



WAR CG notulen venetoclax (Venclyxto®)

venetoclax (Venclyxto®), eerste bespreking

24 augustus 2020

FT-rapport

Venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie. De fabrikant vraagt vergoeding aan voor een smallere populatie omdat dit beter aansluit bij de populaties die zijn onderzocht in de registratiestudie. Op basis van de Nederlandse behandelrichtlijn komt men uit op twee vergelijkende behandelingen, namelijk therapie met chloorambucil-obinutuzumab en ibrutinib. In een gerandomiseerde fase 3 studie is venetoclax-obinutuzumab direct vergeleken met chloorambucil-obinutuzumab. Voor de vergelijkingen met ibrutinib zijn indirecte vergelijkingen gemaakt.

De beoordelaar licht een van de vragen aan de WAR over de vergelijkingen nader toe. Het betreft de vergelijking van venetoclax-obinutuzumab met chloorambucil-obinutuzumab bij niet-fitte patiënten met gemuteerde IGHV-status zonder del(17p) of TP53-mutatie. Op basis van gepubliceerde progressievrije overlevingsresultaten uit het artikel van Fischer et al. (2019) concludeert het Zorginstituut een gelijke waarde. Het Zorginstituut dient te bepalen of de resultaten uit het bijgevoegde clinical study report (niet gepubliceerd en niet-peer reviewed) die meerwaarde voor venetoclaxobinutuzumab ten opzichte van chloorambucil-obinutuzumab suggereren meegewogen dienen te worden in het rapport. Deze gegevens worden in het rapport genoemd en de beoordelaar blijft bij de conclusie gelijke waarde. De vraag is of dit terecht is.

Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen

- De conclusies over de gelijke waarde en de meerwaarde ten opzichte van chloorambucil-obinutuzumab worden terecht genoemd op basis van de curves. Het bijgevoegde clinical study report is niet gepubliceerd en niet-peer reviewed en de referenten geven in overweging dit niet als bewijsvoering op te nemen.
- De WAR stemt in met het niet downgraden voor geprespecificeerde subgroepen in de gradebeoordeling.
- De vergelijking tussen chloorambucil-obinutuzumab en ibrutinib wordt vaak genoemd. De WAR is het eens met de conclusie dat venetoclax-obinutuzumab beter is dan chloorambucil-obinutuzumab voor de groep niet-fitte patiënten met *ongemuteerde* IGHV-status, zonder 17p-deletie of TP53-mutatie. Eerder is al geconcludeerd dat ibrutinib bij deze patiënten beter is dan chloorambucil-obinutuzumab. Op basis hiervan is de WAR het eens met de conclusie gelijke waarde, ondanks de zeer lage kwaliteit van bewijs.
- Voor de groep met 17p-deletie of TP53-mutatie is men uitsluitend aangewezen op het indirecte bewijs van zeer lage kwaliteit. Niet duidelijk is of ibrutinib hier beter is dan eventuele comparators. Voor deze subgroep is er een bezwaar mee te gaan in de conclusie van gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib. Het betreft een kleine groep in de studie, waardoor de bewijskracht minimaal is. De WAR concludeert dat er sprake is van een minderwaarde op basis van onvoldoende bewijs.

- Het onderzoek ontwikkelt zich van subgroep naar subgroep, de overblijvende populaties in de studies worden klein. In de toekomst worden daarop geen andere studieresultaten verwacht.
- Voor de groep met een 17p-deletie of TP53-mutatie is geen netwerkonderzoek mogelijk, de patiëntengroep heeft een behandeloptie.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020050893

Discussie

- De beoordelaar past het rapport aan omdat er onvoldoende bewijs is om een uitspraak te kunnen doen over de relatieve effectiviteit tussen venetoclax-obinutuzumab en ibrutinib bij patiënten met eerder onbehandelde CLL en een 17p-deletie of TP53-mutatie. Daarmee voldoet het middel voor deze subindicatie vooralsnog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- Ibrutinib zit nog in de sluis, de kosten van de middelen verschillen niet veel maar ibrutinib wordt veel langer gegeven hetgeen op basis van de huidige informatie leidt tot een groot prijsverschil. Op basis van de evidence zou het ene middel beter kunnen blijken dan het andere, een lastige situatie voor dit moment in relatie tot het bieden van toegang. Het Zorginstituut kan in de conclusie aangeven welke evidence ontbreekt.
- Ibrutinib is zonder evaluatie door het Zorginstituut toegelaten tot het basispakket voor de patiënten met een 17p-deletie of TP-53 mutatie. Ibrutinib is waarschijnlijk veel duurder dan venetoclax-obinutuzumab zonder dat bekend is of het beter of slechter is. Gepleit wordt voor bespreking tegelijkertijd van meerdere middelen voor dit ziektebeeld.
- De vraag dient zich aan welke informatie de commissie wenst die op dit moment niet is aangeboden in het dossier. Wat doet ibrutinib ten opzichte van een comparator in de gemuteerde patiëntengroep? De vraag kan worden voorgelegd aan de fabrikant. Niet duidelijk is of het via een NMA beter wordt of dat een uitspraak kan worden gedaan op basis van de gegevens die er nu zijn.

Conclusie: Voor niet-fitte patiënten met eerder onbehandelde CLL en (on)gemuteerde IGHV-status, zonder 17p-deletie of TP53-mutatie voldoet venetoclax-obinutuzumab aan de stand van de wetenschap en praktijk. Venetoclax-obinutuzumab voldoet voor patiënten met eerder onbehandelde CLL en 17p-deletie of TP53-mutatie vooralsnog *niet* aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor deze patiëntengroep is een alternatieve behandeling beschikbaar.

De beoordelaar past het rapport aan en stuurt het uit.

BIA en FE-rapport

De beoordelaar belicht dat voor de BIA een berekening is gemaakt van drie verschillende patiëntgroepen. Naar aanleiding van de discussie van zojuist wordt intern besproken of er een groep wordt weggelaten. In totaal gaat het om 259 patiënten die in het derde jaar onder behandeling zouden zijn. De behandelkosten komen daarmee op € 11 miljoen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie zijn de meerkosten

€ 4,5 miljoen in het derde jaar. Omdat er alleen een meerwaarde is vastgesteld voor de groep patiënten met ongemuteerd IGHV heeft het Zorginstituut alleen voor deze groep de kosteneffectiviteit bekeken. De behandeling met venetoclax-obinutuzumab blijkt minder duur dan de standaardbehandeling en levert meer op. De gemiddelde behandelduur met venetoclax-obinutuzumab is 11 maanden, na 2-3 jaar is nog steeds 80% progressievrij.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020050893

Bevindingen van de referenten

- Wenselijk is dat er een gelijkenis is met het eerdere besproken model voor ibrutinib. Onbevredigend is dat beide geneesmiddelen nu niet vergeleken kunnen worden.
- Het opknippen van populaties voor een vergoedingsaanvraag belemmert in sommige gevallen het halen van een drempelwaarde voor een FE beoordeling.
- De BIA gaat uit van een behandelduur van 5-6 maanden voor chloorambucil-obinutuzumab; in het FE-rapport gaat het daarentegen om 10,8 maanden. Dit vraagt meer consistentie.
- Na progressie krijgen mensen langdurig kostbare ibrutinib, dit is een belangrijke factor in het model. Men vraagt zich af of dit wel realistisch is, eventueel navragen bij beroepsgroep.
- Opvallend is de lage postprogressie-kwaliteit van leven, lager dan bij ibrutinib en op dergelijke punten ontbreken scenario-analyses.
- Het grote verschil in kosten van de tweedelijnsbehandeling wordt mede veroorzaakt door de keuze van de modelstructuur. Hiermee wordt het eigen middel bevoordeeld. Dit komt onder andere ook door het aanhouden van gelijke overleving tussen beide behandelarmen. Reden om hierover uitgebreide gevoeligheidsanalyses te vragen.
- Aan de klinische groep kan de vraag worden gesteld naar de reële duur van het postprogressiestadium bij de aandoening, de huidige aanpak (één maand postprogressie) is niet plausibel.
- De extrapolatie van de PFS-curve is een aandachtspunt. Een ander punt betreft de utiliteiten, zorgt een aanpassing van de utiliteiten voor het wegnemen van de dominante positie van venetoclax? Vraag naar extremere keuzes en de invloed hiervan op de conclusies.

Discussie

- De vraag wordt gesteld of we de fabrikant kunnen vragen om een ander model in te dienen. Opgemerkt wordt dat het een geaccepteerde modelstructuur betreft en dit dus erg lastig is. Het andere type model kan echter wel invloed hebben op de uitkomsten, het gaat hierbij specifiek om een state-transition model ten opzichte van een partitioned survival model.
- Geadviseerd wordt om aanvullende scenario's voor de overall survival te vragen.
- Utiliteiten: vraag of deze ook postprogressie zijn gemeten. De utiliteiten die zijn geschat op basis van de eigen data lijken passend.
- Aanvullend zullen scenario analyses worden gevraagd

De voorzitter meldt dat in een klein gremium buiten de commissie wordt gesproken over een themabijeenkomst rond de armoede aan data. De expertise van de WAR-leden wordt graag benut in algemenere zin voor het bespreken van discussies die zich aandienen los van dossiers.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020050893

venetoclax (Venclyxto®), tweede bespreking

21 september 2020

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020050893

FT-rapport

Venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor een smallere populatie omdat dit beter aansluit bij de populaties die zijn onderzocht in de registratiestudie. Het gaat om drie subpopulaties. Tijdens de vorige WAR-bespreking concentreerde de discussie zich vooral op patiënten met een 17p-deletie of een TP53-mutatie. De WAR besloot om voor deze subgroep te adviseren dat venetoclax-obinutuzumab vooralsnog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk vanwege onvoldoende bewijs. Dit is aangepast voordat het rapport werd uitgestuurd naar partijen. Tussen de afronding van het concept FT-rapport en de consultatie van partijen is een publicatie verschenen met langere termijngegevens die inmiddels zijn verwerkt in het rapport.

Het Zorginstituut heeft inmiddels van verschillende partijen reacties op het conceptrapport ontvangen. De zorgverzekeraars zijn het eens met de eindconclusies. Dit geldt ook voor de beroepsgroep, deze erkent dat meer onderzoek nodig is om de werkelijke waarde van venetoclax-obinutuzumab te kunnen bepalen ten opzichte van obinutuzumab bij patiënten met een 17p-deletie of TP53-mutatie. Zij zijn het echter niet eens met de consequentie dat venetoclax-obinutuzumab daardoor niet in het basispakket terechtkomt. De registratiehouder en patiëntenvereniging wijzen het Zorginstituut op de zeer recent gepubliceerde lange termijn resultaten. Op basis hiervan concludeert het Zorginstituut nu dat venetoclax-obinutuzumab bij niet-fitte patiënten met niet eerder behandelde CLL met gemuteerd IGHV, zonder 17p-deletie of TP53-mutatie venetoclax-obinutuzumab *mogelijk* leidt tot een grotere progressievrije overleving dan chloorambucil-obinutuzumab (in plaats van een gelijke progressievrije overleving).

De registratiehouder en patiëntenvereniging zijn het oneens met de eindconclusie dat venetoclax-obinutuzumab bij patiënten met een del(17p) of TP53-mutatie vanwege onvoldoende bewijs vooralsnog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarvoor dragen zij verschillende argumenten aan. Bij het verwerken van het commentaar is vastgehouden aan het advies van de WAR dat er onvoldoende bewijs is om tot een uitspraak te komen over de relatieve effectiviteit van venetoclax-obinutuzumab ten opzichte van ibrutinib.

Bevindingen van de referenten op de onderzoeksvragen

- De verwachting is dat de groep met een del(17p) of TP53-mutatie het meest is gebaat bij dit type behandeling als ook met ibrutinib. Men is aangewezen op indirect bewijs.
- De kleine patiëntaantallen mogen nog meer worden benadrukt in het rapport.
- De directe vergelijking met een 12-maanden behandeling venetoclax-obinutuzumab en een continubehandeling met ibrutinib

ontbreekt: krijgen we het bewijs voor deze populatie? Dit jaar start een CLL17 studie voor een vergelijking van deze schema's.

- Eens met de conclusie dat het vanwege onvoldoende bewijs helaas voor patiënten met een 17p-deletie of TP53-mutatie vooralsnog niet kan worden gehonoreerd, voor de andere twee subgroepen wel.
- Een deel van de patiënten heeft bijwerkingen door ibrutinib en een switch naar venetoclax is dan gewenst. De beoordelaar doet navraag of dit valt onder verzekerde zorg. Dit blijkt het geval.
- De lat wordt hoog gelegd omdat er voor de groep een vergoede behandeling is, er is een alternatief en patiënten staan niet in de kou.
- Ten opzichte van de vorige vergadering is er geen nieuwe informatie aangereikt die reden is voor aanpassen van het WAR-standpunt.
- De referenten kunnen zich vinden in de conceptbrief als reactie op de partijen.

Discussie

- Duidelijk is dat de fabrikant een precedent meent te zien. De WAR geeft aan dat er geen sprake is van een precedent.

De beoordelaar past het rapport aan.

BIA en FE-rapport

De beoordelaar belicht dat het FE-rapport betrekking heeft op niet-fitte patiënten met niet eerder behandelde CLL zonder 17p-deletie of TP53-mutatie. De getallen in de BIA zijn tijdens de consultatiefase niet aangepast: in totaal gaat het om 194 patiënten die in het derde jaar na marktintroductie onder behandeling zouden zijn. De totale behandelkosten komen daarmee op €8,2 miljoen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie zijn de meerkosten €5,6 miljoen in het derde jaar.

De voornaamste aanpassing van het FE-rapport tijdens de consultatieronde betreft de toevoeging van een scenario analyse waarin de kosteneffectiviteit voor de subgroep met gemuteerde IGHV-status wordt onderzocht. Dit is gedaan omdat het FT-rapport nu ook voor deze groep een therapeutische meerwaarde vaststelt. De resultaten van deze analyse worden niet uitvoerig beschreven voor deze subgroep maar de aanpak is grotendeels hetzelfde. Het Zorginstituut plaatst wel kanttekeningen bij de modellering van de progressievrije overleving voor de subgroep met gemuteerde IGHV-status en vindt dat er aan deze scenario analyse geen conclusies kunnen worden verbonden.

De conclusie van het FE-rapport is dat de kosteneffectiviteitsanalyse van venetoclax-obinutuzumab bij de behandeling van niet eerder behandelde CLL voor de subgroep van niet-fitte patiënten en een ongemuteerde IGHV-status van voldoende methodologische kwaliteit is. Bij een referentiewaarde van € 50.000 per QALY is de behandeling met venetoclax-obinutuzumab kosteneffectief ten opzichte van de behandeling met chloorambucil-obinutuzumab. De behandeling met venetoclax-

obinutuzumab is dominant: de behandeling levert meer QALY's op tegen minder kosten. Voor de subgroep van niet-fitte patiënten en een gemuteerde IGHV-status concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van venetoclax-obinutuzumab bij de behandeling van niet eerder behandelde CLL van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020050893

Bevindingen van de referenten

- In de eerste bespreking kwamen de vreemde modelartefacten in het dossier aan de orde, daarvoor is een scenario bijgevoegd en de aanvankelijke kostendaling neemt hierin af. De dominantie van behandeling met venetoclax-obinutuzumab is een gevolg van het besparen van hoge kosten in de tweede lijn. Dit kan worden benadrukt in de brieven. De dominantie van behandeling met venetoclax-obinutuzumab blijft echter behouden.
- Moeite is er met de beoordeling van de scenario analyses rondom PFS- en OS-extrapolatie voor de subgroep met een gemuteerde IGHV-status, en een uitspraak te doen over de uitvoering. Aan de fabrikant kunnen vragen worden voorgelegd over uitgebreider rapporteren van keuzes omtrent extrapolaties met onderliggende informatie zoals statistische analyses van de PFS- en OS-extrapolatie voor deze scenario's.
- De analyse van de subgroep met een gemuteerde IGHV-status is van onvoldoende methodologische kwaliteit. Er kan worden gesteld dat de uitkomsten van de subgroep te onzeker zijn om te gebruiken voor besluitvorming. In dit geval was een ander model nodig voor extrapolatie van progressievrije overleving, zoals het niet meenemen van de IGHV-status als covariaat. De statische diagnostiek ontbreekt en hiervoor kan de fabrikant worden benaderd, het alternatief is geen uitspraken te doen over de kosteneffectiviteit van de subgroep met een gemuteerde IGHV-status.
- Er is een verschil in behandelduur tussen het FE-rapport en de BIA, geadviseerd wordt de redenen hiervoor te benoemen in de BIA.
- Voorgesteld wordt de beschrijving van de twee populaties consistent te maken in alle rapporten.
- Benoem de inconsistentie dat ibrutinib wel in het FT-rapport wordt vermeld maar niet in het FE-rapport. Een vergelijking met ibrutinib in het FE-rapport zal na verloop van tijd de relevante vergelijking worden.
- Vanwege de prijsonderhandelingen van tweedelijns behandelingen kan het dossier niet goed worden beoordeeld. Een overweging is de kosten in een scenario te verlagen.
- Kijkend naar de utiliteiten blijft de dominantie robuust.
- Inzake de validatie van het ibrutinib-model kunnen de verschillen niet helemaal worden verklaard en dat belemmert de vergelijking van de middelen in de dossiers.
- De referenten kunnen zich niet helemaal vinden in de eindconclusies.

Discussie

- De beoordelaar noemt dat de suggesties bruikbaar zijn en is het ermee eens dat het scenario onvoldoende is om hieraan conclusies te kunnen verbinden. Er zullen vragen aan de fabrikant worden voorgelegd. Het verschil in behandelduur zal worden benoemd in de BIA, de consistentie in de populatie zal worden aangepast.

Conclusie: de opmerkingen worden voorgelegd aan de fabrikant. De beoordelaar past het rapport aan.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020050893