studie werd behandeling niet na een vast aantal doseringen afgekapt, hetgeen betekent dat de geschatte PFS curve voor nivolumab gebaseerd is op de impliciete veronderstelling dat patiënten behandeling blijven krijgen zolang er geen ziekteprogressie is (of langer). Deze veronderstelling wordt zelfs expliciet gemaakt wanneer de fabrikant aangeeft dat de PF-maat wordt gebruikt als proxy voor blootstelling aan behandeling gedurende de studie omdat deze de PFS een plausibele benadering voor tijd tot stopzetting van behandeling vond (zie sectie 2.2.2). Indien aangenomen wordt dat patiënten wel na 96 weken in PF zullen stoppen met de behandeling, dan zou vanaf dit tijdstip een aanpassing aan de PFS en de OS curve gemaakt moeten worden om hiermee rekening te houden, bijvoorbeeld op basis van de data uit de fase 1 studie en gegevens over de langere termijn van patiënten die deelnamen aan de CheckMate 017 studie. Dit is echter niet gebeurd. Daarom zal de alternatieve iBMG base case uitgaan van behandeling tot progressie.

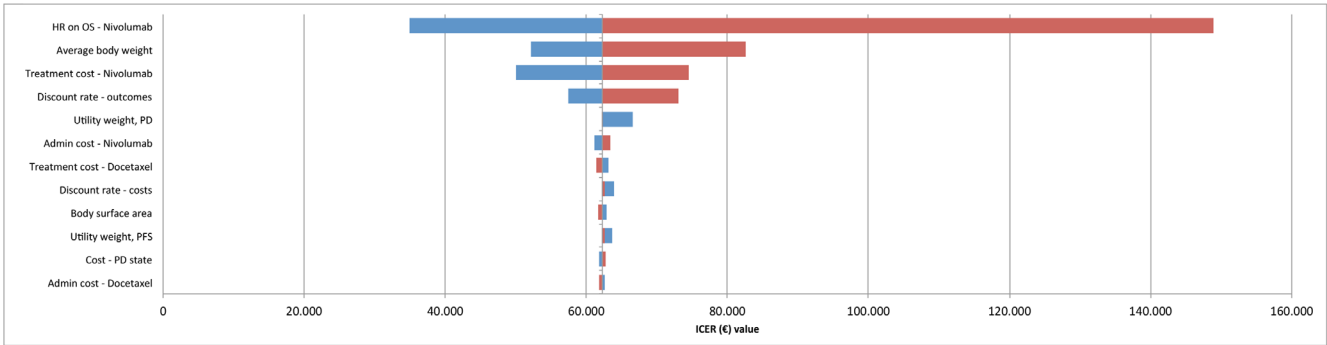
2.2.11 Sensitiviteitsanalyse

De fabrikant onderzocht de invloed van diverse onzekerheden op de IKUR door middel van deterministische sensitiviteitsanalyse en probabilistische sensitiviteitsanalyse. Waar de eerste aangeeft welke parameters en aannames de meeste invloed hebben op de uitkomsten van het model, geeft de laatste de algehele onzekerheid rond de IKUR weer.

Deterministische sensitiviteitsanalyses

Er werden eenzijdige sensitiviteitsanalyses in het model verricht om de gevoeligheid van de resultaten (IKUR) te testen op plausibele variatie van invoerparameters. Voor de meeste input parameters is de waarde gevarieerd tussen 80% en 120% van het gemiddelde, maar waar beschikbaar werden de grenzen van een 95% betrouwbaarheidsinterval gebruikt. De resultaten staan weergegeven in een tornado diagram (Figuur 9).

Figuur 9: Base case tornado diagram (gebaseerd op DSA*, en gebaseerd op modelsettings conform fabrikant)



*The mean estimates were varied based on the base case ICER obtained using DSA.

De resultaten in het tornadodiagram laten zien dat de parameter ‘HR op nivolumab’ de sterkste invloed op de IKUR, gevolgd door het gemiddelde lichaamsgewicht (welke het aantal benodigde vials bepaald) en de kosten van nivolumab.

Kritische analyse van de DSA van de fabrikant door iBMG

iBMG heeft het gemiddelde, de lage en hoge limietwaarden aangepast (gebaseerd op beschikbare data) van enkele parameters die gebruikt zijn in de DSA. Tabel 25 geeft deze aanpassingen door iBMG (vet gedrukt) weer. Op basis van iBMG’s DSA resultaten was de ‘HR on nivolumab’ nog steeds de parameter met meeste invloed op de IKUR. Ondanks de doorgevoerde veranderingen bleef de vorm van de tornado diagram gelijk aan de vorm zoals gepresenteerd door de fabrikant.

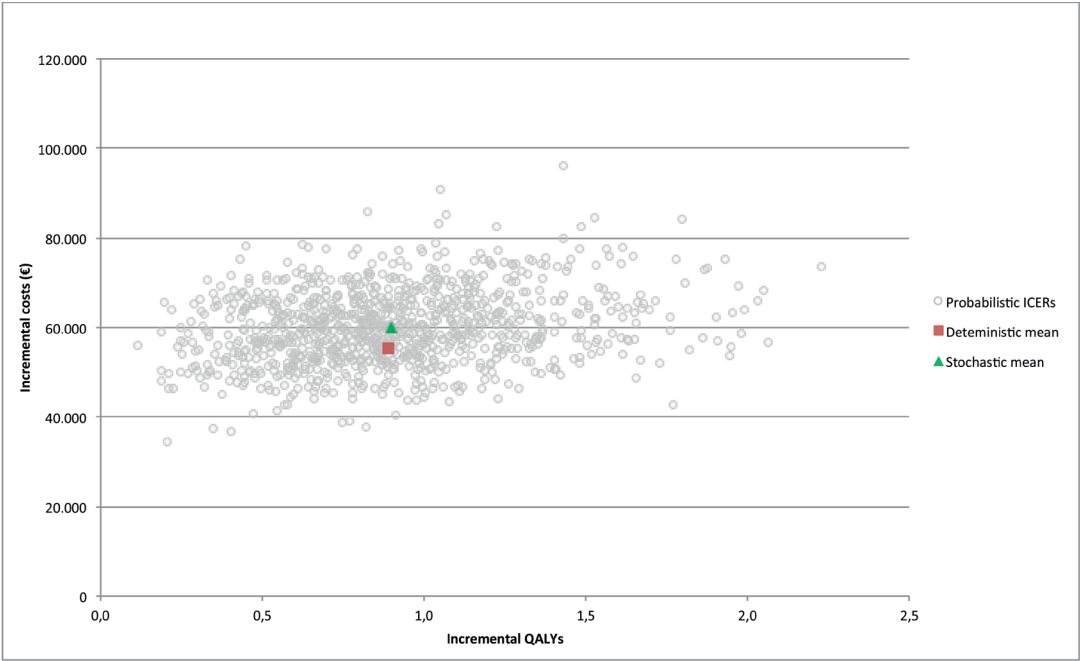
Tabel 25: DSA parameters (aanpassingen iBMG vet gedrukt)

Type of input	Input parameter	Mean	Lower	Upper
General	Discount rate - costs	4,00%	0,00%	5,00%
	Discount rate - outcomes	1,50%	0,00%	5,00%
	Average body weight	78,4	62,72	94,08
	Body surface area	1,7	1,36	2,04
	Percentage of progressed patients receiving Nivolumab:	0%		
Costs	Cost - PF state	198,38	158,70	238,05
	Cost - PD state	414,25	331,40	497,10
	Terminal cost	1.243,00	994,40	1.491,60
	Treatment cost - Nivolumab	3.553,86	2.843,09	4.264,63
	Treatment cost - Docetaxel	665,00	532,00	798,00
	Admin cost - Nivolumab	368,75	295,00	442,50
	Admin cost - Docetaxel	326,37	261,10	391,65
Outcomes	Utility weight, PFS	0,775	0,762	0,789
	Utility weight, PD	0,635	0,598	0,672
Response	% response on Docetaxel	9	5	15
	% response on Nivolumab	20	14	28
Survival	HR on OS - Nivolumab	0,59	0,44	0,79

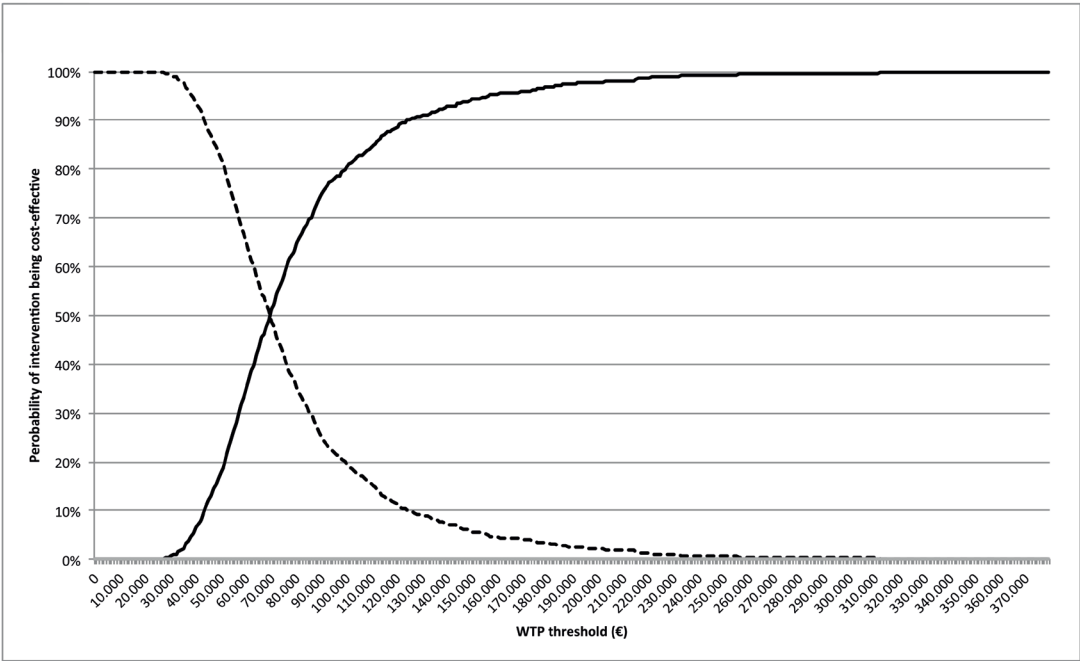
Probabilistische sensitiviteitsanalyses

Er werd een probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA) met het door de fabrikant aangeleverde model uitgevoerd om de totale invloed van de onzekerheid rond invoerparameters van het economische model te beoordelen (gebaseerd op modelsettings conform fabrikant). Er werden kansverdelingen gespecificeerd voor de invoerparameters en in elke PSA iteratie werden gelijktijdig willekeurige waarden uit deze kansverdelingen getrokken en op basis daarvan werd de IKUR berekend. De PSA bestond uit 1000 van dergelijke iteraties, hetgeen 1000 mogelijke IKURs opleverde.

Figuur 10: Base case PSA scatter plot voor nivolumab in vergelijking met docetaxel (1000 simulaties)



Figuur 11: Base case cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) voor nivolumab in vergelijking met docetaxel



De kans dat nivolumab kosteneffectief is bij een drempelwaarde van €80,000 per gewonnen QALY en €50,000 per gewonnen QALY^[22, 23] waren respectievelijk 65% en 18% (Figuur 11).

2.2.12 Beoordeling van de modelvalidatie en face validiteit door de fabrikant

De CA-209-063-studie^[24] is een éénarmig fase II-onderzoek naar de effectiviteit van nivolumab bij derde of hogerelijns gevorderde of metastatische NSCLC. De doelpopulatie voor de studie omvatte patiënten met gevorderde of metastatische plaveiselcel NSCLC, met progressie tijdens of na eerste-lijns platina-doubletchemotherapie. De CA-209-063-studie werd gebruikt bij de validatie van de keuze van het parametrische overlevingsmodel dat voor PFS en OS werd geselecteerd. De studie-resultaten lieten een mediane PFS (gedefinieerd volgens de RECIST 1.1-criteria) van 1,9 maanden (95%-BI: 1,8, 3,2) en een mediane OS van 8,2 maanden (95%-BI: 6,1, 10,9) zien. De CA-209-003-studie^[21] is een éénarmig Fase I dosis-escalatieonderzoek naar de effectiviteit van nivolumab bij patiënten met gevorderde NSCLC. De doelpopulatie voor de studie omvatte patiënten met gevorderde of metastatische plaveiselcel NSCLC, met progressie tijdens of na eerstelijns platina-doubletchemotherapie. Voor de doelstelling van het economisch model werd de CA-209-003-studie gebruikt als ondersteuning van de validatie van de keuze van het parametrische overlevingsmodel dat voor PFS en OS werd geselecteerd, omdat daarin patiënten met nivolumab de meest langdurige follow-up op OS hadden gehad. De mediane PFS (gedefinieerd volgens RECIST 1.1-criteria) voor alle doses was 2,3 maanden (95%-BI: 1,8, 3,7), met een PFS na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar van 33%, 22% resp. 9%.^[21] De mediane OS was 9,9 maanden (95%-BI: 7,8, 12,4) voor alle 129 patiënten met NSCLC. Bij 37 patiënten die nivolumab 3 mg/kg kregen was de mediane OS 14,9 maanden (95%-BI: 7,3, 30,3). Bij de dosis 3 mg/kg voor alleen plaveiselcel NSCLC-patiënten was de 1-, 2- en 3-jaars OS respectievelijk 49% (95%-BI: 23 tot 71), 35% (95% CI: 13 tot 58) en 28% (95% CI: 9 tot 51). In vergelijking daarmee was bij de dosis 3 mg/kg voor niet-plaveiselcel NSCLC-patiënten de 1-, 2- en 3-jaars OS respectievelijk 62% (95%-BI: 37 tot 80), 48% (95% CI: 22 tot 69) en 24% (95% CI: 6 tot 48).

In het model werden conditionele overlevingsgegevens uit CA-209-003 van 1 tot 3 jaar gebruikt omdat dit de langste follow-up voor nivolumabpatiënten geeft. Tot 1 jaar hebben alle drie de studies vergelijkbare overlevingspercentages; CA-209-003 is de enige studie met OS-percentages voor nivolumab na 2 en 3 jaar. Daarom wordt aangenomen dat als de overleving tot 1 jaar in alle studies gelijk is, het overlevingsprofiel van patiënten in de CheckMate 017 na 2 en 3 jaar vergelijkbaar zou zijn met dat van patiënten in CA-209-003.

Kritische analyse door iBMG van de beoordeling van de modelvalidatie en face validity

De fabrikant maakte onder andere gebruik van de SEER database bij het valideren van de overall survival schattingen. Echter, zoals reeds onder het kopje “Klinische plausibiliteit van de algehele overlevingscurve” op pagina 27 staat beschreven is iBMG onzeker over de relevantie van de SEER dataset in vergelijking met de patiëntenpopulatie. De door de fabrikant uitgevoerde niet-parametrische curve fitting op basis van gegevens uit de CheckMate 063- en CheckMate 003-studies was duidelijk. Echter, de plausibiliteit van het gebruik van niet-plaveiselcel histologiegegevens bij extrapolatie naar een langere periode dan die welke de gegevens uit de fase III CheckMate 017-studie beslaan, is twijfelachtig. Op basis van klinische expert opinion zou het gebruik van de gepubliceerde fase III-studie voor de populatie met niet-plaveiselcel histologie een betere keuze zijn dan uitkomsten te schatten op basis van fase I en II studies.

2.3 iBMG base case en onzekerheidsanalyses

2.3.1 iBMG base case

Zoals in sectie 2.2.10 reeds besproken verschilden iBMG van inzicht met de fabrikant betreffende een aantal belangrijke modelaannames. Zo achtte de fabrikant de log-logistische OS curve de meest waarschijnlijke extrapolatie voor de langere termijn, terwijl iBMG van mening is dat de 2-knoops spline curve de meest reële inschatting voor de lange termijn geeft. Bovendien achtte iBMG het het meest zuiver om te veronderstellen dat patiënten die nivolumab gebruiken dit tot progressie blijven doen, in plaats van slecht 96 weken, zoals door de fabrikant werd verondersteld.

Verder werd waar nodig het zorggebruik aangepast op basis van iBMG’s eigen interne data bronnen (gebaseerd op eerdere HE modellen voor NSCLC, zie Tabel 21) en expert opinion. Ook

werden de kostenprijzen die gebaseerd waren op Tan et al. aangepast op basis van de nieuwe Nederlandse kostenhandleiding[15].

Immuno-gerelateerde bijwerkingen voor nivolumab, of meer specifiek, grade 3 or 4 pneumonitis (1% in de studie), informele zorg kosten, de disutiliteit van de mantelzorger na progressie bij de patiënt en de reiskosten van het woonadres van de patiënt naar 1 van de 12 aangewezen ziekenhuizen waar behandeling met nivolumab mogelijk is werden allen in de iBMG base case analyse opgenomen.

De iBMG base case IKUR voor nivolumab ten opzichte van docetaxel was €130,246 per gewonnen QALY (maatschappelijk perspectief, zie Tabel 26). Gebruik van nivolumab leidde tot een QALY winst van 0,64. De incrementele kosten tussen nivolumab en docetaxel kwamen op €83.415. Het aantal gewonnen levensjaren voor nivolumab was 0.81, hetgeen een IKER van €102.828 per gewonnen levensjaar opleverde in de iBMG base case analyse.

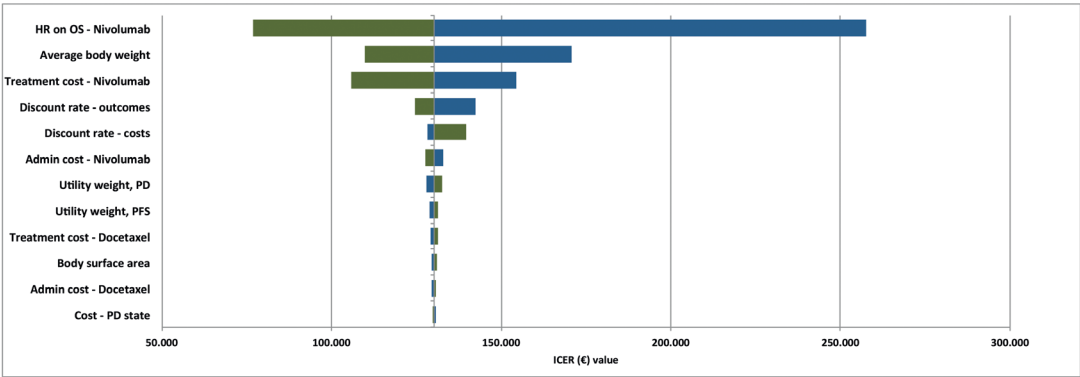
Tabel 26: Resultaten base case iBMG

	Totale kosten (€)						Totale QALY's
	Totaal	Ziekte management	Behandel kosten	Toedienings kosten	Bijwerkingen	Indirecte kosten	
Nivolumab	€ 97.733	€ 7.366	€ 78.673	€ 8.423	€ 73	€ 3.198	1,16
Docetaxel	€ 14.318	€ 4.719	€ 4.519	€ 2.185	€ 1.034	€ 1.861	0,52
Incr kosten	€ 83.415						Incr QALY 0,64
IKUR					€ 130.246	per QALY gained	

Incr: incrementele; QALY: quality-adjusted life years; IKUR: incrementele kosten-utiliteitsratio

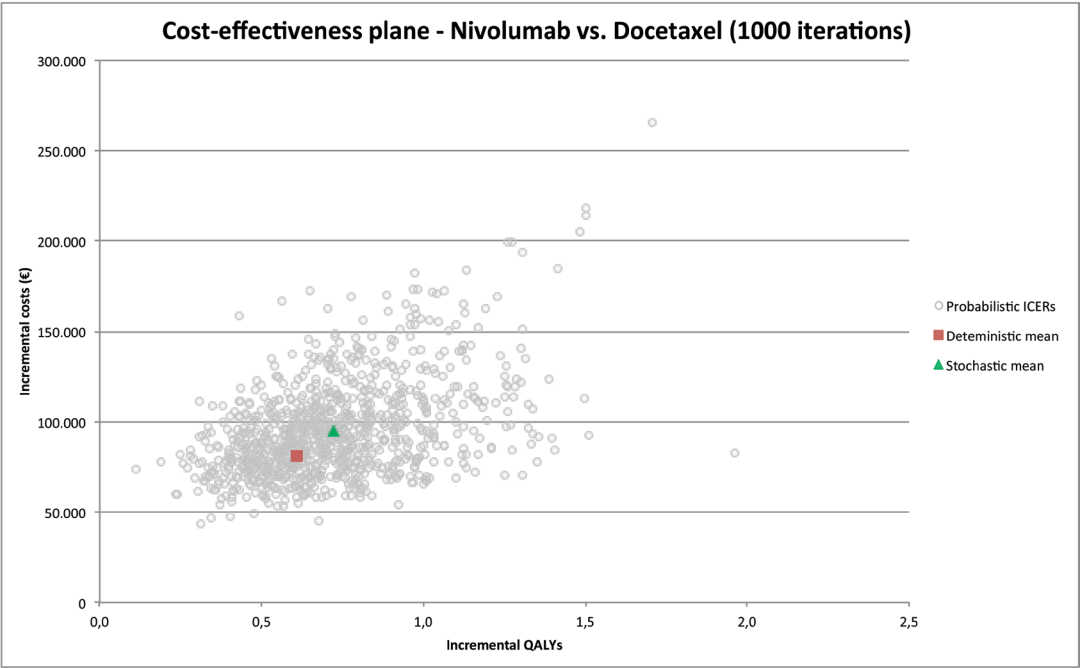
Om te onderzoeken welke invoerwaarden van het model de grootste invloed hebben op de IKUR hebben we een deterministische gevoeligheidsanalyse (DSA) uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de meest invloedrijke parameter de hazard ratio van de OS in nivolumab versus docetaxel is (Figuur 12). Daarnaast zijn van belang de behandelkosten van nivolumab en het gemiddelde gewicht van een patiënt. Deze laatste parameter bepaalt de hoeveelheid nivolumab die nodig is voor behandeling. Alle overige parameters hebben slechts een kleine invloed op de IKUR.

Figuur 12: tornado-diagram van uitkomsten DSA, iBMG base case

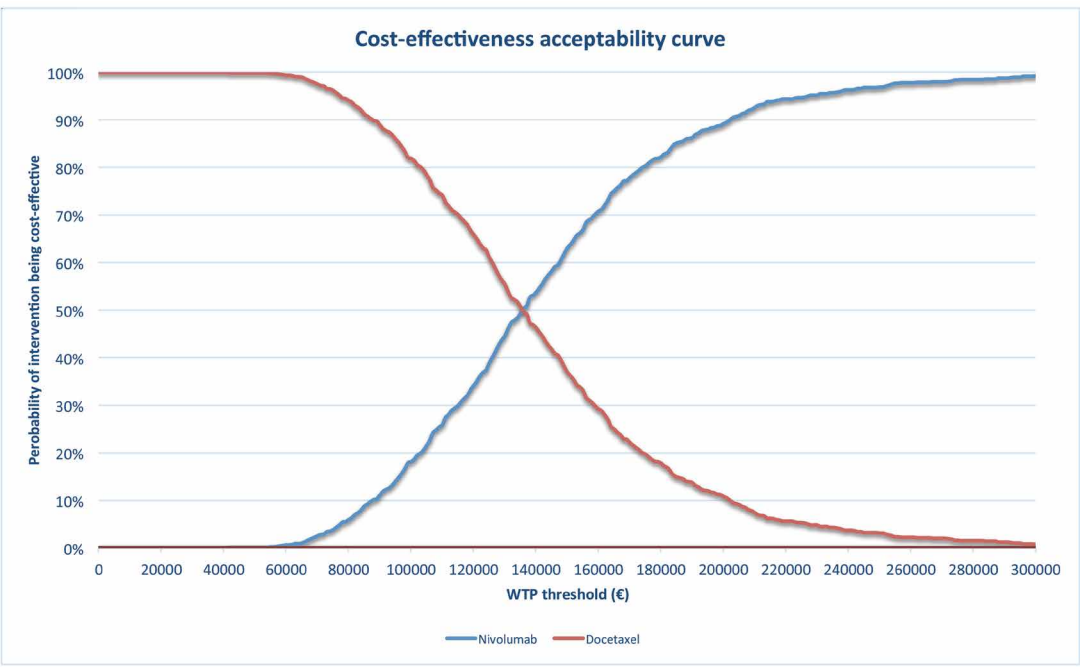


De totale onzekerheid rond de IKUR als gevolg van onzekerheid over de diverse modelinvoerwaarden werd geanalyseerd met een PSA. In Figuur 13 zijn de uitkomsten van de PSA te zien. Hieruit blijkt dat in alle PSA runs nivolumab tot een winst in QALY's leidt, maar ook tot aanzienlijke meerkosten. Daarnaast hebben we de PSA uitkomsten samengevat in de 'acceptability curve', zie Figuur 14. Hieruit valt af te lezen dat de kans dat nivolumab kosten-effectief is bij een drempelwaarde van €80.000/QALY ongeveer 6% is.

Figuur 13: Uitkomsten PSA op CE-plane, iBMG base case



Figuur 14: Acceptability curve iBMG base case



2.3.2 Alternatieve ZIN base case

De wetenschappelijke adviesraad (WAR) van het Zorginstituut (ZIN) was van mening dat een extrapolatie tot 20 jaar in het model, gezien de aard van de ziekte, onwenselijk was. Op basis van dit advies verzocht ZIN initieel de tijdshorizon in te korten tot 5 jaar en tevens in scenario-analyses de impact van de tijdshorizon verder te onderzoeken.

Wij hebben daarom onderzocht in hoeverre de IKUR verandert, indien voor een kortere tijdshorizon wordt gekozen. Hierbij hebben wij ook een scenario doorgerekend met een horizon van

10 jaar, omdat bleek dat, volgens het model, na 5 jaar nog een aanzienlijk deel van de nivolumab patiënten in leven zijn en deze horizon dus niet bij benadering als een levenslang perspectief gezien kan worden. Tabel 26 laat de resultaten van de analyse zien. Wij hebben bij elke tijdshorizon de resultaten doorgerekend voor zowel de 2-knoops spline curve als de log-logistische curve voor OS.

In Tabel 26 zien we duidelijk dat naarmate de tijdshorizon korter wordt de IKUR hoger wordt. Ook zien we dat na 5 jaar nog 7,7% (2-knoops spline) of 10,7% (log-logistisch) van de nivolumab patiënten in leven is, hetgeen substantieel genoeg is om deze tijdshorizon niet als levenslang te kunnen beschouwen. Verder blijkt duidelijk uit Tabel 27 dat de keuze voor de OS curve pas na 5 jaar een duidelijke invloed op de uitkomsten begint te krijgen, de eerste 5 jaar lopen de schattingen niet veel uiteen.

Tabel 27: Scenario-analyses tijdshorizon op iBMG base case

Tijdshorizon	OS curve	% nog in leven nivolumab	Vershil kosten	Vershil levensjaren	Vershil QALY's	IKUR
20 jaar	2-knoops spline	0,10%	€ 83.415	0,81	0,64	€ 130.246
10 jaar	2-knoops spline	1,60%	€ 81.472	0,77	0,61	€ 133.848
5 jaar	2-knoops spline	7,70%	€ 74.441	0,61	0,50	€ 148.278
20 jaar	loglogistisch	2,80%	€ 85.670	1,20	0,88	€ 96.999
10 jaar	loglogistisch	5,50%	€ 82.414	0,91	0,70	€ 117.335
5 jaar	loglogistisch	10,70%	€ 74.564	0,63	0,51	€ 145.151

Gezien het grote percentage patiënten nog in leven na 5 jaar in de nivolumab groep (7,7%) werd door ZIN besloten dat de alternatieve ZIN base case gebaseerd zou worden op de iBMG base case met een tijdshorizon van 10 jaar. De resultaten hiervan staan in Tabel 28.

Tabel 28: Resultaten alternatieve base case ZIN

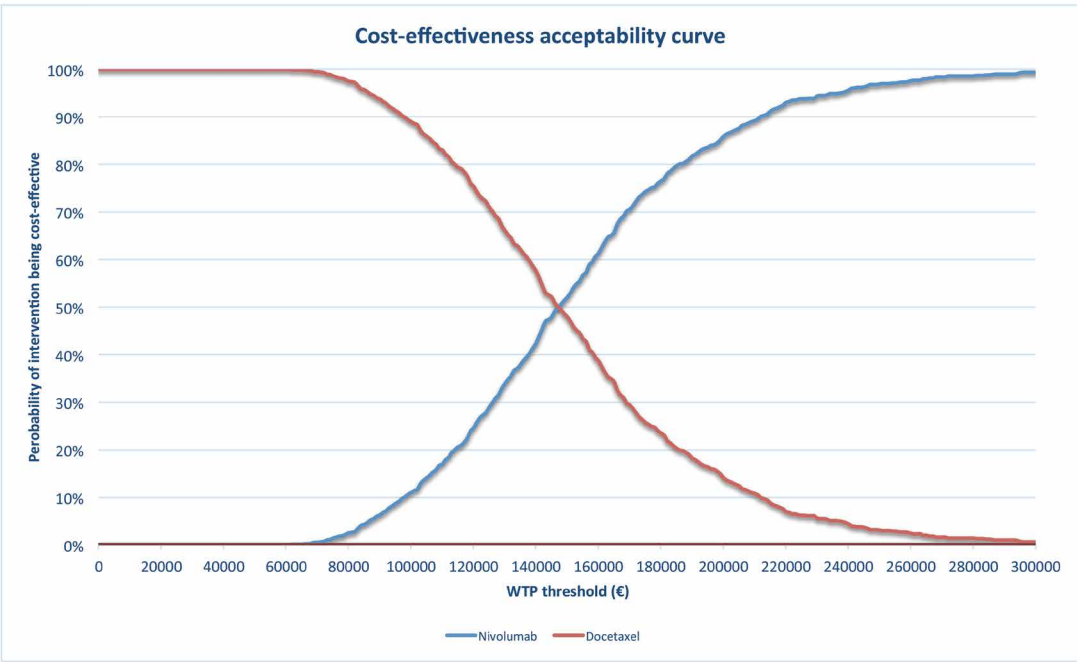
	Totale kosten (€)						Totale QALY's
	Totaal	Ziekte management	Behandel kosten	Toedienings kosten	Bijwerkingen	Indirecte kosten	
Nivolumab	€ 95.779	€ 7.216	€ 77.103	€ 8.259	€ 73	€ 3.127	1,13
Docetaxel	€ 14.307	€ 4.712	€ 4.519	€ 2.185	€ 1.034	€ 1.858	0,52
Incr kosten	€ 81.472					Incr QALY	0,61
IKER	€ 106.344	per gewonnen LY	IKUR	€ 133,848	per QALY gained		

Incr: incrementele; QALY: quality-adjusted life years; IKUR: incrementele kosten-utiliteitsratio

De onzekerheid rond de alternatieve ZIN base case werd bestudeerd middels een DSA. De daaruit voortvloeiende tornadodiagram was niet zichtbaar verschillend van Figuur 12, daar het verschil tussen de iBMG en de ZIN base case slechts de tijdshorizon betreft en numeriek slechts tot een verschil van €3.000 leidt in de IKUR.

Voor de ZIN base case werd ook een PSA gedaan. De CEAC was, ten opzichte van de iBMG base case, iets naar rechts verschoven, met als gevolg dat de kans dat de IKUR beneden de €80,000/ QALY ligt ongeveer 3% is in plaats van 6% (Figuur 15).

Figuur 15: Acceptability curve ZIN base case



2.3.3 Invloed keuze PFS curve en behandelduur

De fabrikant had voor de PFS curve, net als voor de OS curve, een aantal mogelijkheden geanalyseerd. Op basis hiervan werden twee goede opties geïdentificeerd, een waarbij de nivolumab en docetaxel curve samen worden geschat met een variabele voor behandeling (base case), en een optie waarbij voor beide armen onafhankelijk een curve werd geschat. In een scenario analyse hebben we onderzocht in hoeverre deze keuze de IKUR beïnvloedt. Verder hebben wij ook onderzocht wat de invloed is van de behandelduur met nivolumab. Zoals eerder besproken (sectie 2.2.9 en 2.2.10) is de fabrikant er van uitgegaan dat alle patiënten na maximaal 96 weken zullen stoppen met behandeling. iBMG daarentegen is in de base case uitgegaan van behandeling tot progressie optreedt. Ook de invloed van deze keuze kan afgelezen worden uit Tabel 29. Hieruit blijkt dat de keuze van de PFS curve slechts een kleine invloed heeft, maar dat kiezen voor de onafhankelijke verdelingen wel de IKUR verhoogd. Het beperken van de behandelduur tot maximaal 96 weken blijkt van zeer grote invloed op de IKUR, deze reduceert met ruim 30%.

Tabel 29: Invloed van PFS curve en behandelduur op IKUR

OS curve	PFS curve	Behandelduur tot	Vershil kosten	Vershil levensjaren	Vershil QALY's	IKUR
2-knoops spline	Afhankelijk	Progressie	€ 83.415	0,81	0,64	€ 130.246
2-knoops spline	Onafhankelijk	Progressie	€ 85.877	0,81	0,64	€ 133.224
2-knoops spline	Afhankelijk	96 weken	€ 57.093	0,81	0,64	€ 89.145
2-knoops spline	Onafhankelijk	96 weken	€ 56.883	0,81	0,64	€ 88.217
Log-logistisch	Afhankelijk	Progressie	€ 85.670	1,20	0,88	€ 96.999
Log-logistisch	Onafhankelijk	Progressie	€ 88.132	1,20	0,89	€ 99.319
Log-logistisch	Afhankelijk	96 weken	€ 59.347	1,20	0,88	€ 67.195
Log-logistisch	Onafhankelijk	96 weken	€ 59.137	1,20	0,89	€ 66.629

2.3.4 Scenarioanalyse verlengd nivolumab gebruik post-progressie

iBMG heeft de invloed van langdurige behandeling met nivolumab op de IKUR geanalyseerd. In de CheckMate 017-studie gingen 28 patiënten (20% van de nivolumabgroep) na progressie door met behandeling met nivolumab, en het aantal door deze patiënten ontvangen behandelingsdoses na progressie was gemiddeld 6,07 doses (met een bereik van 1 tot 33 doses). De klinische experts gaven aan patiënten door te behandelen zolang de conditie van de patiënt het toelaat. Op basis hiervan, en omdat de PFS en OS-gegevens impliciet het effect van langdurige behandeling met nivolumab omvatten, werden omwille van de consistentie de kosten van het langere gebruik van nivolumab verwerkt in een reeks scenario analyses. Er zijn verschillende percentages voor het aantal patiënten dat verlengd nivolumab gebruikt post progressie bekeken en daarbij is ook het gemiddeld aantal behandelingen na progressie gevarieerd van 6,07 tot 12,14. De resultaten van deze analyses staan in Tabel 30. Hieruit blijkt duidelijk dat de IKUR snel toeneemt naarmate meer patiënten nivolumab blijven gebruiken na progressie.

Tabel 30: Gebruik van nivolumab post-progressie en de invloed daarvan op de incrementele kosten en de IKUR

% van de patiënten	Aantal behandelingen Nivolumab	IKUR	Incr kosten
5%	6,07	€ 131.986	€ 84.530
5%	12,14	€ 133.807	€ 85.696
10%	6,07	€ 133.726	€ 85.644
10%	12,14	€ 137.368	€ 87.977
20%	6,07	€ 137.206	€ 87.873
20%	12,14	€ 144.490	€ 92.538
30%	6,07	€ 140.686	€ 90.102
30%	12,14	€ 151.613	€ 97.100
40%	6,07	€ 144.166	€ 92.331
40%	12,14	€ 158.735	€ 101.661

2.3.5. Op waarde gebaseerde prijsbenchmarks voor nivolumab (Value-based price benchmarks)

Gegeven de huidige prijs van nivolumab zou de schatting van de kosten-effectiviteit van nivolumab van de fabrikant als doelmatigheid worden gezien, de base case komt op € 62.277 vanuit het gezondheidszorg perspectief. Als echter uitgegaan wordt van de base case schatting van iBMG dan is de conclusie juist dat nivolumab niet doelmatig is, met een IKUR van €130.246 vanuit het maatschappelijk perspectief. Hetzelfde geldt voor de ZIN base case, met een IKUR van € 133.848. Om de iBMG IKUR onder de drempelwaarde van €80.000 te brengen is een prijsreductie noodzakelijk. Deze reductie zou 42% van de prijs voor nivolumab moeten bedragen als de IKUR van iBMG wordt geaccepteerd, en 43% als wordt uitgegaan van de ZIN IKUR. De drempelwaarde van €80.000 is voor ziektes met een zeer hoge ziektelast. Als de ziektelast van gevorderde plaveiselcel NSCLC na 1ste-lijns behandeling door beleidsmakers lager wordt ingeschat of als een lagere voorgestelde drempelwaarde als uitgangspunt wordt genomen dan zou de prijsreductie hoger moeten zijn. Als voorbeeld is gerekend met een andere voorgestelde drempelwaarde, te weten €50.000^[22,23]. De prijsreducties zouden dan respectievelijk 21%, 66% en 67% zijn.

Tabel 31: Vereiste prijsreductie voor nivolumab gegeven de IKURs en een bepaalde drempelwaarde

	Exact op €50,000/QALY	Exact op €80,000/QALY	75% zekerheid onder €80,000/QALY
Benodigde korting gebaseerd op resultaten fabrikant	21%	geen†	12%
Benodigde korting gebaseerd op resultaten iBMG	66%	42%	56%
Benodigde korting gebaseerd op resultaten ZIN	67%	43%	57%

† Daar de IKUR van de fabrikant reeds onder de drempelwaarde van €80.000 ligt is geen korting nodig

Bij deze kortingspercentages daalt de IKUR tot exact de drempelwaarde. Dit betekent dat er op dat moment 50% kans is dat de werkelijke IKUR hoger ligt dan drempelwaarde € 80.000/ QALY. Indien men meer zekerheid zou willen dat nivolumab een acceptabele kosten-effectiviteit heeft, bijvoorbeeld 75%, dan zal het kortingspercentage hoger moeten liggen, namelijk 12% voor de base case van de fabrikant, 56% voor de iBMG base case en 57% voor de ZIN base case. Het model is ook doorgerekend indien niet alle door iBMG voorgestelde veranderingen geïmplementeerd waren, maar alleen delen hiervan. In het algemeen kan gesteld worden dat als de OS schatting was gebaseerd op de 2-knoops spline extrapolatie, de vereiste reductie rond de 40% uitkwam. Voor alle versies die de log-logistische verdeling voor OS gebruikten, kwam de reductie op ongeveer 20%. Voor een lagere drempelwaarde van €50.000 zijn de reducties respectievelijk 65% en 52%.

2.3.6. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De fabrikant gebruikte utiliteitswaarden van de EQ-5D uit de CheckMate 017 studie in het model. iBMG heeft hierop sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, gebruik makend van eerder gepubliceerde utiliteitswaarden.[25] Deze waarden waren beduidend lager (2de lijn PF: 0,74[0,68–0,80] en PD: 0,59 [0,42–0,77]). Het gebruik van lager utiliteitswaarden dan de waarden die nu in de base case gebruikt zijn, zou resulteren in een hogere IKUR voor nivolumab in vergelijking met docetaxel. De utiliteitsgrafiek zoals verstrekt door de fabrikant (zie Figuur 7 en 8) geeft aan dat patiënten die behandeld zijn met nivolumab een hogere utiliteit hadden dan de utiliteiten in de algemene bevolking. Het is moeilijk deze resultaten te duiden. Bij afwezigheid van andere relevante data, zou het herbeoordelen van de resultaten gebruik makend van de gepubliceerde literatuur, resulteren in een IKUR van € 136,940 per gewonnen QALY (door een lagere QALY winst schatting van 0,61). Echter, gezien het feit dat EQ-5D utiliteiten daadwerkelijk in de trial gemeten zijn, zijn deze naar de mening van iBMG te prefereren boven gepubliceerde cijfers.

2.3.7 Reiskosten van patiënten naar aangewezen ziekenhuizen in Nederland

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft aangegeven dat twaalf ziekenhuizen behandeling en zorg zullen verlenen aan patiënten die in Nederland nivolumab mogen ontvangen. Volgens de kostenhandleiding kan uitgegaan worden van een gemiddelde afstand tot een ziekenhuis van 7 km. Gezien de beperking tot slechts 12 ziekenhuizen heeft iBMG extra kosten gerekend voor het reizen van verwezen patiënten naar deze aangewezen ziekenhuizen (uitgaande van 21 km van hun woonplaats) als het maatschappelijk perspectief in het model wordt toegepast. Merk op dat deze ophoging met een factor 3 slechts een assumptie is, en dat deze weinig invloed heeft op de waarde van de IKUR.

2.4 Andere relevante factoren

2.4.1 Aannames van fabrikant in het model

De technische documentatie van het model zoals aangeleverd door de fabrikant vermeldde de volgende aannames:

2.4.1.1 Algehele overleving (OS) en hazard ratio (HR):

Aangenomen werd dat het volledige effect van nivolumab op de OS afdoende in de hazard ratio tot uiting kwam, en dat de constante proportionele-hazardsaannname valide was. De proportionele-hazardsaannname was gebaseerd op de CheckMate 017-studie. De OS-voordelen op lange termijn van nivolumab zijn echter onbekend. Daarom werd aangenomen dat de tijdens de studie verkregen proportionele hazards na de studie geëxtrapoleerd kunnen worden. Het geschatte OS-voordeel had een aanzienlijke invloed op de IKUR.

2.4.1.2 Behandelingsduur

In het model werd ervan uitgegaan dat patiënten met de studiegeneesmiddelen werden behandeld tot progressie, of tot een maximale behandelingsduur van 1 jaar. In een scenarioanalyse werd een maximale behandelingsduur van 2 jaar beoordeeld. De behandelingsduur met nivolumab had een sterke invloed op de IKUR. Merk op dat in het door BMS aangeleverde model aan iBMG de behandelduur van 96 weken de base case was.

2.4.1.3 Ziektemanagementkosten

Er werd van uitgegaan dat PFS- en PD-kosten als een constante kostenschatting kunnen worden toegepast. Ziektemanagementkosten kunnen de totale incrementele kosten beïnvloeden omdat er tussen landen verschillen bestaan in de behandeling van NSCLC. Aangezien nivolumabpatiënten een langere overleving hebben, hebben incrementele ziektemanagementkosten van nivolumab in vergelijking met docetaxel een (gemiddelde) invloed op de IKUR. De aanname dat ziektemanagementkosten constant blijven was conservatief. Er waren echter onvoldoende bewijzen om deze aanname bij te stellen.

2.4.1.4 Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Behandeling-specifieke utiliteitswaarden voor PFS en PD zijn niet toegepast; het model gebruikt toestand-specifieke waardes voor beide behandelingen. Deze waardes zijn gebruikt totdat de utiliteitswaarden van de studie verder geanalyseerd zijn om te kijken of er statistisch significante verschillen zijn in de EQ-5D waarden tussen de behandelarmen. De invloed van de utiliteit op de IKUR is medium.

2.4.1.5 Bijwerkingen (AEs)

In de base case zijn alleen medicijn-gerelateerde bijwerkingen met een incidentie ≥ 1 zijn meegenomen; dit reduceerde het aantal potentiële bijwerkingen in het model. Bijwerkingen hebben een marginale invloed op de IKUR; verkleining van de hoeveelheid meegenomen bijwerkingen is een conservatieve benadering vanwege het feit dat nivolumab een beter toxiciteitsprofiel had dan docetaxel. Alle bijwerkingen zijn als eenmalige kosten in de 1ste modelcyclus meegenomen. Voor bijwerkingen die niet in het eerste jaar optreden, of die er na een jaar nog steeds zijn, zal het model daarom een overschatting geven van kosten en disutiliteiten gezien de discontering die toegepast is. Bijwerkingen hebben echter slecht een marginale impact op de IKUR.

2.4.1.6 Vervolgbehandelingen

Vervolgbehandelingen zijn toegepast aan de patiënten die de PFS toestand verlaten. De reden dat patiënten de PFS toestand verlaten kan door progressie of overlijden komen. Het toerekenen van kosten van vervolgbehandelingen aan alle patiënten die PFS verlaten is conservatief. De fabrikant gaf aan dat deze veronderstelling slechts een kleine invloed op de IKUR heeft.

Kritische analyse door iBMG van aannames fabrikant in het model

Alle aannames zijn door iBMG beoordeeld en iBMG sluit zich aan bij de inschatting van de impact van deze aannames op de uitkomsten. Overigens was in de modelversie waar iBMG over beschikte de analyse met een maximale behandelduur van 2 jaar (zie 2.4.1.2) de base case analyse en niet een scenarioanalyse.

2.4.2 Door de fabrikant aangeleverde modelvalidatie door externe deskundigen

Bij de ontwikkeling van het economische model voor de fabrikant werden externe klinische en gezondheidseconomische deskundigen geraadpleegd, waaronder:

1. Twee EU-advieswerkgroepen bijgewoond door vier gezondheidseconomen uit vier EU-landen: UK, Italië, Spanje en Frankrijk. Het hoofddoel van deze werkgroep was het ondersteunen van de validatie van de belangrijkste invoer in het economische model en het vaststellen voor elk land van het base-case-scenario.
2. Eén UK-advieswerkgroep bijgewoond door vier gezondheidseconomen en drie artsen die de NICE, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) en Scottish Medicines Consortium (SMC) representeerden. Net als de EU-werkgroep was het hoofddoel van deze werkgroep het ondersteunen van de validatie van de belangrijkste invoer in het economische model en het vaststellen van het base-case-scenario voor de UK HTA-instellingen.
3. Ad-hocconsultatie van de gezondheidseconomische adviesraad van de fabrikant, een interne raad van academici die regelmatig door de modelleur van de fabrikant wordt geconsulteerd over economische modelleringsprojecten.

2.4.3 Klinische Expert Opinion over de studieresultaten in Nederland

iBMG heeft vier klinische deskundigen in Nederland gevraagd om antwoord te geven op de onderstaande klinische vragen. De individuele antwoorden staan in Appendix 3.

Vragen aan klinische deskundigen in Nederland

1. Uit de veiligheidsanalyse van de CheckMate 017-studie bleek dat behandelingsgerelateerde bijwerkingen graad 3 of 4 gemeld werden bij 7% van de patiënten in de nivolumabgroep (tegen 55% in de docetaxelgroep). Voor het Nederlandse kosteneffectiviteitsmodel willen wij op basis van deze studieresultaten het zorggebruik (inclusief risico op ziekenhuisopname) wegens behandelingsgerelateerde toxiciteit kwantificeren. **Daarom vragen wij u of de aan de immune checkpoint inhibitor gerelateerde (geselecteerde) bijwerkingen (alle graden, 58%), waaronder maar niet beperkt tot pneumonitis, hypothyreoïdie, tubulo-interstitiële nefritis, colitis of ander voorval) (mogelijk) invloed zullen hebben bij de behandeling van patiënten in de klinische praktijk. Zo ja, is het mogelijk (een) bijwerking(en) aan te wijzen die tot verhoogd zorggebruik kan/kunnen leiden en de behandeling van patiënten beïnvloeden?**
2. In de CheckMate 017-studie werden 28 patiënten (20% van de nivolumabgroep) behandeld met nivolumab na (eerste) progressie volgens RECIST (versie 1.1). Hoewel de behandelingsduur en algehele overleving gepubliceerd zijn in de aanvullende bijlage (tabel S4), waren de geschiktheidscriteria van patiënten voor langere nivolumabbehandeling niet geheel duidelijk. **Kunt u aangeven wat de geschiktheidscriteria voor langere behandeling met nivolumab zijn en of de definitie van respons of progressieve ziekte zou veranderen als werd uitgegaan van immuun-gerelateerde responscriteria (in plaats van RECIST)?**
3. Patiënten met performance status 0-2 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zijn geïndiceerd voor systemische behandeling. Voor eerder behandelde patiënten met plaveiselcel NSCLC is een ECOG-status van 0-1 een patiëntselectiefactor voor docetaxel (net als in de CheckMate 017-studie). **Als naar het verdraagbaarheids- en veiligheidsprofiel wordt gekeken, valt dan te verwachten dat nivolumab in de klinische praktijk bij gevorderde plaveiselcel NSCLC (mogelijk) een optie zou zijn voor patiënten met performance status ECOG 2?**
4. Gettinger et al. 2015 (CA-209-003 phase I trial), includeerden zowel patiënten met een plaveiselcel als met een niet plaveiselcel NSCLC (N=74/129). Is het plausibel om op basis van de klinische gegevens uit Gettinger et al. de studiedata te extrapoleren naar langere periodes dan de studieduur van de fase III CheckMate 17? (voor niet-parametrische validatie van de gemodelleerde overlevingscurve)
5. Hoe waarschijnlijk is het dat met nivolumab en docetaxel behandelde patiënten in de klinische praktijk tijdens progressievrije periodes en na progressie beoordeeld worden met CT/MRI/PET? **Is het mogelijk om de gemiddelde beoordelingsintervallen en de geprefereerde beeldvormende techniek(en) in de dagelijkse praktijk in te schatten?**

Daarnaast gaf de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) aan dat twaalf ziekenhuizen behandeling en zorg zullen leveren aan patiënten die in aanmerking komen voor nivolumab in Nederland. iBMG heeft van klinische deskundigen de bevestiging gekregen dat de infrastructuur van deze aangewezen ziekenhuizen gevolgen heeft voor patiënten in het gehele land.

2.4.4 PASKWIL criteria

De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft een commissie die het klinische belang van nieuw geregistreerde oncologische geneesmiddelen beoordeelt: de Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (Cie-BOM). De Cie-BOM hanteert vijf criteria om de klinische waarde van een nieuw middel te beoordelen. Deze criteria, de zogenaamde PASKWIL criteria, zijn toegepast voor de beoordeling van nivolumab in Nederland. Zo geeft onder ander de analyse van CheckMate 017 bij patiënten met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long en goede WHO-performancestatus (0-1) aan dat behandeling in de tweede lijn met nivolumab een significant langere OS geeft dan behandeling met docetaxel (mediaan 9,2 versus 6,0 maanden; HR: 0,59; 95% BI: 0,44-0,79; $P < 0,001$). Ook op de andere criteria gaf de toepassing van nivolumab een gunstig beeld. De studieresultaten voldeden derhalve aan de PASKWIL-criteria en hebben daarom een positief advies gekregen.^[26]

2.5 Conclusies kosten-effectiviteitsanalyse

Het economische model dat door de fabrikant is aangeleverd volgt grotendeels de Nederlandse farmaco-economische richtlijnen; echter de kosten en effecten zijn in dat model vanuit een gezondheidszorgperspectief gepresenteerd in plaats van het vereiste maatschappelijk perspectief, hetgeen enkele aanpassingen nodig maakte.

De iBMG-beoordeling van het model laat zien dat deze over het algemeen goed werd gepresenteerd en gerapporteerd. De invoer voor het model is afgeleid van de CheckMate 017 studie, observationale gegevens en literatuur. Voor sommige invoerwaarden, zoals kosten van bijwerkingen, werden niet-systematische literatuurstudies uitgevoerd.

De utiliteitswaarden voor de pre- en post-progressie gezondheidstoestanden werden afgeleid uit de EQ-5D data die in de CheckMate 017 studie verzameld werd met behulp van het Nederlandse tarief. Voor disutiliteiten vanwege bijwerkingen werden waarden uit de literatuur gebruikt.

Gevoeligheidsanalyses lieten zien dat enkele invoerwaardes, zoals de OS HR tussen nivolumab en docetaxel, en de keuze voor de geëxtrapoleerde overall survival curve duidelijk invloed hadden op de IKUR.

In de iBMG base case-analyses werden extra invoerparameters toegevoegd om de IKUR vanuit het maatschappelijk perspectief te kunnen schatten. Daarnaast was iBMG van oordeel dat de extrapolatie van de OS curve op basis van een log-logistische verdeling voor de docetaxel-groep klinisch ongeloofwaardig voor de Nederlandse patiëntenpopulatie was. Daarom werd voor de iBMG base-case de spline curve met 2 knopen (die door de fabrikant geschat werden) als best mogelijke schatting van OS gebruikt. De fabrikant gebruikte deze spline curve alleen in de gevoeligheidsanalyse. Het gevolg van deze aanpassing op de IKUR was substantieel.

Ook de behandelingsduur van progressie-vrije patiënten met nivolumab had een grote impact op het IKUR. Dit was duidelijk te zien bij de IKURs die door de fabrikant berekend werden; indien progressie-vrije patiënten doorbehandeld worden met nivolumab tot het moment van progressie dan volgende een IKUR van €91.503 per gewonnen QALY. Als echter de behandeling werd afgekapt bij 96 weken (48 behandelcycli) dan was de IKUR €62.277 per gewonnen QALY. Echter, in beide scenario's werden dezelfde PFS en OS curves gebruikt, en de vraag is hoe plausibel dit is. Daar de klinische experts aangaven te verwachten dat nivolumab bij veel patiënten gegeven zal blijven worden na progressie (zolang de conditie van de patiënten dit toelaat) onderzochten we de impact van een toenemend gebruik van nivolumab na progressie. Zoals verwacht, hoe meer de patiënten nivolumab blijven gebruiken, hoe hoger de IKUR. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat hoger gebruik na progressie mogelijk ook tot grotere overlevingswinst leidt, hetgeen in deze berekening niet is meegenomen.

Verder werden nog enkele andere, kleinere, aanpassingen gedaan. Zo werden onder andere aanpassingen gedaan aan enkele van de schattingen die door de fabrikant waren aangeleverd voor de volumina en/of eenheidsprijzen voor zorggebruik. Verder werd aan de lijst geïncludeerde bijwerkingen ook pneumonitis toegevoegd. Deze bijwerking werd waargenomen in de nivolumab groep (1%, Grade > 3). Het effect van deze kleinere aanpassingen op de IKUR was minimaal.

Om eventuele prijsonderhandelingen tussen het Nederlandse ministerie van Volksgezondheid en de fabrikant te faciliteren, voerden we diverse scenarioanalyses uit. Hierbij was het doel vast te stellen bij welk percentage korting op de prijs van nivolumab de deterministische IKUR beneden de € 80.000/ QALY zou uitkomen. Deze drempelwaarde voor de IKUR is gebaseerd op de veronderstelling dat de indicatie in kwestie gezien mag worden als een ernstige ziekte. Voor de iBMG base case IKUR was dit percentage 42% en voor de ZIN base case 43%.

Overigens is het belangrijk hierbij in het oog te houden dat bij deze kortingspercentages de IKUR slechts daalt tot exact de drempelwaarde. Dit betekent dat er op dat moment 50% kans is dat de werkelijke IKUR hoger ligt dan drempelwaarde € 80.000/ QALY. Indien men meer zekerheid zou willen dat nivolumab een acceptabele kosten-effectiviteit heeft, bijvoorbeeld 75%, dan zal het kortingspercentage hoger moeten liggen, rond de 57%.

Uiteraard is een simpele korting op de prijs van nivolumab niet de enige optie om de doelmatigheid te bewerkstelligen; zoals blijkt uit de analyse van de fabrikant zou het limiteren van het aantal af te rekenen doseringen nivolumab ook tot een aanzienlijke daling van de IKUR leiden. De fabrikant ging uit van een scenario waarin patiënten na 96 weken stoppen met de behandeling, maar ook zou voorgesteld kunnen worden dat patiënten die na 2 jaar nog steeds progressie-vrij zijn voortaan het middel kosteloos krijgen. Dergelijk concept is bijvoorbeeld in Engeland toegepast bij de behandeling met lenalidomide in patiënten met bijvoorbeeld MDS.

Hopelijk zal in de loop van de tijd de onzekerheden kleiner worden naarmate meer lange termijn data beschikbaar komt waaruit een betere schatting van de overall survival en een optimale behandelduur kan worden afgeleid.

3. Literatuur

1. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immune-modulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-84.
2. Kaufman HL. Precision Immunology: The promise of immunotherapy for the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1315-17.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–47.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135.
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135. Supplementary appendix available from: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1504627/suppl_file/nejmoa1504627_appendix.pdf
6. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Nivolumab BMS. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003840/WC500187124.pdf
7. European Commission, Summary of Product Characteristics (SmPC), Nivolumab BMS. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150720132394/anx_132394_en.pdf
8. Royston P, Parmar MKB. Flexible proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stats in Med* 2002; 21:2175-2197.
9. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials –extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
10. National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Lung and Bronchus Cancer. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
11. Richa AL, Tataa LJ, Stanley RA et al. Lung cancer in England: Information from the National Lung Cancer Audit (LUCADA). *Lung Cancer* 2011; 16–22.
12. [in Dutch] Centraal Bureau voor de Statistiek. Available from: <http://statline.cbs.nl/Statweb/>
13. Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF et al. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ.* 2006;15:1121-32.
14. Solem CT, Penrod JR, Lees M et al. Resource Utilization Among Advanced Squamous and non-Squamous non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Second-Line Treatment in France, Germany, Italy, and Spain: Results of A Retrospective Medical Chart Review. *Value Health.* 2015; Suppl.18:A450.
15. Tan SS, van Gils CWM, Franken MG et al. The Unit Costs of Inpatient Hospital Days, Outpatient Visits, and Daycare Treatments in the Fields of Oncology and Hematology. *Value Health* 2010; 13:712-719.
16. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer.* 2015; 8:215-22.
17. Rozenbaum MH, Mangenc MJJ, Huijts SM et al. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine* 2015; 33:3193–3199.
18. [in Dutch] Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans CAM, Kanters TA, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederland. Geactualiseerde versie 2015. [academic-in-confidence]
19. Wittenberg E., Prosser LA. Disutility of illness for caregivers and families: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2013.31(6): 489–500.
20. Van Houtven CH, Ramsey SD, Hornbrook MC et al. Economic Burden for Informal Caregivers of Lung and Colorectal Cancer Patients. *The Oncologist* 2010;15:883–893.
21. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin Oncol* 2015; 33(18):2004-12.
22. Bobinac A, van Exel NJ, Rutten FF et al. Valuing QALY gains by applying a societal perspective. *Health Econ.* 2013;22:1272-81.
23. [in Dutch] Uyl-de Groot CA, Huijgens P. Niet mensenleven maar geneesmiddel waarderen. *Medisch Contact.* Available from: <http://medischcontact.artsennet.nl/archief-6/Tijdschriftartikel/148905/Niet-mensenleven-maar-geneesmiddel-waarderen.htm>
24. Rivzi NA, Mazières J, Planchard D et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:257-65.
25. Chouaid C, Agulnik J, Goker E et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol.* 2013;8: 997-1003.
26. [in Dutch] Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long. PASKWIL criterion. NVMO Available_from: <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Longcarcinoom/MO%20nr%206%20okt%202015%20-%20Nivolumab%20bij%20longcarcinoom.pdf>

4. Bijlagen

4.1 Appendix 1: Search strategies

Appendix 1.1

Search strategy component	Sources	Date limits
Electronic database searches	MEDLINE®	01 JAN 2000 to 23 FEB 2015
Key biomedical electronic literature databases recommended by HTA agencies	MEDLINE® In-process Excerpta Medical Database (Embase®) Cochrane® Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Conference proceeding	HTA International International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Society for Medical Decision Making	2012, 2013, 2014

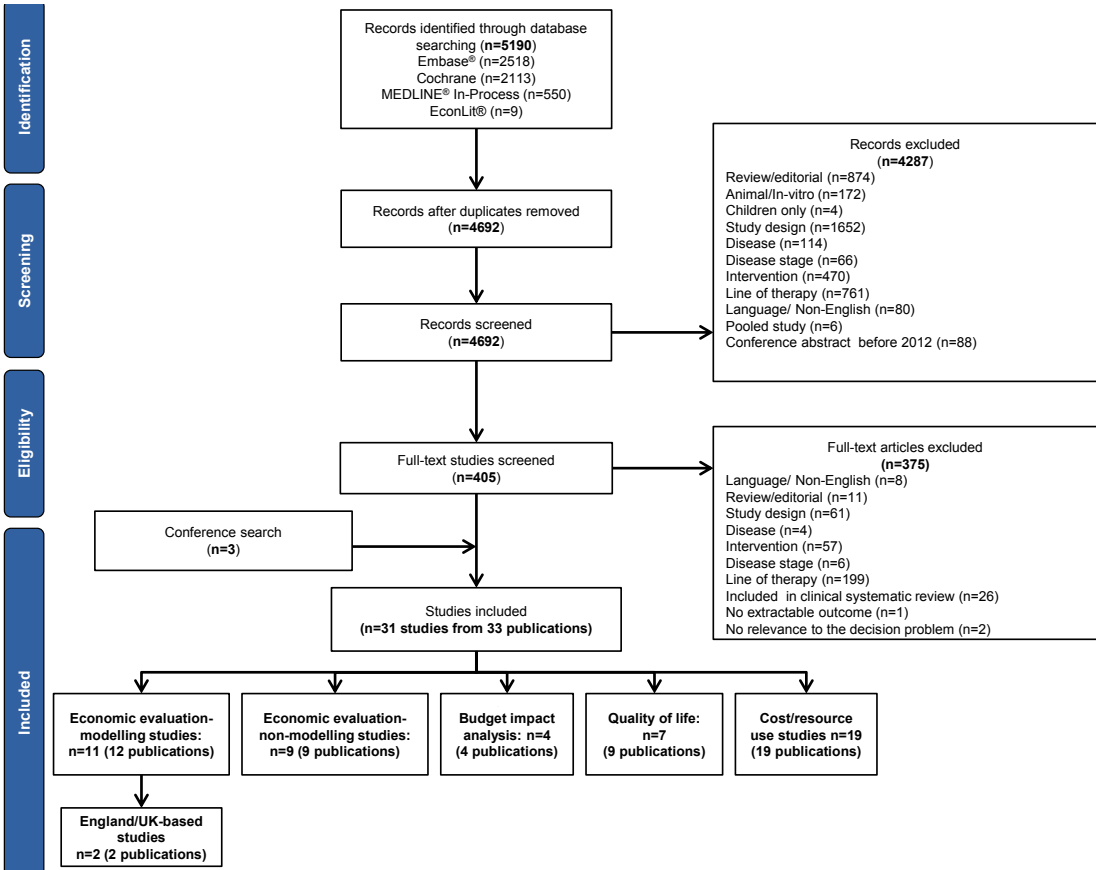
Appendix 1.2

	Economic evaluations	Rationale
Patient population (P)	Adults diagnosed with locally advanced or metastatic NSCLC pre-treated with at least one previous line of chemotherapy.	To ensure that evidence related to economic evaluations of NSCLC will be captured as the studies specifically in squamous NSCLC may be limited
Intervention (I)	Nivolumab	This is the intervention of interest within the decision problem
Comparator (C)	Any pharmacological intervention Placebo Best supportive care Afatinib Docetaxel Erlotinib Gefitinib Nintedanib (in combination with docetaxel) Pemetrexed monotherapy Ceritinib Crizotinib Platinum therapy in combination with gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed, or a taxane	These treatment options could be used in current clinical practice for the treatment of this disease
Outcome (O)	Studies will not be excluded based on the reported outcomes	The aim of the review was to identify relevant economic evaluations that also reported costs
Study design 1 (S1)*	All economic evaluation studies based on models Cost-effectiveness analysis Cost-utility analysis Cost-minimisation analysis Budget impact models	The aim of the review was to identify relevant economic evaluations that also reported costs
Study design 2 (S2)*	Randomised Controlled Trials Database studies Prospective observational studies Retrospective observational studies	The aim of the review was to identify relevant studies that reported quality of life data
Line of therapy	Second- or further-line of therapy	This is the relevant line of treatment
Search timeframe	2000 to 2015 (Last 15 years)	This period was deemed relevant to reflect models that are representative of the current NSCLC landscape
Language	Only studies with the full-text published in English language will be included	It is expected that the majority of evidence in this disease area will be available in the English language

	Economic evaluations	Rationale
Exclusion criteria	Reviews, letter to the editors, and editorials	These types of articles were not relevant
	Studies reporting only cost and resource use data where no formal economic analysis has been undertaken	
	Animal/in-vitro studies	The design of such studies was not relevant to the decision problem
	Single-arm studies	
	Studies with no subgroup data for disease and adult population	
	Studies investigating first-line treatment for non-small cell lung cancer	
	Studies assessing included intervention as an adjuvant or neoadjuvant therapy	
	Studies evaluating included intervention in combination with radiotherapy	
	Studies comparing different doses of the same intervention (i.e. dose-ranging studies), two formulations of the same intervention, and intervention with two different routes of administration	
	Conference abstracts prior to 2012 will be excluded.	Studies are published within three years of results presentation in conference abstracts. Studies of trials that are terminated or are not of good quality are generally not published within this timeframe

*NOTE: Within the single systematic review, two sets of study design criteria were used to identify relevant economic evaluations and relevant studies reporting data on quality of life in second-line or later-line patients with NSCLC.

Appendix 1.3
Flowchart of economic evaluations identified in the systematic literature review



4.2 Appendix 2: List of Cost Effectiveness Evaluations

Table A2.1: Summary of published cost-effectiveness studies

Author	Patient population (Mean age in years [range])	NSCLC type (NSQ, SQ, or NR)	Disease stage	Line of therapy (2L, 3L)	Treatments being compared	Evaluation type, cost year	Perspective	Model design	QALYs	Total costs	ICER
Holmes 2004	Previously treated with platinum-based chemotherapy, taxane-naïve, with PS≤2 Age: NR	NR	NR	2L	D vs BSC	CEA Costs: 2000/2001	UK NHS	NR	NR; LYG vs BSC; 3.82 months (0.32 years)	Net incremental cost: £4432 per LYG for D vs BSC; £13,863	ICER not reported; Cost per LYG for D vs BSC; £13,863
Lewis 2010	Previously treated stage IIIB – IV NSCLC with PS≤3 E: 62 (34–87); D: 61 (37–73)	NR	IIIB, IV	2L	E vs D	CUA Cost year varies: 2004–2009	UK NHS	Three health state transition model	E vs D: 0.238 vs 0.206	E vs D: £13,730 vs £13,956	E vs D: (E dominant)
Nelson 2013	Previously treated with platinum-based chemotherapy; hypothetical 60-year-old	NR	NR	2L	D vs P Strategies: C-all, E-all, PS-guided, V-guided	CUA Costs: 2010 U.S. dollars	US health care system	Markov model	D vs P: V-guided: 0.740 vs 0.740 C-all: 0.813 vs 0.813 E-all: 0.650 vs 0.650 PS-guided: 0.727 vs 0.727	D vs P: V-guided: \$69,658 vs \$72,557 C-all: \$77,368 vs 84,852 E-all: \$61,458 vs \$61,458 PS-guided: \$69,548 vs \$74,488	D as chemotherapy: C-all vs V-guided \$105,616 V-guided vs E-all \$91,111 V-guided vs PS-guided \$8462 P as chemotherapy: C-all vs V-guided \$168,425 V-guided vs E-all \$123,322 V-guided vs PS-guided Dominant
Lechuga 2012	Advanced or metastatic NSCLC previously treated Age: NR	NR	NR	2L	E vs D vs P	CUA € 32343, NR U.S. dollars	Mexican public health system	Markov model	E vs D vs P: 0.33 vs 0.3 vs 0.31	E vs D vs P: \$9,862 vs \$21,583 vs \$24,049	E vs (D and P); Dominant

Author	Patient population (Mean age in years [range])	NSCLC type (NSQ, SQ, or NR)	Disease stage	Line of therapy (2L, 3L)	Treatments being compared	Evaluation type, cost year	Perspective	Model design	QALYs	Total costs	ICER
Asukai 2010	Advanced or metastatic NSCLC Age: NR	Predominantly NSQ	IIIB or IV	2L	P vs D	CEA and CUA Cost year: 2007	Spanish healthcare	Markov model	P vs D: 1.03 vs 0.89 (LYG); P vs D: 0.52 vs 0.42	P vs D: €34677 vs €32343	€23967 per QALY gained; €17225 per LYG
Araujo 2008	Advanced or metastatic NSCLC previously treated Age: NR	NR	IIIA, IIIB or IV	2L or 3L	E vs D vs P vs BSC	Cost-minimisation and CUA Cost year: 2008	Portuguese National Health System	A three-stage model of health	E vs D vs P vs BSC: 0.25 vs 0.225 vs 0.241 vs 0.186	E vs D vs P vs BSC: €26,478 vs €16,112 vs €29,262 vs €32,762	Cost-minimisation; E vs D difference of -€2784; E vs P difference of -€6284; E vs BSC difference of +€10 366; CUA: E vs (D and P) Dominant; E vs BSC € 161,742/ QALY
Borget 2012	Previously treated with platinum-based chemotherapy; Age: 63	SQ 18%, Adenocarcinoma 65%, Other 17%	NR	2L	iNPS vs CGI vs iEGFR	CUA Cost year: 2010	French third-party payer	Markov model	iNPS vs CGI vs iEGFR: 0.478, 0.558, 0.559	iNPS vs CGI vs iEGFR: €21,025, €16,005 and €15,210	CGi vs iNPS Dominant, iEGFR vs iNPS Dominant
Carlson 2008	Previously treated with platinum-based chemotherapy; Age: 60	NR	III–IV	2L	E vs D vs P	CUA Cost year: 2007	US payer	Decision analytic model	E vs D vs P: 0.42, 0.41, 0.41	E vs D vs P: \$37,000 vs \$39,100 vs \$43,800	E vs D: Dominated E vs P: Dominated P vs D: \$1,743,359/ QALY
Djalalov 2014	Advanced NSCLC; Age: NR	NR	NR	2L	EML4-ALK genetic testing + crizotinib vs no testing+ P/D	CUA Cost year: NR	Ministry of Health perspective	Markov model	no testing+ P 0.539 QALY; no testing +D 0.429 QALY	no testing+ P CAD \$19,388; no testing +D \$33,226	no testing+ P vs D CAD \$125,812/QALY*

Author	Patient population (Mean age in years [range])	NSCLC type (NSQ, SQ, or NR)	Disease stage	Line of therapy (2L, 3L)	Treatments being compared	Evaluation type, cost year	Perspective	Model design	QALYs	Total costs	ICER
Grahm 2013	Previously treated with platinum-based chemotherapy; Age: NR	NSQ	IV	2L	ALK testing+C vs D vs P	CUA, CEA Cost year: NR	Canadian public health	Markov model	ALK testing+C vs P 0.309 QALY; ALK testing+C vs D 0.435 QALY	ALK testing+C vs P CAD \$88,446; ALK testing+C vs D \$102,764	ALK testing+C vs P \$286,198/QALY (\$162,814/LY); ALK testing+C vs D \$237,575/QALY (\$136,707/LY)
Thongprasert 2012	Previously treated with platinum-based chemotherapy; Age: NR	Adenocarcinoma 56.6%	III–IV	2L	D vs P vs E vs G	CUA Cost year: 2010	CSMBS Thailand	Markov model	D vs P vs E vs G: 0.1606 vs 0.1745 vs 0.1715	D vs P vs E vs G: US\$6483 vs US\$9092 vs US\$8229 vs US\$6237	G vs D: Dominant; E vs D: US\$124703/QALY; P vs D: US\$237150/QALY

BSC: Best Supportive Care; CEA: Cost-Effectiveness Analysis; CU : Cost-Utility; D: Docetaxel; E: Erlotinib; ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio; NHS: National Health System; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; NR: Not Reported; NSQ: Non-Squamous; QALY: Quality-Adjusted Life Year; SQ: Squamous

Table A2.2 Summary list of published NICE technology appraisals in advanced NSCLC

Intervention and NICE TA	NSCLC treatment indication	Status	Comparator	Study Type	Model Design	No. of States	Time Horizon	Cycle	QALYs	Total costs	ICER
Crizotinib TA296 (NICE 2013)	2nd line ALK+ patients with advanced NSCLC	NR	D and BSC	CUA	Semi-Markov model	3 state: PFS, PD, Death	15 years	30 days	C: 1.949 D: 0.981 BSC: 0.592	C: £54,149 D: £13,922 BSC: £6021	C vs D: £41,544 C vs BSC: £35,455
Erlotinib TA 162 (NICE 2008)	2nd line patients with NSCLC	R	D	CUA	Markov model	3 state: PFS, PD, Death	2 years	Per month	E: 0.201 D: 0.176	E: £12,707 D: £12,621	E vs D: £3354
Nintedanib (in combination with docetaxel) GID-TAG449* (NICE 2015b)	2nd line patients with locally advanced, or metastatic, or locally recurrent NSCLC	R (Final appraisal determination)	D	CUA	Markov model	3 state: PFS, PD, Terminal	15 years	3 weeks	Manufacturer values: Confidential (incremental N/D vs D: 0.22) ERG report and NICE guidance values (incremental reported only): N/D vs D: 0.22	Manufacturer values: Confidential (incremental N/D vs D: £10,932) ERG report and NICE guidance values (incremental reported only): N/D vs D: £50,776	Manufacturer values: N/D vs D: £50,234 ERG report and NICE guidance values: N/D vs D: £50,776
Erlotinib and gefitinib (MTA) (rev TA162, TA175) [ID620] (NICE 2015a)	2nd line patients with locally advanced or metastatic NSCLC	D favoured over E	D and BSC No Assessment Group analysis for gefitinib	CUA	Markov model	3 state: PFS after second-line chemotherapy, post progression, Death	5 years	21 days	EGFR M- population D: 0.5939 E: 0.4863 EGFR unknown population BSC: 0.3452 E: 0.4484 No Assessment Group analysis for gefitinib	EGFR M- population D: £15,701.64 E: £14,049.00 EGFR unknown population BSC: £8132.79 E: £14,446.38 No Assessment Group analysis for gefitinib	EGFR M- population D vs E: £15,359 EGFR unknown population E vs BSC: £61,132 No Assessment Group analysis for gefitinib

4.3 Appendix 3: Clinical expert responses obtained by iBMG

Question 1: Section 2.4.3
Q1: Clinical Expert Opinion I:
Yes, Pneumonitis, diarrhoea (gastrointestinal problems such as immune-related colitis), and sometimes other auto-immune AEs will lead to hospitalisations.
Q1: Clinical Expert Opinion II:
Same as above.
Q1: Clinical Expert Opinion III:
This question was not answered.
Q1: Clinical Expert Opinion IV:
This question was not answered.
Question 2: Section 2.4.3
Q2: Clinical Expert Opinion I:
Yes, the iRECIST opposed to RECIST will lead to different numbers that will lead to continuation of treatment. Mostly patients with a new lesion but clinically benefiting treatment were the ones that continued treatment. In the Netherlands 20% is a reasonable amount to be estimated but soon better systems will evolve that may decrease the numbers.
Q2: Clinical Expert Opinion II:
Same as above.
Q2: Clinical Expert Opinion III:
Dit gebeurt bij pt die klinisch goed zijn ook al is er radiologische progressie. Men is bang voor pseudoprogressie.
Q2: Clinical Expert Opinion IV:
Dat hoort standaard te gebeuren bij pt die klinisch goed zijn ook al is er radiologische progressie.
Question 3: Section 2.4.3
Q3: Clinical Expert Opinion I:
Yes that is possible but not studied, so the efficacy is unknown. So for the coming time we will not treat such patients.
Q3: Clinical Expert Opinion II:
Same as above.
Q3: Clinical Expert Opinion III:
Dit is ongebruikelijk en dient nader prospectief te worden onderzocht.
Q3: Clinical Expert Opinion IV:
Nee binnen de NVALT zijn daarover harde afspraken, tot er meer duidelijkheid is of het in deze groep ook werd zullen we dit niet geven

Question 4: Section 2.4.3
Q4: Clinical Expert Opinion I:
It is better to use the data from the published non-squamous NSCLC phase III trial.
Q4: Clinical Expert Opinion II:
Same as above.
Q4: Clinical Expert Opinion III:
Fase 1 bestaat uit een zeer geselecteerde groep patiënten. Er is volgens mij voldoende info uit de 017 studie om over enige tijd hier meer over te zeggen.
Q4: Clinical Expert Opinion IV:
Dit snap ik niet. Recent zijn er ook data gepubliceerd van een update van de 17 studie die een vergelijkbaar beeld laten zien alswe al verwachten op de langere termijn
Question 5: Section 2.4.3
Q5: Clinical Expert Opinion I:
Every 6 - 8 weeks an imaging evaluation will be performed to observe whether there is PD. PET/CT may be performed, for iRECIST CT will be performed, but what imaging is used will depend on the clinical context
Q5: Clinical Expert Opinion II:
Most times CT will be used.
Q5: Clinical Expert Opinion III:
Mijn benadering is een X thorax na 6 weken om progressie uit te sluiten als grove maat en de target lesie daarop te zien is. Een CT na 12 weken. Andere scans alleen op indicatie
Q5: Clinical Expert Opinion IV:
Een CT elke 6 weken uitzonderlijk 10-25% een PET bv in geval van botmeta's

Erasmus University Rotterdam (EUR)
Institute of Health Policy & Management

Bayle (J) Building

Burgemeester Oudlaan 50

3062 PA Rotterdam, The Netherlands

T +31 10 408 8555

E info@bmg.eur.nl

W www.bmg.eur.nl