

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 30 januari 2017 (Soliris PNH) 1^e bespreking

Eculizumab (Soliris®) PNH, herbeoordeling FE (t=4), eerste bespreking

FT

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Op 13 mei 2016 adviseerde het Zorginstituut de minister om eculizumab bij PNH-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering. Het Zorginstituut woog daarbij zwaar mee dat de fabrikant op dat moment geen deugdelijke inschatting gaf van de kosteneffectiviteit en niet transparant was over de prijsopbouw van het geneesmiddel. De minister besloot vervolgens om de aanvrager de mogelijkheid te geven een herzien beoordelingsdossier in te dienen, om een definitief besluit te nemen na beoordeling daarvan door het Zorginstituut. Dit concept eindproduct betreft die beoordeling door het Zorginstituut. De fabrikant heeft een nieuw model gemaakt.

FT

Discussie

De eerste referent is van mening dat niet alle kritiepunten, die door het Zorginstituut zijn teruggegeven naar aanleiding van de behandeling door de WAR, door de fabrikant adequaat zijn opgepakt c.q. opgelost. Het middel is niet kosteneffectief, maar wel effectief voor een kleine populatie hetgeen het een lastig dossier maakt. De referent heeft de volgende opmerkingen:

- Het Zorginstituut Nederland kan zich niet volledig vinden in het gebruikte model voor de remissie. De wijze waarop remissie in het model is verwerkt is onjuist. De referent onderschrijft dit, de remissie is niet als aparte toestand in het model opgenomen. Het advies is om dit niet op de wijze waarop het verwoord is aan de fabrikant terug te geven. Dit omdat de referent van mening is dat de best of care survival curve anders gaat lopen dan dat in het model staat, maar niet gaat overlappen met de survival curve van eculizumab, zoals het Zorginstituut verwacht.

- M.b.t. de dubbeltelling heeft de fabrikant voor een deel een overtuigende uitleg gegeven. Een ander punt op dit onderwerp is dat het verschil in utiliteit tussen wel/niet eculizumab is bepaald voor patiënten in het stadium zonder complicatie, het verschil wordt echter doorgetrokken naar alle stadia, dus ook de stadia met complicatie(s). Het advies van de referent is om de fabrikant te vragen dit te onderbouwen.

- Bij de productiviteitskosten berekening rekent de fabrikant naar zich toe, maar dit heeft geen groot effect op de ICER.

- De fabrikant geeft aan dat remissie ontstaat bij patiënten met een Chronic Kidney Disease (CKD). Klopt dit? Volgens een WAR-lid is dit mogelijk doordat de fabrikant stadia 3 t/m 5 samen neemt. Volgens het Zorginstituut heeft dit geen effect op de ICER, maar het Zorginstituut zal dit nog een keer nakijken.

- Het 11% risico op een trombose event bij patiënten die beste ondersteunende zorg krijgen versus 2,1% van patiënten die behandeld worden met eculizumab. Het voorstel van de eerste referent is om een analyse aan de fabrikant te vragen waarbij de onzekerheid in de ratio tussen twee niveaus in kaart wordt gebracht in plaats van op het absolute niveau, zoals nu het geval is.

De tweede referent geeft op voorhand aan dat bij eventuele herberekeningen of aanvullende data van de fabrikant dit geen groot effect op de ICER zal hebben gezien de prijs van het middel. De tweede referent onderschrijft de opmerkingen van de eerste referent en heeft hierbij de volgende aanvullingen:

- De onzekerheid rond de 0,27 kwaliteit van leven winst die de fabrikant claimt. De fabrikant kan niet onderbouwen of dit vastgehouden wordt. De referent stelt voor om aan de fabrikant te vragen dit in de gevoeligheidsanalyse op te nemen.

- Het voorstel is om de fabrikant te vragen om de ziektelast te berekenen en wanneer de fabrikant niet met deze data komt, kan dit in de laatste versie van het rapport door het Zorginstituut geschat worden en voor nu verwijzingen hiernaar in het rapport weglaten.

- Het Zorginstituut vraagt de fabrikant naar het risico op eindstadium nierziekte bij eculizumab (gevraagd scenario: 1,1%). De referent geeft aan dat dit weinig voorkomt en vraagt zich af of het daarom aan de fabrikant gevraagd moet worden.

- M.b.t. het berekenen van de kwaliteit van leven via mapping stelt de tweede referent voor om op te merken dat dit suboptimaal is.

De fabrikant heeft dit niet direct volgens de EQ5D berekend.

- De fabrikant eventueel te vragen te onderbouwen waarom de toedieningskosten voor transfusie voor eculizumab patiënten niet zijn meegenomen.
 - De fabrikant te vragen naar de kwaliteit van leven van nierziekte die hetzelfde is als van dialysepatiënten die geen trombose en geen PNH hebben.
 - De fabrikant te vragen scenario's toe te voegen voor productieverliezen van 25% en 50%. Nu is alleen een scenario opgenomen waarbij 75% van het productieverlies te vermijden is met eculizumab in situaties zonder complicatie.
 - De fabrikant heeft geen andere complicaties in het rapport opgenomen, ondanks het verzoek van het Zorginstituut hiertoe.
- De tweede referent is van mening dat met het herziene beoordelingsdossier de fabrikant niet transparant is over de prijsopbouw van het middel en hiermee niet aan de vraag van de minister heeft voldaan.

FE

Advies van de WAR aan ZIN

Gezien de kritiekpunten heeft de WAR (vooralnog) onvoldoende vertrouwen in de gepresenteerde effecten en kosteneffectiviteitsratio's en vindt het rapport van onvoldoende kwaliteit.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 27 maart 2017 (Soliris PNH) 2^e bespreking.

Eculizumab (Soliris®), PNH

FE-rapport

Inleiding

Betreft de tweede bespreking. Op basis van opmerkingen van de WAR heeft de fabrikant het dossier aangepast.

FT

Discussie

De eerste referent geeft aan dat de fabrikant het gevraagde heeft aangeleverd. Hierdoor is helderheid gekomen op de punten waar vragen over waren. Deze helderheid heeft ertoe geleid dat gesteld kan worden dat de fabrikant alle waarden in het model zo gekozen heeft dat het middel er zo gunstig mogelijk uitkomt. Dit komt naar voren uit de onzekerheid over de percentages trombose, de verschillen in kwaliteit van leven (die heel groot verondersteld worden), productiviteitsverlies en survivaal effecten die overdreven worden. De referent geeft aan dat dit komt door het gebruik van effectiviteitsgegevens die uit een extensie studie komen waarin 85% van de patiënten 'drop out' was. Door de informatie en vragen die door 5 de fabrikant zijn gegeven naar aanleiding van de eerste behandeling van het FT-rapport, komen weer andere vragen naar voren en blijft de onzekerheid bestaan. Wat aan ratio voorligt is een onderschatting van de kosteneffectiviteit. Door deze onzekerheid is het goed mogelijk dat de kosteneffectiviteit twee/drie keer ongunstiger kan zijn dan nu door de fabrikant wordt voorgespiegeld.

De eerste referent is van mening dat het Zorginstituut kritischer de punten mag verwoorden. Nu wordt op heel veel punten nog aangegeven dat het Zorginstituut zich kan vinden in de bevindingen van de fabrikant. Hierbij mag vermeld worden dat er zoveel onzekerheid is, dat het Zorginstituut het niet weet.

De eerste referent is het eens met het in de conclusie opnemen van de alinea over niet-transfusieafhankelijke patiënten, maar is het niet eens met de conclusie dat het logisch is dat het ondergaan van 4,5 transfusies per jaar leidt tot een meetbaar verlies van kwaliteit van leven en er dus minder te winnen is door eculizumab bij patiënten zonder transfusies. Het voorstel van de referent is om dit uit de onderbouwing weg te laten.

De fabrikant geeft aan dat vier door het Zorginstituut gewenste univariate gevoeligheidsanalyses arbitrair zijn en eenzijdig zijn ten koste van de effectiviteit van eculizumab. De reactie van het Zorginstituut luidt dat de bewuste waarden inderdaad arbitrair bepaald zijn, in de zin dat ze niet op een studie gebaseerd zijn, en hebben als doel de gevoeligheid te verkennen van de kosteneffectiviteit van eculizumab wanneer bepaalde parameters rond de effectiviteit van eculizumab significant ongunstiger zouden uitpakken. Deze behoefte vloeide voort uit de onzekerheid die bestaat over de omvang van het effect van eculizumab. Aan de WAR wordt de vraag voorgelegd of deze onderbouwing voldoende is, of is het niet wenselijk om dergelijke univariate analyses in het eindrapport op te nemen? De eerste

referent is van mening dat als onderbouwing hierbij vermeld kan worden dat de Coyle-studie andere resultaten laat zien dan het model dat de fabrikant gebruikt heeft en dat het Zorginstituut daarom hier bevindingen vanuit een andere studie heeft gebruikt. In het rapport staat dat de univariate analyses grote effecten op de ICER heeft. De referent is van mening dat dit kleine effecten zijn gezien de afwijkingen ten opzichte van de base case (9 tot 17%).

Samengevat geeft de eerste referent aan dat zij 'ongelukkig' is met het dossier en zich niet kan vinden in de kostenratio die te laag is.

De tweede referent onderschrijft hetgeen de eerste referent heeft aangegeven en heeft hierbij de volgende opmerkingen.

Na de eerste behandeling van het dossier in de WAR waren er nog de nodige vragen en onduidelijkheden. Naar aanleiding hiervan zijn aanvullende vragen aan de fabrikant gesteld. De tweede referent is van mening dat de WAR hierdoor nu pas in staat is het dossier kritisch te beoordelen.

De kosteneffectiviteit in het dossier is te gunstig berekend. De referent stelt voor om bij de fabrikant aan te geven dat een gevoeligheidsanalyse wordt uitgevoerd om de betrouwbaarheidsanalyse te kunnen verkennen, maar ook om inzicht in structurele onzekerheid te krijgen. Door de opzet van de studie zijn er veel structurele onzekerheden die ook na de beantwoording van de vragen en het verkrijgen van aanvullende informatie er nog zijn.

Op basis van de beschikbare informatie concludeert de WAR dat de ICER ten minste € 500.000,-- zal zijn, maar waarschijnlijk ongunstiger. De onderbouwing hierbij is dat de ICER die de fabrikant rapporteert niet betrouwbaar is en er een aantal punten zijn die maken dat de schatting van de fabrikant naar idee van de WAR een forse onderschatting is. Verder stelt de WAR voor om kwalitatief te omschrijven dat de prijs moet zakken.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat de ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is en de commissie hierdoor onvoldoende vertrouwen in de gepresenteerde resultaten heeft.

Dossier overstijgende opmerking

Verzoek is om vragen weer langs de referenten te laten gaan voordat ze naar de fabrikant worden gestuurd, zoals in het verleden is afgesproken.