



WAR CG notulen vericiguat (Verquvo®)

vericiguat (Verquvo®), eerste bespreking

25 oktober 2021

FT rapport

Vericiguat voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was. De effectiviteit van vericiguat is toegevoegd aan de standaardbehandeling bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen, waarbij vericiguat een statistisch significant effect heeft, maar waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. Het effect gezien in deze samengestelde uitkomstmaat wordt vooral gedreven door een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen en niet door vermindering van cardiovasculaire sterfte. Verder heeft vericiguat geen statistisch significant effect op het verlagen van de kans op sterfte ongeacht oorzaak en op het verbeteren van de kwaliteit van leven. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze data dat vericiguat geen meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling. Gezien de aanzienlijke absolute risicoreductie op het primaire samengestelde eindpunt van 4,2% en het gebrek aan alternatieve behandeling voor deze patiëntengroep met slechte prognose is het wenselijk dat de beroepsgroep een klinische relevantiegrens voorstelt voor de absolute risicoreductie. De grenzen die zij nu hebben aangegeven zijn de PASKWIL-criteria en deze vindt het ZIN niet toepasbaar op dit soort hartfalenstudies. Kan de commissie zich vinden in het gebruik van de default klinische relevantiegrenzen bij deze beoordeling en in de eindconclusie?

WAR:

- Het is duidelijk dat de conclusie negatief zal zijn, omdat vericiguat een marginale toevoeging is zolang het onduidelijk is welke groep patiënten in Nederland hier eventueel baat bij zouden hebben. De argumentatie in het dossier is eigenlijk enkel gebaseerd op de klinische relevantiegrens.
- Wel ontbreken er zaken in het dossier, zoals de Nederlandse behandelalgoritmes bij deze groep patiënten en hoe gaat vericiguat zich verhouden tot SGLT-2-remmers? De gebrekkige vertaalmogelijkheid naar de situatie in Nederland anno 2021 is in het nadeel van vericiguat. Een subgroepanalyse in patiënten met triple therapie zou informatie kunnen geven over de toegevoegde waarde in Nederland.
- Verder is een hazard ratio van 0,9 niet veel en een NNT van 24 om één ziekenhuisopname te voorkomen niet overtuigend, omdat er geen effect is op het verlagen van de kans op sterfte of op het verbeteren van de kwaliteit van leven.

- Op pagina 11 wordt de suggestie gewekt dat vericiguat al een plek zou hebben, terwijl het in Nederland nog niet beschikbaar is.
- Op pagina 16 staat heel stellig 'niet klinisch relevant'. Het advies is om dit anders te verwoorden, waarbij het effectverschil kleiner is dan de gebruikelijke grens die daarvoor wordt gehanteerd.
- Op pagina 17, regel 14 wordt vermeld dat het effect wordt verklaard door vermindering van het aantal ziekenhuisopnames en niet door vermindering van cardiovasculaire sterfte, waarbij de genoemde hazard ratio's van 0,90 en 0,93 erg dicht bij elkaar liggen. Het advies is om 'niet door vermindering van cardiovasculaire sterfte' weg te laten en wel te benoemen dat er effect is op hospitalisatie, maar geen effect op de algehele overleving.
- Het bepalen van de klinische relevantiegrens dient te gebeuren voordat ZIN een mening vormt over het besluit of vericiguat voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.
- De keuze van de NVVC voor PASKWIL-criteria is begrijpelijk, maar onhanteerbaar in deze patiëntengroep. Er zal een vertaling moeten plaatsvinden naar de in deze studie gebruikte uitkomstmaat.
- Verder is het onduidelijk wat de NNT van andere geregistreerde geneesmiddelen binnen de groep van hartfalen is.
- Mogelijk dat het ZIN gebruik kan maken van de reacties op het gepubliceerde artikel in het New England Journal of Medicine ter onderbouwing. Bijvoorbeeld dat de studie is gepowered op cardiovasculaire sterfte en dit misschien wel te veel patiënten geeft voor de gecombineerde uitkomst waardoor eerder significantie optreedt zonder klinische betekenis.

ReactieZIN: met 'default klinische relevantiegrenzen' worden de gebruikelijke relevantiegrenzen van in dit geval 0,75 bedoeld. Verder is het inderdaad opvallend dat slechts zo'n kleine groep triple therapie gebruikt, terwijl dit ook in de Europese richtlijn wordt aangehangen. Daarnaast lijkt NVVC enthousiast te zijn over vericiguat voor patiënten met een ernstige vorm van hartfalen.

Conclusie: het effect van vericiguat is lastig te beoordelen. Het is een marginale toevoeging en de basis is suboptimaal. De commissie is het eens met de concepteindconclusie dat vericiguat niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Verdere onderbouwing is noodzakelijk, onder andere door middel van subgroepanalyses.

BIA

Bespreking van de BIA vervalt in verband met een negatief advies voor vericiguat.

vericiguat (Verquvo®), tweede bespreking

23 december 2021

Zorginstituut Nederland

FT-rapport

ZIN leidt het FT-rapport in.

WAR-leden:

- Een WAR-lid stelt dat het overnemen van de CVRM grens zonder nadere argumentatie niet sterk oogt. Op z'n minst heb je een consensusmeeting inclusief patiënten nodig waarin een NNT richting hospitalisatie vanwege hartfalen en cardiovasculaire sterfte wordt bepaald. Dat Harteraad de conclusie van geen meerwaarde vericiguat onderschrijft helpt dan niet mee. Een ander WAR-lid vindt het moeilijk deze "klinisch relevante" afkapwaarde in de volledige beroepsgroep die dergelijke patiënten behandelen (dus huisartsen én cardiologen) niet serieus te nemen, ook gezien de rationale in de brief van de NVVC over het bepalen van deze grens.
- Een aanvullend argument tegen het standpunt van de NVVC is dat de Victoria trial is opgezet gebaseerd op de hypothese van een HR van 0,80 voor het eindpunt cardiovasculaire sterfte (geschat op 11% in de placebogroep). Dat dit a priori zo is gekozen kan geïnterpreteerd worden alsof dat dan een klinisch relevant effect betekent (de MCID). Achteraf blijkt de HR voor dit eindpunt slechts 0,95 en zou alleen daarom al het effect inherent als klinisch niet meer relevant geïdentificeerd kunnen worden. Ook is het absolute risicoverschil voor dit eindpunt slechts 1%. Tel hierbij op de afwezigheid van enig effect op de kwaliteit van leven en afwezigheid therapeutische waarde is de meest voor de hand liggende conclusie.
- In een post-hoc uitgevoerde subgroepanalyse op achtergrondtherapie (abstract Ezekowitz in J of Cardiac Failure 2020) blijkt het effect van vericiguat met name aanwezig te zijn bij goed ingestelde triple therapie en bij toevoeging van voldoende bètablokkade. Met andere woorden het effect zou kunnen bestaan bij de staande praktijk in NL waarin waar mogelijk tripletherapie wordt toegepast.
- De redenering dat SGLT2-remmers eerder in het behandelingschema voorkomen en dat het additieve effect dus nu onvoldoende evalueerbaar is, is een ander valide argument dat gebruikt mag worden. Er is met deze groep medicijnen namelijk óók al een alternatieve behandeling voor handen en dus is "het gebrek aan alternatieve behandelingen" niet van toepassing (correct p20/42 r 35-36).

Reactie ZIN: ZIN houdt de klinische relevantiegrens die voorgesteld is door de beroepsgroep aan in het rapport en is het eens met de overige argumenten van de WAR.

Conclusie: Vericiguat voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland