



WAR CG notulen Venetoclax (Venclyxto®)

Venetoclax (Venclyxto®), eerste bespreking

28 januari 2019

FT

Inleiding

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

Discussie

Een WAR-lid vindt het een nette analyse met de juiste proportionele conclusies.

Een ander WAR-lid kan zich vinden in de eindconclusie.

Nog een ander WAR-lid is het eens met de conclusie, en stelt voor duidelijk uit te lichten dat toen de studie startte, chemo immunotherapie de standaard was (voor bepaalde subgroepen) maar nu niet meer. De vraag is dan ook of de data extrapoleerbaar zijn. Er is geen venetoclax monotherapie meegenomen in de studie. Maar de verschillen met het andere middel zijn zo groot dat het wel de voorkeur verdient. De grote verschillen in effectiviteit wegen niet op tegen dit soort kritiekpunten op het studiedesign.

Een ander WAR-lid vraagt of de klinische relevantiegrens van 3 maanden niet afhankelijk is van het stadium waarin de patiënt zich bevindt. In de GRADE-tabel komt de overall survival niet terug in de levensduur, waardoor niet kan worden bepaald of de cruciale uitkomstmaat is gehaald. Zolang de klinisch relevante hazard ratio niet bekend is, kan niet worden beoordeeld of dit niet-ernstig onnauwkeurig is. En de getallen in de GRADE-tabel zijn net iets anders dan in de hoofdtekst. Toegelicht wordt dat ZIN hier niet heel diep op in is gegaan omdat het gevonden effect vrij overtuigend is. Het aantal maanden progressievrije overleving is nog niet bekend voor de V+R-groep met een follow up duur van 3 jaar, omdat er nog te weinig events zijn geweest. Voor de B+R groep is wel de mediane PFS van 17 maanden bekend.

Een ander WAR-lid vindt dat beschreven moet worden dat er geen verschil is in overleving of dat het slechter is. Liefst zou een PFS2 zichtbaar moeten zijn, als patiënten progressie krijgen, dat dit niet betekent dat ze meteen refractair met de therapie zijn. De gegevens stellen buitengewoon gerust dat dit niet het geval is. ZIN zal duidelijker in het rapport omschrijven dat de conclusies zijn gebaseerd op de 3-jaars PFS en niet op maanden overlevingswinst.

Een ander WAR-lid vraagt of het klopt dat V+R beter is dan standaardbehandeling bij de groep patiënten die een recidief heeft en niet de genetische afwijking en ziet de logica niet helemaal van de genotypering. Toegelicht wordt dat patiënten met een genetisch profiel ibrutinib krijgen als standaardbehandeling, en daarmee is niet de directe vergelijking gedaan in de registratiestudie. Daar wordt vergeleken met B+R, en dat is de standaardbehandeling bij patiënten met een laat-recidief en zonder de deletie en mutatie. Feitelijk zijn er twee conclusies. Een conclusie is vrij overtuigende meerwaarde bij de directe vergelijking,

en de tweede conclusie is een gelijke waarde bij de groep patiënten met de deletie en de mutatie. Dat is minder overtuigend. Dat zal worden aangepast in de conclusie.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2021007798

Farmacoeconomie

BIA

Inleiding

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

Discussie

Een WAR-lid vindt dat de BIA behoorlijk koffiedik kijken is vanwege de grote onzekerheid over de mate van substitutie van de huidige middelen door V+R en de marktpenetratie. Dat kan wel een verschil uitmaken in de budget impact van vele tientallen miljoenen. Daarom is het belangrijk om de visie van de beroepsgroep te vragen. Het WAR-lid geeft verder aan dat er een verschil zit in de aantallen incidente patiënten zoals genoemd in de BIA enerzijds en in het FT-en FE rapport anderzijds. Deze moeten consistent zijn met elkaar. Als met 600 eerstelijnsbehandelingen wordt begonnen, kan dit volgens het WAR-lid niet leiden tot 900 tweedelijnsbehandelingen per jaar, en het WAR-lid vraagt of daar mogelijk 3^{de} of 4^{de} lijns behandelingen zijn meegeteld. Verder vraagt het WAR-lid of we de stoppers niet ook moeten verwerken in de BIA.

Een ander WAR-lid vond de BIA erg complex en heeft suggesties gegeven om dat wat meer te verhelderen, door patiënten aantallen op te nemen en kosten per patiënt in de budgetimpact-tabellen, om duidelijk te maken hoe de BIA tot stand is gekomen.

Nog een ander WAR-lid heeft vragen bij de marktpenetratiepercentages, vindt ze te laag en denkt dat deze in de toekomst nog veel hoger kunnen zijn. Het WAR-lid vindt dat de prijs van rituximab te hoog is ingeschat. Verder is het WAR-lid van mening dat de combinatie ibrutinib en rituximab in de toekomst als eerstelijnsbehandeling zal worden toegepast en ziet dat graag toegevoegd in de conclusie. Een ander WAR-lid vindt dat echter toekomstmuziek; de suggestie wordt niet overgenomen.

FE-analyse

Inleiding

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

Discussie

Een WAR-lid is het grotendeels eens met het rapport. De populatie is gemiddeld wat ouder en zal derhalve niet veel werkenden bevatten. Echter, daar wordt door de fabrikant wel gemakkelijk overheen gestapt. De kosten van mantelzorg ontbreken, terwijl die wel hoog zullen zijn. Het WAR-lid stelt voor de fabrikant te vragen om meer data / evidence. De tijdsduur van het model is 30 jaar, dat is levenslang en volstaat dus wel. Ten aanzien van de survival extrapolatie vraagt het WAR-lid om na te vragen bij de beroepsgroep hoe realistisch de curves zijn die in de base case analyse zijn toegepast. Het WAR-lid constateert een inconsistentie in overlevingsdata tussen het model en de technische documentatie, die nagevraagd moet worden.

Een ander WAR-lid is het niet eens met de opmerkingen over de tijdshorizon. 30 jaar is realistisch, dus dat kritiekpunt kan vervallen. De

overall survival curve lijkt het WAR-lid te positief en moet voorgelegd worden aan de beroepsgroep. Het WAR-lid zou meer focus willen zien op mantelzorgkosten en thuiszorgkosten dan op het productiviteitsverlies. Joint modelling lijkt akkoord, maar de vraag is of de aannames plausibel zijn, het WAR-lid vindt dat dit door Nederlandse experts moet worden gecheckt. Verder heeft het WAR-lid ook vragen bij de duur van het behandelingseffect na stoppen met behandeling. In scenario's (technische bijlage) wordt treatment waning onderzocht, dat lijkt terecht. Vraag is welk scenario volgens de klinisch experts meest plausibel is. Hetzelfde geldt voor duur behandeling (tot progressie of niet, evt. voor een proportie van de patiënten). Verder is de onzekerheid rond deze drie punten m.b.t. extrapolatie behandelingseffect niet in de PSA (en dus ook niet in de EVPI) verwerkt. Dit moet meer doorklinken in de conclusie, bijvoorbeeld door een range van ICERs te noemen.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2021007798

Een ander WAR-lid merkt op dat in de tabel met modelaannames staat dat de effectiviteit van de behandeling (gemiddelde leeftijd 64 jaar) niet afwijkt voor de Nederlandse patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar), met als onderbouwing dat de leeftijd is gebaseerd op de gemiddelde leeftijd van CLL-patiënten in Nederland. Dat is echter geen onderbouwing voor het feit dat de effectiviteit hetzelfde is. Gelukkig blijkt uit het FT-dossier dat leeftijd geen effect-modifier is. In alle scenario's houdt de fabrikant de constante hazard tussen PFS en OS vast, zonder scenario. Het WAR-lid zou graag zien dat de fabrikant daar extra analyses op doet, want de ICER blijft nu onder € 80.000 maar als die aanname losgelaten wordt kan dit forse gevolgen hebben voor de ICER.

Conclusie

Het rapport wordt aangepast op de besproken punten, waarna het wordt voorgelegd aan partijen voor advies.

Venetoclax (Venclyxto®), tweede bespreking

28 februari 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021007798

Farmacotherapie

Inleiding

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

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Het is terecht dat de eerdere conclusies niet zijn gewijzigd. De feedback uit de eerste behandeling in de WAR is meegenomen. Er zijn verduidelijkingen toegevoegd, maar er is geen sprake van structurele veranderingen.
- Er worden nog enkele kleine tekstcorrecties doorgegeven.

Farmaco-economie/Budget Impactanalyse

Inleiding

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

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De BIA is complex, maar is aanzienlijk verduidelijkt ten opzichte van de vorige bespreking. De beide gepresenteerde scenario's zijn prima.
- Het FE-rapport is helder. Er zijn een paar taalkundig opmerkingen. Zo zouden de termen "te optimistisch" of "te pessimistisch" vermeden moeten worden. Ten aanzien van de range van ICERs is aan de bovengrens een analyse gemaakt op basis van het Gompertz model. Dat is echter een extreem model. Het heeft ook niet de voorkeur van klinische experts. Daardoor is het lastig te verdedigen dat de bovengrens is gebaseerd op input uit dat model. Het is beter om op basis van de belangrijkste onzekerheden een scenario te maken waarin de bovengrens wordt vastgesteld. Bijvoorbeeld de treatment waning die op 5% is gezet en de behandelduur die is ingeschat op twee jaar.
De fabrikant komt uit op een ICER van € 50.000 per QALY en ZIN (na het introduceren van de treatment waning) op € 65.000 per QALY. Dat ligt redelijk dicht bij elkaar en elk model heeft onzekerheden. Daarom zou ZIN het daarbij willen laten. Vanuit de WAR wordt aangegeven dat de onzekerheden vooral in de scenario's zitten. Daar zou men nog doorheen moeten lopen. Als ze structureel zijn, kan een range worden gepresenteerd. Als ze geparametriseerd zijn, zit het in de PSA.
- In de brieven zou de aanhef "Beste meneer, beste mevrouw," aangepast moeten worden.

Conclusie

De WAR stelt vast dat met de hiervoor genoemde opmerkingen het dossier kan worden afgerond.