



WAR CG notulen CGRP remmers erenumab, galcanezumab, fremanezumab (Aimovig®), Emgality®, AJOVY®)

CGRP remmers erenumab, galcanezumab, fremanezumab (Aimovig®, Emgality®, AJOVY®), eerste bespreking

22 februari 2021

FT-rapport

Het betreft een groepsaanvraag van drie fabrikanten van drie CGRP-remmers erenumab, fremanezumab, galcanezumab, waarbij de aanvragers ernaar streven om de drie middelen samen in één keer in een nieuw te vormen groep/cluster op bijlage 1A te plaatsen. ZIN heeft erenumab eerder beoordeeld voor een bredere groep van patiënten met episodische en chronische migraine. De uitkomst van deze beoordeling was een gelijke waarde met topiramaat. Vanwege de hoge meerkosten heeft ZIN de minister geadviseerd erenumab niet op te nemen in het GVS. ZIN heeft aangegeven vanwege de hoge ziektelast met de beroepsgroep in gesprek te gaan over de formulering van een subgroep waarvoor wel een meerwaarde zou kunnen worden vastgesteld. De Nederlandse Hoofdpijnvereniging (NHV) heeft hierover namens de beroepsgroep een voorstel uitgebracht.

Het FT-rapport en FE-rapport sluiten niet geheel aan, omdat voor het FT-deel wordt uitgegaan van gepubliceerde analyses. Er zijn zes RCT's gevonden met CGRP-remmers waarin zich subgroepen van migrainepatiënten met chronische migraine (CM) bevinden die deels voldoen aan de PICO: één onderzoek met erenumab, drie onderzoeken met fremanezumab en twee onderzoeken met galcanezumab. Geen van de zes studies is specifiek gericht op therapieresistente patiënten met chronische migraine, maar bevatten deels wel de beoogde doelgroep uit de vraagstelling.

Referenten

- Een referent is het eens met de concepteindconclusie en meent dat de gekozen aanpak op een adequate wijze is uitgevoerd.
- Geadviseerd wordt de gevolgde methodologie te laten checken door een onafhankelijke methodoloog of epidemioloog.
- De referenten zijn het eens met de keuzes bij de GRADE-waarderingen en met het advies een proef met het gebruik van een tweede CGRP-remmer uit te sluiten na falen van een eerste CGRP-remmer. De argumentatie dat het dure geneesmiddelen betreft wordt niet overgenomen. Dit is geen FT-argument.
- Eens met de gekozen aanpak onder deze omstandigheden met de kanttekening dat de geselecteerde subgroep niet dezelfde voorbehandeling heeft gekregen als waar het dossier op wordt geënt.
- Vraag 2a wordt bevestigend beantwoord, moeite met vraag 2b vanwege de heterogeniteit.

Discussie

- De beoordelaar merkt op dat is geprobeerd te ondervangen dat een subgroep niet dezelfde voorbehandeling heeft gehad. In de beoordeelde onderzoeken is echter niet in alle gevallen sprake van effect van de CGRP-remmer. De beschrijvingen zijn bovendien niet volledig. Het afwaarderen van de heterogeniteit is een mogelijkheid, vanwege de interne instructie van ZIN is dit voornamelijk niet gedaan.
- De pooling van drie verschillende geneesmiddelen is opvallend in het dossier. Het zou opmerkelijk zijn wanneer deze in de verschillende onderzoeken een homogeen effect laten zien, alleen het werkingsmechanisme is overeenkomstig. In andere dossiers met vertegenwoordigingen uit dezelfde groep is verschillende effectiviteit zichtbaar. Door de keuze voor deze strategie nemen de fabrikanten het risico heterogeniteit in het dossier in te bouwen. Het is dan niet vreemd om voor heterogeniteit af te waarderen.
- Het Zorginstituut geeft aan de fabrikanten zelf te hebben gevraagd een gezamenlijk dossier in te dienen.
- Bedenk bij een volgende blokaanvraag een procedure waarin de data van fabrikanten op patiëntniveau worden gebundeld.
- Voorgesteld wordt de afwaardering op heterogeniteit toe te voegen aan de GRADE-systematiek van het dossier. Hierover kan aan de fabrikanten een reactie worden gevraagd.
- Ingebracht wordt dat het voorschrijven wordt gestopt wanneer er onvoldoende respons is.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

BIA

In de BIA is gerekend met twee scenario's vanwege onzekerheid over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een behandeling met een CGRP-remmer. In scenario 1 is gerekend met een eerdere BIA die ZIN heeft opgesteld voor erenumab. In dit scenario wordt geschat dat 8.599 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met CGRP-remmers. Scenario 2 is gebaseerd op de BIA van de fabrikant op basis van het advies van de Nederlandse Hoofdpijn Vereniging. In dit scenario wordt geschat dat 5.500 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met CGRP-remmers. De totale kosten in jaar 3 worden voor scenario 1 geschat op € 15,7 miljoen en voor scenario 2 op € 10,0 miljoen.

Referenten

- Een keurige BIA, eens met de analyse.
- Opgemerkt wordt dat patiënten die in het tweede of derde jaar migraine krijgen betrokken kunnen worden in de BIA.
- De fabrikant heeft een studie gebruikt van Hjalte et al. waarin meerdere percentages zijn gerapporteerd. De 22,2% zijn de patiënten (met zelf gerapporteerde) chronische migraine. Daarnaast wordt ook een percentage van 46,5% chronische migraine patiënten gerapporteerd (gediagnosticeerd door arts). Is het gebruikte percentage van 22,2% van de totale patiëntenpopulatie met zelf gerapporteerde chronische migraine het juiste uitgangspunt voor de berekening?

- Moet er niet worden gerekend met een stoppercentage van 9%?

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Discussie

- De beoordelaar kijkt opnieuw naar de aanname dat nieuwe migrainepatiënten niet in aanmerking komen voor een behandeling. Mogelijk is het percentage van 22,2% patiënten met zelf gerapporteerde migraine niet het juiste percentage om te gebruiken voor de berekeningen. Het stoppercentage wordt aangepast in tabel 3.
- Geadviseerd wordt het hoge percentage van 46,5% van de patiënten met een diagnose chronische migraine terug te laten komen in de BIA.

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

De beoordelaar verwerkt het commentaar.

FE-rapport

Het FE-rapport is opgesteld in het kader van de groepsbeoordeling voor de CGRP-remmers erenumab, galcanezumab en fremanezumab. In het rapport wordt fremanezumab centraal gesteld, de uitkomsten hiervan worden vergelijkbaar geacht voor de andere twee geneesmiddelen. Het FE-model is gebaseerd op een niet-gepubliceerde post hoc analyse van patiënten die voldoen aan de vergoedingsaanvraag. Over deze keuze is contact geweest met twee WAR-leden, zij konden zich vinden in deze keuze. De meest ideale aanpak zou zijn om de kosteneffectiviteitsanalyse te starten met de totale onderzoekspopulatie en daarna naar de kosteneffectiviteit in deze subgroep te kijken. Op basis van bovenstaande overwegingen is ZIN in eerste instantie akkoord gegaan met het huidige FE-model. De fabrikant rapporteerde een dominante ICER ten opzichte van de best ondersteunende zorg. De behandeling met fremanezumab levert een besparing op van € 6.090. Bij een referentiewaarde van € 50.000 per QALY is de kans ongeveer 75% dat fremanezumab kosteneffectief is. Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van fremanezumab vooralsnog van onvoldoende methodologische kwaliteit is vanwege onzekerheden en kritiekpunten.

Referenten

- Een doorwrocht rapport waarvoor terecht veel aanvullende navraag is gedaan bij de fabrikant.
- De uitkomstmaat gewonnen levensjaren kan worden weggelaten omdat geen migraine-gerelateerde sterfte in het model wordt meegenomen.
- Het verschil in utiliteit bij het hetzelfde aantal migrainedagen in een maand voor de behandelarm en de controlearm is een belangrijk punt. Het is onduidelijk hoe 'onder behandeling zijn' de gezondheid van patiënten zou beïnvloeden, los van een reductie in maandelijkse migraine dagen.
- Het is niet valide de placeborespons mee te nemen in de non-responding interventiegroep want dan zouden het responders zijn en geen non-responders .
- Opgemerkt wordt dat het placebo-effect in de twee scenario's vragen oproept.

- Voorgesteld wordt een categorisering (hergroepering) vanaf 12 weken toe te passen en te kijken naar wat er gebeurt tussen baseline en tot 12 weken.
- Mogelijke manier op de fit van het bèta binomiale model te verbeteren is om de cycluslengte te verlengen naar een kwartaal (12 weken) omdat na 12 weken vast staat of een patiënt een responder is of niet. . Wanneer een kwartaal wordt gehanteerd scheelt dat onzekerheid bij 0-12 weken.
- Gevraagd zou kunnen worden of er Nederlandse EQ 5D tarieven zijn gebruikt.
- De verpleegkosten van de toediening zijn wellicht opgenomen in de prijs.
- De QALY's laten een grote spreiding zien, de 75% die de fabrikant heeft aangegeven kan niet worden gereproduceerd. Geadviseerd wordt aandacht te besteden aan de afhankelijkheden. Als deze spreiding komt door de utiliteiten van het grote aantal gezondheidstoestanden (MMDs) dan suggereert dat dat deze los van elkaar bepaald worden én qua verdeling flink overlappen - dat is natuurlijk niet wenselijk en niet logisch.
- De PSA is niet handig uitgevoerd, de eigen resultaten zijn opgeblazen qua variantie.
- Het aantal gebruikte simulaties van 1.000 is gering.
- Niet duidelijk is welke productiviteit is gebruikt voor dagen waarop mensen ten minste 50% minder productief zijn. De indruk is ontstaan dat deze dagen worden meegeteld in het totaal van niet-productief. Dit leidt dan tot een overschatting.
- Bij patiënten die stoppen omdat zij onvoldoende voordeel ervaren is het logisch dat zij terugkeren naar BSC en de bijhorende MMD waarden. Dit zou niet het geval moeten zijn bij patiënten die stoppen op basis van de leeftijd. Een natuurlijk beloop van vermindering migraine vanaf 55 jaar is opgenomen in het model. Echter zouden deze patiënten een laag aantal of zelfs 0 MMD moeten krijgen wanneer zij door leeftijd stoppen met de behandeling en niet zoals BSC (met bijhorende MMD).
- Vermijd de term gemiddelde ICER.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

Discussie

- De beoordelaar kan zich vinden in de opmerkingen over de spreiding, de productiviteit, de stoppers en het voorstel voor groepering na 12 weken en gaat daarmee aan de slag. Eventueel worden hierover vragen aan de fabrikant voorgelegd.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

CGRP remmers erenumab, galcanezumab, fremanezumab (Aimovig®, Emgality®, AJOVY®), tweede bespreking

26 april 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

De groepsaanvraag van de registratiehouders van erenumab, fremanezumab en galcanezumab staat voor de tweede keer op de agenda. De aanvragers streven ernaar om deze migraineprofylactica te laten opnemen in een nieuw te vormen groep/cluster op bijlage 1A van het GVS. Erenumab is in 2019 voor een bredere populatie beoordeeld. De uitkomst van de beoordeling toen was een gelijke waarde met topiramaat. Vanwege de gelijke waarde tegen hoge meerkosten heeft het Zorginstituut de minister geadviseerd erenumab niet op te nemen in het GVS.

Antwoordbrieven

De eindconclusie na de eerste bespreking in de WARCG was dat de CGRP-remmers bij de profylaxe van migraine bij therapieresistente patiënten met chronische migraine die eerder hebben gefaald op topiramaat/valproaat én botulinetoxine A een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van placebo. Vier partijen hebben uiteenlopende reacties gegeven op de conceptrapporten: de registratiehouders en de beroepsgroep kunnen zich vinden in de eindconclusie van het Zorginstituut. De VAV wijst echter op methodologische problemen. De patiëntenvereniging vraagt aandacht voor problemen in de uitvoerbaarheid van de nadere voorwaarden en pleit voor een bredere vergoeding. De beroepsgroep, de patiëntenorganisatie en de registratiehouders zijn het er alle drie niet mee eens om in de nadere voorwaarden, na falen van een eerste CGPR-remmer, een behandeling met een andere CGRP-remmer uit te sluiten.

FT-rapport

De reacties van de stakeholders zijn verwerkt in het FT-rapport, maar deze veranderen de eindconclusie niet.

Referenten

- Het verzoek om een bredere vergoeding wordt niet gesteund;
- Het effect van een tweede remmer na het falen van een eerste is inderdaad niet onderzocht, wat een krachtig argument is voor uitsluiting van behandeling met een tweede remmer;
- De stelling dat een effect van een andere remmer niet te veronderstellen is (pagina 9) is te sterk. Beter is het in het FT-rapport en in de antwoordbrieven te stellen dat een werking niet waarschijnlijk is.

BIA

In de BIA is rekening gehouden met twee scenario's: het eerste is het scenario dat eerder werd opgesteld voor de beoordeling van erenumab; het tweede is gebaseerd op de BIA van de registratiehouders. Tijdens de eerste bespreking van de BIA had de WAR vragen over het enkel meenemen van prevalentie patiënten en de verdeling van episodische/chronische migraine zoals gebruikt in scenario 1. Die vragen zijn aan de beroepsgroep voorgelegd. De beroepsgroep gaf in zijn

antwoord aan dat het aantal patiënten in scenario 2 nog moest worden opgehoogd. Dat verhoogt ook de budgetimpact van scenario 2 van € 10 miljoen naar €11,9 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen in de BIA en de conceptantwoorden aan de partijen;
- De registratiehouder geeft aan dat de 5% van de patiënten die stopt alleen patiënten ouder dan 55 jaar betreft. Daar is door het Zorginstituut niet op ingegaan (punt 4 uit de antwoordbrief).

Datum

2 juli 2020

Onze referentie

2020029926

FE-rapport

DE WAR had tijdens de eerste bespreking diverse kritiekpunten bij het FE-beoordeling van de registratiehouder. Er ontbraken belangrijke scenario-analyses, en er waren vragen over de gebruikte utiliteiten, verdelingen, over de PSA en over de grote spreiding van de QALY's. De patiëntenvereniging benadrukte in haar reactie de grote impact van chronische migraine op ziekteverzuim. De registratiehouder reageerde uitgebreid op de kritiekpunten. Nog niet alle punten zijn daarmee echter opgelost. De registratiehouder voegde wel twee extra base-case analyses toe:

- aanpassing van de originele basecase op basis van kritiekpunten van de WAR verandert de uitkomst nauwelijks: fremanezumab blijft dominant ten opzichte van de best ondersteunende zorg;
- in de tweede extra basecase is gekeken naar de totale patiëntengroep van de FOCUS studie. Daarin is fremanezumab niet meer dominant, maar nog wel kosteneffectief.

Ondanks overeind blijvende kritiekpunten denkt het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit is om te kunnen oordelen dat fremanezumab waarschijnlijk een kosteneffectieve behandeling zal zijn ten opzichte van de best ondersteunende zorg. Het Zorginstituut heeft de basecase in het FE-rapport ongewijzigd gelaten, omdat de alternatieven die de registratiehouder voorstelde niet tot wezenlijk andere resultaten leidden. Wel is aan de alternatieven wat extra tekst gewijd.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen in het FE-rapport en de antwoordbrieven aan de partijen;
- De PSA is nog steeds niet correct uitgevoerd. Daarin lijkt het nu of door behandeling met fremanezumab ook gezondheidsverlies kan optreden. Dat is waarschijnlijk onjuist, en komt bovendien niet overeen met de FT-conclusie en de uitkomsten van klinische studies. Die wijzen juist op een reductie van het aantal migrainedagen door behandeling met fremanezumab. Daarom is een voorstel van de referenten om in de formulering van de conclusie op te nemen dat aangenomen wordt dat er in de praktijk nauwelijks tot geen kans is op substantieel gezondheidsverlies, gegeven de inhoud van het FT-rapport, maar dat daar wel nog onzekerheid over bestaat omdat de PSA niet correct is uitgevoerd;
- De registratiehouder is in gebreke gebleven in het opvolgen van de acht kritiekpunten van het Zorginstituut, of is in het oppakken van

die adviezen behoorlijk selectief geweest. Daarom kan men zich afvragen of het FE-rapport van voldoende kwaliteit is;

- De onderzoekers attribueren onzekerheden aan kleine aantallen patiënten, maar ook technische onvolkomenheden zijn daar debet aan. Daar gaat de registratiehouder niet op in.

Discussie

- De WAR constateert dat het Zorginstituut in de conclusie bij het FE-rapport terecht nog eens verwijst naar de kritiekpunten richting de registratiehouder, al worden ze daar niet expliciet herhaald.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport, in overleg met de referenten.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926