



# WAR CG notulen tezacaftor + ivacaftor (Symkevi® en Kalydeco®)

## **tezacaftor + ivacaftor (Symkevi® en Kalydeco®), eerste bespreking**

*Datum: 20 april 2020*

### FT-rapport

WAR leden zijn het eens met de keuze om ivacaftor monotherapie niet mee te nemen als vergelijkende behandeling in het FT rapport. WAR-leden kunnen zich vinden in de rapportage over de uitkomsten in de GRADE tabellen. De meeste WAR leden zijn het eens met het niet afwaarderen op indirect bewijs vanwege de resultaten uit de 110/EXTEND studie, een open-label ongecontroleerde studie. Een WAR lid geeft aan hier moeite mee te hebben vanwege de tegenstrijdigheid met de uitkomsten uit de FE-analyse met name op de lange termijn. Een WAR lid geeft aan dat dit niet betekent dat de onzekerheid weg is, maar dat hij volgens de GRADE systematiek alleen minder impact heeft op de sterkte van het bewijs en dit anders is dan in een FE rapport, waar scenario en sensitiviteitsanalyses kunnen worden gebruikt om de impact te laten zien, en vervolgens op basis van impact wordt besloten. Het Zorginstituut licht toe dat bij de beoordeling van de effectiviteit in het FT rapport de EMA richtlijnen zijn aangehouden en dat in deze richtlijnen een studieduur van 6 maanden voldoende was om effectiviteit aan te tonen. Om het FT rapport en het FE rapport meer te laten aansluiten zal het Zorginstituut duidelijker in de conclusies vermelden dat er een therapeutische meerwaarde is voor het termijn van 96 weken en dat na deze periode de effectiviteit van tezacaftor/ivacaftor onzeker is. Daarnaast zal het Zorginstituut bij de beroepsgroep stopcriteria navragen om doelmatig gebruik van tezacaftor/ivacaftor te bevorderen. WAR leden geven aan akkoord te zijn met deze wijziging. Deze wijzigingen zullen tevens in het FK advies worden verwerkt.

Een WAR lid merkt op dat er weinig informatie is over de benodigde onderhoudsdosering om de longfunctie op niveau te houden omdat lange termijn placebogecontroleerde data ontbreekt en het hierdoor onbekend is in welke mate de intensiteit van de behandeling tijdens de verlengde duur had moeten liggen. Het Zorginstituut licht hierbij toe dat gedurende de 96 weken van de lange termijnstudie dezelfde dosering werd gehanteerd als in de oorspronkelijke studie en dat in de EPAR er geen aparte onderhoudsdosering wordt genoemd.

Een WAR lid merkt op dat de Nederlandse richtlijn voor cystische fibrose 13 jaar oud is en kan zich niet voorstellen dat er geen nieuwe richtlijn is nadat er veel ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van nieuwe geneesmiddelen. Het Zorginstituut geeft aan dat er op dit moment geen andere Nederlandse gepubliceerde richtlijn beschikbaar is en zal dit gaan navragen bij de beroepsgroep.

Een WAR lid merkt op de lange termijn resultaten van tezacaftor/ivacaftor niet goed te kunnen begrijpen en dan met name het feit dat de resultaten van de PBO-TEZ/IVA arm en de IVA-TEZ/IVA arm op het absoluut verschil in ppFEV1 onder de TEZ/IVA-TEZ/IVA arm blijven hangen. Dat je zou verwachten dat deze drie armen aan het einde van de studie eenzelfde effect zouden moeten bereiken. Het Zorginstituut merkt op dat er inderdaad in deze studie geen verklaring wordt gegeven voor de verschillen, maar dat de klinische relevantiegrens voor alle

behandelarmen wordt bereikt en dat dit enkel wordt gezien voor het absoluut verschil in ppFEV1 en niet voor de overige resultaten. Een WAR lid geeft aan op dit punt graag aanvullende informatie van de fabrikant te vragen zeker omdat het gaat om ongepubliceerde gegevens. En dat deze aanvullende informatie de absolute waarden van de ppFEV1 voor alle drie de studiearmen over de 96 + 8 weken van de gecombineerde studies moet bevatten.

WAR leden geven daarnaast nog enkele suggesties voor tekstuele aanpassingen die het Zorginstituut gaat verwerken in het rapport.

Conclusie: de WAR kan zich vinden in de voorlopige eindconclusie voor een therapeutische meerwaarde in het FT-rapport.

#### BIA rapport

Een WAR lid vraagt of het te verwachten is dat het geneesmiddel off-label gaat worden toegepast bij patiënten onder de 12 jaar. Het Zorginstituut merkt hierbij op dat er momenteel klinisch onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten tussen de 6-11 jaar, en dat er om die reden een scenario is meegenomen waarbij het off-label gebruik bij patiënten onder de 12 jaar wordt toegepast. Er wordt bij de beroepsgroep navraag gedaan over het off-label gebruik bij patiënten onder de 12 jaar.

Daarnaast merkt een WAR lid op dat er in de BIA wordt uitgegaan van 100% therapietrouw, terwijl in het FE-rapport wordt gerekend met 88% therapietrouw na 8 weken behandeling. Het WAR lid merkt hierbij op dat een lagere therapietrouw in de praktijk niet hoeft te leiden tot een lagere afname in medicijnen. De WAR leden gaan akkoord met het voorstel van het Zorginstituut om een extra scenario in de budgetimpactanalyse mee te nemen waarbij er rekening wordt gehouden met 88% therapietrouw.

Conclusie: de WAR kan zich vinden in de aannames, berekeningen en eindconclusie van de BIA.

#### FE rapport

Het Zorginstituut vraagt aan de commissie in hoeverre de aanname rondom de incrementele utiliteit van de interventie (van 0,05) gegrond is en of deze niet op 0,00 gezet dient te worden in de base-case analyse. WAR leden merken op dat tijdens gebruik verbeteringen werden geconstateerd op andere symptomen dan alleen wat in het model is meegenomen, waarbij een incrementele utiliteit van 0,05 enigszins te beargumenteren is. Een WAR lid geeft daarnaast aan het argument dat "coping" een reden is om gemeten kwaliteit van leven scores niet mee te nemen in de FE-analyse niet goed te begrijpen. De WAR leden gaan akkoord met het voorstel van het Zorginstituut om de registratiehouder om een scenario te vragen waarbij kwaliteit van leven data uit de 108/EXPAND en 110/EXTEND studie wordt meegenomen.

De WAR leden kunnen zich vinden in het voorstel van het Zorginstituut om de fabrikant te vragen om een extra scenario waarbij de jaarlijkse afname in ppFEV1 voor de interventie 47,1% minder is ten opzichte van de standaardbehandeling. Daarnaast kan de WAR zich ook vinden in het voorstel van het Zorginstituut om de registratiehouder te vragen om in scenario analyses rekening te houden met een afzwakkend behandel-effect van de interventie op jaarlijkse afname in ppFEV1.

Een WAR-lid merkt daarbij op dat de grote winst in levensjaren en daarmee in QALYs voor het overgrote deel komt vanwege de winst na de trial periode (van 8 weken), dankzij het blijvende verschil in afname van longfunctie. Omdat je dat wel enigszins in de 110/EXTEND studie ziet is daar over een periode van 104 weken evidentie voor, maar daarna is het onduidelijk. Het lid doet het voorstel om een scenario te vragen waarin de armen bijvoorbeeld na 104 weken niet meer verder uit elkaar gaan, maar parallel blijven lopen, doordat vanaf daar ook de behandelarm dezelfde afname krijgt. Het Zorginstituut geeft aan dit scenario aan de registratiehouder te vragen. Daarnaast merkt het WAR lid op dat de grote onzekerheid over de lange termijn effecten van de interventie op ppFEV1 beter moeten blijken in de PSA en DSA.

Een WAR-lid merkt daarnaast op dat de populatie gebruikt in de FE-analyse niet representatief is en een te lage levensverwachting heeft met alleen de standaardbehandeling in vergelijking met de Nederlandse populatie. Het lid doet het voorstel de registratiehouder te vragen om een cohort met Nederlandse kenmerken (op basis van het Nederlandse cystische fibrose register). Het Zorginstituut licht toe dat zij de registratiehouder in een eerder stadium verzocht heeft een cohort mee te nemen met Nederlandse kenmerken. Hierop gaf de registratiehouder aan dat het niet mogelijk was om alle (overlevings)data uit het register te verkrijgen, en heeft om die reden een scenario waarbij alleen patiënten met een ppFEV1 op baseline >70% geïnccludeerd in de FE-analyse. Het Zorginstituut geeft aan dit nogmaals aan te kaarten bij de registratiehouder en deze vraag voor te leggen aan de belanghebbende partijen.

Het WAR-lid merkt daarnaast op dat de sterftecurves die gebruikt worden in de FE-analyse mogelijk de situatie in de Nederlandse populatie niet goed weergeven. Het WAR lid geeft aan dat door het meenemen van oude cohorten (1985-2004) de sterftecurves in het FE-model duidelijk beïnvloed worden door de slechte prognose in het verleden. Zeker als de huidige indicatie een eigenlijke betere prognose heeft dan de indicatie waarop de sterftecurves gebaseerd zijn moet hier een goede scenario analyse op uitgevoerd worden. Het WAR-lid zou graag een scenario willen zien waarbij een sterfte curve wordt gefit op basis van het meest recente geboortecohort (1995-2004). Daarnaast benoemt het lid dat de onzekerheid rondom distributieparameters inzichtelijk moet zijn en meegenomen dient te worden in de PSA en scenario analyses.

Een WAR lid vraagt zich af of de aanname in het model dat de mate van pancreasinsufficiëntie gedurende de looptijd van het model niet verandert wel aannemelijk is. Het Zorginstituut geeft aan dit na te vragen aan de registratiehouder. Daarnaast benoemt een WAR lid dat onderbouwing omtrent parameterwaardes in de PSA mist.

Verder worden nog enkele tekstuele suggesties door WAR leden gedaan.

Conclusie: de WAR is het eens met de conclusies van het FE-rapport en de aanvullende analyses die gevraagd worden.

## **tezacaftor + ivacaftor (Symkevi® en Kalydeco®), tweede bespreking**

*Datum: 22 juni 2020*

### FT-rapport

De beoordelaar vat het rapport samen. Tezacaftor/ivacaftor wordt op dit moment al vergoed voor een andere patiëntengroep. Tijdens de eerste schriftelijke bespreking van dit rapport is geconcludeerd dat tezacaftor/ivacaftor een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, maar dat er een onzekerheid is van de effectiviteit en veiligheid bij een behandelduur langer dan 104 weken. Geadviseerd wordt na 104 weken regelmatig te evalueren aan de hand van de betreffende criteria. De beroepsverenigingen en de registratiehouder zijn het niet eens met deze onzekerheid. Op dit moment wordt gewerkt aan een nieuwe kwaliteitsstandaard en nieuwe start- en stopcriteria voor de behandeling met CFTR-modulatoren. Het Zorginstituut heeft de onzekerheid over effectiviteit en veiligheid na 104 weken gewijzigd in het ontbreken van gegevens daarover.

Is de commissie het eens met deze aanpassing, opgestelde antwoordbrieven en de aangepaste eindconclusie?

### *Bevindingen van de referenten*

De referenten zijn het eens met de aanpassing, omdat die recht doet aan de situatie van gebrek aan bewijs. De antwoordbrieven en het FT-rapport zijn helder en duidelijk verwoord. Het FK-advies is op dit moment nog niet beschikbaar, dus het noemen van de criteria is prematuur. Geadviseerd wordt meer algemene bewoordingen te kiezen.

### *Discussie*

In de voorlegger staat duidelijk omschreven dat het advies van het Zorginstituut betrekking heeft op de periode na 104 weken behandeling. In de antwoordbrieven is het niet altijd duidelijk dat het deze periode betreft (pagina 7/45).

### BIA en FE-rapport

De beoordelaar licht het rapport kort toe. Er wordt geconcludeerd dat uitbreiding van de nadere voorwaarden gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 21,3 miljoen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het risico op (off-label) toepassing van tezacaftor/ivacaftor bij patiënten onder de 12 jaar niet onwaarschijnlijk is. Daardoor kan de totale budgetimpact oplopen tot € 24,9 of € 28,3 miljoen, afhankelijk van aannames rondom therapietrouw. Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse na de aanpassingen van de registratiehouder van voldoende kwaliteit is. De ICER steeg van € 375.324 naar € 376.070 per QALY. De prijs zal met 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde van € 80.000/QALY te vallen. De beroepsgroepen en patiëntenorganisatie hebben kritiek op het gebruik van de Amerikaanse ziekteprogressiestudie en Ierse overlevingsdata. Het Zorginstituut heeft een extra scenario uitgevoerd en toegevoegd aan het FE-rapport.

Aan de commissie wordt gevraagd of zij het eens is met de aannames, de argumentatie en het extra scenario.

#### *Bevindingen van de referenten*

- De referenten geven aan dat ondanks de aanpassingen van de fabrikant het nog steeds duidelijk is dat het middel niet kosteneffectief blijft. Twee beroepsgroepen vinden de Amerikaanse ziekteprogressiestudie en de Ierse overlevingsdata niet representatief, maar in de kosteneffectiviteitsanalyse worden deze gegevens tóch gebruikt. Het argument dat de parameters in de gevoeligheidsanalyse zijn meegenomen, is niet steekhoudend, onder meer omdat het plus of min 20%-analyses zijn. In de Amerikaanse ziekteprogressiestudie moet er al informatie zijn om met een betrouwbaarheidsinterval te kunnen variëren. Als de commissie dit goed vindt, zet ze een standaard die ze niet wil zetten.
- Het is ontluisterend om te zien hoeveel voordeel de fabrikant had van de aanname dat er na 104 weken behandeling een blijvend effect is. De argumentatie waarom de effectiviteit na 104 weken onzeker is, is goed onderbouwd door het Zorginstituut.
- De referenten kunnen zich deels vinden in aanpassingen FE-rapport, maar de redeneringen van de fabrikant moeten niet worden overgenomen als ze niet kloppen, bijvoorbeeld dat er bij de utiliteiten gemeten in de klinische studie sprake is van een coping-effect. Het is de vraag of men in de huidige populatie eenzelfde predictiemodel zou vinden als in de populatie waarop de Amerikaanse ziekteprogressiestudie gebaseerd is. Het toepassen van een predictiemodel dat geschat is op een andere populatie brengt onzekerheid met zich mee die eerder te vangen is met een uitgebreide scenarioanalyse dan met plus of min 20% gevoeligheidsanalyses. Ook de redenering van de fabrikant over de beperkte impact van de Ierse overlevingsdata klopt niet helemaal.
- Het extra scenario dat door het Zorginstituut is uitgevoerd is voorzichtig, maar geeft inzicht.
- Het afvlakken van de wolk van de PSA-iteraties heeft te maken met de grote hoeveelheid parameters in de sensitiviteitsanalyse die alleen gevarieerd zijn met plus of min 20%. Voor kostenparameters is dat een redelijk kleine afwijking. Als dit op alle losse kosten wordt toegepast, gebeurt er niet zo veel. De medicatiekosten zijn dan allesbepalend. Alles wat er dan nog af kan, zijn kostenbesparingen doordat men minder vaak in duurdere complicatiestadia komt – een onzekerheid in effectparameters, niet in kosten.
- De afvlakking van de PSA hangt ook samen met de overleving. Met meer korte-overlevingsvertegenwoordigers is er minder QALY-contrast. Het hangt er dus vanaf welke patiënten er getrokken worden. Wellicht is er nog informatie te halen uit de relatie binnen de groepen tussen de kosten die mensen maken en de QALY's die ze genereren.
- In de antwoordbrieven, vooral in die aan de fabrikant, mag duidelijk worden aangegeven dat het Zorginstituut het niet eens is met sommige redeneringen. Ook is in de brief aan de fabrikant op pagina 165, tweede alinea, een zin niet afgemaakt: hier ontbreekt 'geweigerd' of 'ervan afgezien'.

- Ook de eindconclusie mag duidelijker. De ICER is ongunstig en de methodologische kwaliteit is onvoldoende. De voorzitter vindt dat de commissie niet moet proberen om een concreet antwoord te formuleren op een vraag waarvoor de data er nog niet zijn. Een van de referenten vindt dat de beslissingscontext erbij betrokken moet worden. Omdat de ICER zo ver van de norm zit, zullen de methodologische problemen niet zoveel impact hebben.

#### *Discussie*

Opgemerkt wordt dat in de PSA-wolk redelijk wat effectiviteitsparameters zijn met een lognormale verdeling. Deze zijn scheef en kunnen ook scheefheid in de wolk creëren. Dit kan worden uitgetest door de verdelingen normaal te maken.

Omdat de sensitiviteitsanalyses niet volgens de regels zijn uitgevoerd, kunnen de DSA tornado's en de PSA-wolk niet goed worden geïnterpreteerd. Dat maakt dit rapport ongeschikt om prioriteiten voor onderzoek te identificeren, of als legitimering van wat wel en niet impactvol was. Het is verstandig om in het rapport zelf aan te geven dat de schattingen niet echt betrouwbaar zijn.