



WAR CG notulen erenumab (Aimovig®)

erenumab (Aimovig®), eerste bespreking

17 december 2018

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

Discussie

Een WAR-lid constateert dat de voorliggende claim gaat om een combinatie van meerwaarde en/of speciale indicatie(subgroep) met een magere tot afwezige onderbouwing. Het WAR-lid heeft principieel moeite met het oprekken van het concept "indirecte vergelijking" zoals het nu is gebeurd of moet gebeuren, met name omdat de migrainepopulatie erg heterogeen is, diverse elkaar deels overlappende klinische symptomen heeft; de etiologie complex is en niet eenduidig; de moeilijk te controleren rol van medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) evenals veel relevante co-morbiditeit (depressie, hormonale component). Er zijn bovendien geen redenen, als bv de zeldzaamheid van de indicatie waarom een directe vergelijking tussen beide middelen niet kan worden gemaakt. Het WAR-lid meent dat in het conceptrapport wordt geroeid met de riemen die we hebben (gekregen) en dat subpopulaties uit onderzoeken worden gehaald die 'het best vergelijkbaar' zijn. Deels zijn de gemaakte keuzes arbitrair, maar in dit geval verdedigbaar en goed onderbouwd. Daarmee wordt onbetrouwbaarheid ingebouwd, wat in het rapport ook wordt beschreven.

Een ander WAR-lid is het eens met de eindconclusie dat erenumab ten opzichte van topiramaat een gelijke farmacotherapeutische waarde heeft t.a.v. migraine profylaxe. En dat er tussen beide geneesmiddelen geen verschil in gunstige en ongunstige effecten is. Het WAR-lid vat samen dat erenumab gezien de gelijke waarde maar aanzienlijke meerkosten op dit moment dus niet in aanmerking komt voor opname in GVS. Het WAR-lid meent dat om bij episodische en chronische migraine uit te gaan van een vergelijking van erenumab 70 mg vs. topiramaat 100 mg een versimpeling is van de klinische complexiteit waarbij –zeker in het geval van topiramaat- gezocht wordt naar de optimale geïndividualiseerde dosering, die kan uiteenlopen van 25 mg tot maximaal 200 mg. Dat hierbij het gemiddelde van 100 mg wordt genomen als het rekenkundig gemiddelde is begrijpelijk en pragmatisch om de vergelijking tussen groepen niet (nog) moeilijker maken. Het WAR-lid vraagt bij hoeveel % van de behandelde patiënten in de diverse studies met topiramaat de "eind"-dosering 100 mg was. Toegelicht wordt dat voor de indirecte vergelijking alleen gebruik is gemaakt van studies met 100 mg als einddosering en dat ook in de NMA van ICER een onderscheid wordt gemaakt in studie-uitkomsten met verschillende einddoseringen. Het WAR-lid kan zich vinden in de bij chronische migraine gemaakte vergelijking, en meent dat hier voldoende moeite is gedaan om deelpopulaties te isoleren voor een eerlijke vergelijking om "optimaal" tegemoet te komen aan de onderzoeksvraag die in de PICO wordt gesteld. Het WAR-lid is het eens met de stelling dat de NMA van ICER 2018 de meest geschikte referentie is. Het WAR-lid merkt op dat het verrichten van dergelijke indirecte vergelijkingen op basis van twee

directe vergelijkingen vs. placebo, een lage mate van betrouwbaarheid heeft. Het WAR-lid geeft aan dat op voorhand directe vergelijking tussen erenumab en topiramaat de absolute voorkeur verdient. Daarvan uitgaande is het WAR-lid akkoord met de gevolgde systematiek, waarin eerst de originele studies van resp. erenumab en topiramaat t.o.v. placebo op waarde worden ge-GRADE. Toegelicht wordt waarom niet is vergeleken met botulinetoxine bij chronische migraine, omdat dit in de Nederlandse richtlijn een derdelijns middel is na topiramaat en valproïnezuur. Voor de PICO en in het Wetenschappelijk Advies is topiramaat gekozen als vergelijkende behandeling, mede op grond van advies ingewonnen bij de NVN.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021006796

Een ander WAR-lid meent dat het niveau van bewijs moeizaam is en dat voor een gelijke waarde de beoordelaar te goedertrouw te veel meegaat met de redenering van de fabrikant. Het gaat hier immers niet om een zeldzaam ziektebeeld.

Het WAR-lid heeft grote zorg dat op deze manier middelen als erenumab met een zwakke onderbouwing makkelijk de markt in stromen. Een ander WAR-lid wijst erop dat het gebruikelijk is dat bij gebrek aan een directe vergelijking een indirecte vergelijking wordt gemaakt. Een ander WAR-lid geeft aan dat bij een gelijke waarde erenumab op grond van de aanzienlijke meerkosten niet in het GVS zal worden opgenomen. Besloten wordt dat duidelijker in het rapport naar voren moet komen dat hier een direct vergelijkende studie op zijn plaats is. Een WAR-lid wijst op het placebo-effect dat bij een (erenumab) injectie anders is dan bij een tablet. Besloten wordt om dit aspect van het placebo-effect in het rapport toe te voegen bij de discussie, de GRADE tabel en in de conclusie.

BIA rapport

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

Discussie

Een WAR-lid geeft aan dat hij het eens is met het feit dat er geen onderscheid wordt gemaakt tussen episodische en chronische migraine. Ook gaat hij akkoord met de keuze om geen berekening te maken van substitutie. Het WAR-lid vraagt de opsteller van het BIA rapport om nog eens te kijken naar de berekening van het aantal patiënten. Het gaat dan om de leeftijd van de patiënten, en de aannames omtrent de incidentie/prevalentie. Tot slot vraagt het WAR-lid zich af of er niet vaker gebruik gemaakt kan worden van dezelfde bron als het gaat om de berekening van het aantal patiënten. De huidige aanpak zou tot een vertekend beeld kunnen leiden omdat verschillende bronnen worden gebruikt. Tot slot vraag het WAR-lid zich af of 'een behandeling overwegen' en een 'behandeling starten' wel hetzelfde betekenen en door elkaar heen kunnen worden gebruikt.

Conclusie

De WAR is het eens met de eindconclusie van de BIA. ZIN zal de BIA nog op enkele punten nakijken.

Conclusie

De WAR is het eens met de eindconclusie. ZIN zal enkele wijzigingen op

de besproken punten doorvoeren in het FT-rapport, zoals die over het placebo-effect en de onwenselijkheid van een indirecte vergelijking. De eindconclusie blijft therapeutische minderwaarde.

Zorginstituut Nederland
Onze referentie
2021006796

erenumab (Aimovig®), tweede bespreking

27 mei 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021006796

Farmacotherapie

Inleiding

De beoordelaar licht het dossier kort toe.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- In de reactie van partijen staat veel herhaling. Sommige opmerkingen zijn terecht en zijn inmiddels door ZIN aangepast. De discussie over de kwalificatie minder, gelijk en meerwaarde bevat een linguïstisch aspect. ZIN heeft het commentaar over interpretatie en rol van de richtlijnen correct verwerkt in het FT-rapport.
- Topiramaat wordt volgens partijen minder goed verdragen dan erenumab, maar in de WAR wordt dat betwijfeld. De methodiek van indirecte vergelijkingen is altijd kwetsbaar en niet robuust. Het is vreemd dat er geen directe vergelijkingsonderzoeken zijn. De kern is dat men nu worstelt met indirecte vergelijkingen doordat de fabrikant heeft verzuimd om goed onderzoek te doen. De kwaliteit van het bewijs is in alle gevallen niet robuust. Het is terecht dat ZIN de NMA volgt bij de beoordeling.
- De WAR moet de positie van het geneesmiddel bepalen en is daardoor gedwongen om tot een vergelijking te komen. De beroepsgroep vindt dat erenumab pas mag worden ingezet nadat twee andere profylactica faalden. De fabrikant wil dat alternatieve claims worden meegenomen in het FT-rapport. De WAR volgt de insteek zoals die in het reeds in het Wetenschappelijk Advies is vastgesteld na raadpleging van de beroepsgroep.
- Er zijn geen harde criteria ten aanzien van de klinische relevantiegrens voor het aantal migraineaanvallen per maand.
- De WAR zou in het FT ook een vergelijking met de 140 mg dosering opnemen.
- De wetenschappelijke onderbouwing is niet sterk. In de eerste ronde kwam de WAR tot de conclusie dat er sprake was van een gelijke waarde, maar in een principiële discussie is op formele gronden net zo goed te verdedigen dat het middel minderwaarde heeft.

Verder zijn er nog een aantal tekstuele suggesties:

- Pagina 4 van 12: de passage over ongenoegen en verwarring anders formuleren. De neurologen zijn van mening dat het ongenoegen en de verwarring bij de WAR liggen.
- Pagina 5 van 12, bij minderwaarde: hier kan worden uitgelegd dat het oordeel van een gelijke waarde al naar boven toe is afgerond.
- Op pagina 7 van 12 staat onder b dat er een overlap is in het betrouwbaarheidsinterval en het verschil tussen erenumab en topiramaat niet statistisch significant is. Datmoet anders geformuleerd. Een referent zal een andere tekst aanleveren.
- Pagina 42 van 75 onder 1B: erenumab 70 mg moet topiramaat zijn.
- Op pagina 55 van 75, regel 8, mag topiramaat in de tekst tussen haakjes vervallen omdat het geen betablokker is. Bij het nieuwe

advies op die pagina zou de tekst moeten worden aangepast naar: In een indirecte vergelijking, die bemoeilijkt werd door onderlinge verschillen tussen de studies, kon geen verschil worden aangetoond.

- Op pagina 55 van 75, regel 22: het is niet juist om hier te spreken over geen verschil. De uitkomsten van de NMA wijzen immers op minder bijwerkingen, maar er blijft statistische onzekerheid bestaan.
- Op pagina 16 van 22 werken de neurologen met de maat LHH als NNH/NNT. Dat gaat voorbij aan de indirecte vergelijkingen en is buiten de discussie die nu wordt gevoerd.

Conclusie

Met inachtneming van voorgaande opmerkingen, vindt de WAR dat ZIN het commentaar van partijen goed heeft verwerkt in de rapporten en de brieven goed heeft beantwoord.

Budget Impactanalyse

Inleiding

De beoordelaar licht het dossier kort toe.

Discussie

Vanuit de WAR wordt opgemerkt dat men nog in overweging zou kunnen nemen om de BIA te corrigeren naar de populatie van 18 jaar en ouder, in plaats van de grove benadering waarbij de hele bevolking wordt meegenomen. ZIN geeft aan dat het onduidelijk is hoe de diverse aannames rond bijvoorbeeld de eerdere behandelingen doorwerken op dit punt: zijn deze boven en onder de 18 wel hetzelfde? ZIN blijft gezien deze onzekerheid bij de aanpak om alleen een opmerking te maken in de BIA.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de aangepaste BIA.