



WAR CG notulen bempedoïnezuur (Nilemdo®)

bempedoïnezuur (Nilemdo®), eerste bespreking

14 februari 2022

FT-rapport

Er is vergoeding aangevraagd voor een smallere indicatie dan waarvoor dit middel is geregistreerd. Dit is o.a. gebaseerd op de plaats die de beroepsgroep voor dit middel ziet. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om geen indirecte vergelijking met PCSK9-remmers toe te voegen aan dit dossier. De indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd is voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, met een hoog tot zeer hoog cardiovasculair risico, die de LDL-C-behandeldoelen niet bereiken met een dieet of met de maximaal haalbare dosering statines en ezetimib, waaronder de groep patiënten met een statine-intolerantie, en die niet in aanmerking komen voor behandeling met PCSK9-remmers. Het middel is in dit rapport direct vergeleken met een placebo. De conclusie is – ondanks het feit dat er sprake is van indirect bewijs – dat het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.

Vraag aan de WAR: kunt u zich vinden in bepaalde aannames in het rapport om zodoende tot een eindconclusie te komen? De vragen zijn opgenomen in de voorlegger.

WAR-leden:

- Er is onlangs een nieuwe richtlijn voor de behandeling van verhoogd cholesterol uitgebracht, met een LDL-streefwaarde van 1,8. Volgens artsen is niet bewezen dat de streefwaarde zo laag moet zijn. Omdat het in de richtlijn staat, wordt het wel meegenomen in het FT rapport.
- De vraag is of er behoefte is aan een alternatief middel. Dat lijkt het geval te zijn, omdat statines niet door iedereen worden verdragen. De vraag is wie hiervoor in aanmerking komt.
- PCSK9-remmers zijn veel effectiever. Hiermee is een daling van 50% te realiseren. Bij bempedoïnezuur gaat het om een daling van 15%.
- Ezetimib lijkt soms alleen te worden voorgeschreven voor de vergoeding. Ook wordt het niet altijd goed verdragen.
- Het rapport is behoorlijk ingewikkeld. Ook de plaatsbepaling roept vragen op. Er zijn diverse onduidelijke punten.
- Het volgen van een dieet als methode staat niet in de FK-tekst. Ook ontbreekt de contra-indicatie simvastatine >40 mg.
- Er is wel een verlagend effect op de LDL-waarde, maar niet zozeer op de mortaliteit.
- De toegevoegde waarde is niet duidelijk.

ZIN onderschrijft het door de WAR-leden gestelde: het is een complex dossier. Er is bij de fabrikant aangegeven dat, als er geen indirecte vergelijking met PCSK9-remmers aan het dossier wordt toegevoegd,, men op deze plaatsbepaling uitkomt. De definitie van de (zeer) hoogrisicogroepen staat in de CVRM-richtlijn.

Deze tekst zal worden toegevoegd aan het FT-rapport, zodat duidelijker wordt welke patiënten in aanmerking komen voor behandeling met bempedoïnezuur. Uit de CVRM-richtlijn blijkt bijvoorbeeld dat patiënten die één event hebben doorgemaakt behoren tot de zeer hoogrisicogroep. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor een PCSK9-remmer. Er zal nogmaals gekeken worden naar de FK-tekst.

WAR-leden: Er is veel discussie over bempedoïnezuur, PCSK9-remmers en de plaats daarvan. Bempedoïnezuur verlaagt het LDL-cholesterol. De gezondheidswinst valt af te wachten. De WAR concludeert, ondanks onzekerheden vanwege indirect bewijs, dat bempedoïnezuur voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De tekst over de meerwaarde ten opzichte van placebo kan eruit; tekstvoorstellen worden toegezonden. De PRISMA flowchart is niet volledig ingevuld.

BIA

ZIN leidt de BIA in. Het voorstel om het aantal ezetimib gebruikers in 2020 buiten beschouwing te laten i.v.m. het COVID-19 effect wordt overgenomen. De aanpak van de invloed van Covid-19 in BIA's zal besproken worden binnen het FE-team.

WAR-leden:

- Zijn het in grote lijnen eens met de aanpak.
- Zijn het eens met de marktpenetratie. Één WAR-lid geeft aan dat er waarschijnlijk meer patiënten zullen instromen dan uitstromen maar dat dit in de eerste jaren van de BIA waarschijnlijk nog niet te zien is.
- Één WAR-lid geeft aan op net iets andere getallen uit te komen in de berekening van de BIA. ZIN licht toe dat dit te maken heeft met afrondingen in de getallen waarmee de berekeningen zijn gedaan.

FE-rapport

Dit is over twee populaties geanalyseerd: statine-tolerante en statine-intolerante patiënten. ZIN heeft aanvullende informatie nodig voor een definitieve conclusie. De vragen hierover zijn te vinden in de voorlegger.

In de samenvatting van het rapport staat dat voor de statine-intolerante populatie de ICER van het middel ten opzichte van placebo 12,437 euro per QALY bedraagt: dit is incorrect. Het bedrag moet 20.083 euro zijn. Dit is even kosteneffectief als de placebo. Er moet een minimale kwaliteitswinst te boeken zijn. Voor de statinetolerante groep is het niet doelmatig en voor de statine-intolerante groep moeten de kosten voor levensduur worden meegenomen.

WAR-leden:

- Er wordt uitgegaan van gebruik van data met twaalf weken follow-up, maar mensen zouden ook later kunnen starten. Uit twee van vier studies blijkt dat het effect iets afneemt. Dit lagere effect zou in de analyse moeten worden meegenomen.
- De berekening van de cardiovasculaire risico's klopt wel en het leeftijdseffect is in het technische rapport terug te vinden, maar het is niet bekend of dit realistisch is. Tien jaar risico is omgerekend naar een jaar.

- Het is heel simplistisch ingebouwd. De utiliteiten zou men anders willen zien. De spreiding in het effect van de cholesterolreductie is behoorlijk groot. Er is een grote discrepantie tussen de deterministische en de probabilistische ICER. Dat roept vragen op. De winst in QALYs uitgedrukt: er zijn weinig bijwerkingen en het middel is niet duur. De vraag is hoe groot de belasting is voor patiënten.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2022031002

bempedoïnezuur (Nilemdo®), tweede bespreking

11 april 2022

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2022031002

Antwoordbrieven:

FT:

ZIN leidt het FT rapport in.

WAR-leden:

- Spreekster heeft het commentaar van het NHG met belangstelling gelezen, want zij had zelf soortgelijk commentaar. Het is er nu wat scherper in gezet en zij kan zich daarin vinden. Ze blijft wel twijfels houden over onder andere de nog niet aangetoonde effectiviteit op harde eindpunten. Maar over die twijfel is de vorige vergadering ook gesproken.
- Het NHG-commentaar verwoordt twijfel (zoals over het klein indicatiegebied, lange termijn effectiviteit en veiligheid zijn nog niet bekend en contra-indicaties). We kunnen er volgens de regels kritisch over zijn, maar dit is volgens de spreekster het maximaal haalbare.
- De derde spreker begrijpt eveneens de aarzelingen, maar de conclusie is uiteindelijk goed verwoord.

Conclusie:

Men kan zich vinden in de conclusie.

BIA

ZIN leidt de BIA in.

WAR-leden:

- Er waren twee groeipercentages relevant. Een daarvan betreft de groei in het aantal gebruikers van ezetimib, het andere de groei van het aantal PCSK9-remmer gebruikers. Ons groeipercentage ezetimib lag wat hoger dan de fabrikant aangaf, die de periode 2019-2021 als basis had genomen (zonder de COVID-19-jaren kwamen zij op een hoger percentage uit). Er zou aan de fabrikant kunnen worden meegegeven waarom zij bij dit hoge percentage bleven. Wanneer ons groeipercentage wordt aangehouden ga je tegen het groeipercentage van de PCSK9-remmer in, juist vanwege het argument in onze versie van de BIA dat 2020 en 2021 een daling laten zien ten opzichte van 2019. Dat kan net zo goed door COVID-19 komen, dus het argument is niet bruikbaar. WAR-leden adviseren het COVID-19 argument niet mee te nemen en mee te gaan met het lagere percentage groei van ezetimib-gebruik.
- Klopt het dat de percentages van de registratiehouder niet te verifiëren zijn?

Discussie:

ZIN: Dat klopt. De cijfers konden niet geverifieerd worden (geen bronnen) en daarnaast wordt voor het jaar 2019 een groei van 39% aangenomen ten opzichte van een onbekend ander jaar. Vanwege deze vragen wil ZIN deze cijfers niet meenemen. Daarnaast gaat de fabrikant uit van het aantal voorschrijvingen en niet van het aantal patiënten of gebruikers, terwijl de GIP-databank daar wel onderscheid in maakt. Voorkeur ZIN gaat ernaar uit om van de GIP-data uit te gaan, omdat het anders een oneerlijke vergelijking is (bij ezetimib wel rekening houden met COVID en bij de PCSK9-remmers niet). ZIN wil daarom nu 2020 wel meenemen in de berekening van de groei en COVID niet meer meenemen.

- ZIN zal overwegen naar 9% groei toe te gaan en de 12% laten vallen.
- De budgetimpact zal daarmee met 4 miljoen euro dalen.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2022031002

Conclusie:

Men kan zich hierin vinden.

FE:

ZIN leidt het FE-rapport in.

WAR-leden

- Het is een probleem dat de kritiek van ZIN op de gebruikte effectiviteitsdata is genegeerd. Dit geeft niet veel vertrouwen in de rest van de data, want het is heel eenvoudig om een scenarioanalyse uit te voeren met data op de maximale follow-up duur. In plaats daarvan is nu een scenario doorgerekend met een lagere effectiviteit, gedurende de gehele tijdshorizon. De vraag is of het plausibel is dat een effect constant blijft over de tijd. In het rapport staat dat het niet aannemelijk is dat het effect tientallen jaren hetzelfde blijft. Maar dat is wel het enige dat we nu hebben. Dit is niet positief.
- De tweede referent kijkt daar iets anders naar. Er zijn gegevens aangeleverd van een open extended studie, waarbij patiënten gevolgd zijn tot week 78. Ook patiënten die vanuit de placebo arm waren overgestapt zijn een behoorlijke tijd gevolgd. Te zien was dat de effectiviteit in die lange periode constant blijft. Je ziet ook dat er patiënten uitvallen, de stakers. Dus op groepsniveau is er een daling van het effect. Het voorstel om 2% afname per jaar aan te nemen speelt dus wel. Maar dan moet je niet alleen kijken naar de effectiviteitsdata, maar ook naar de kostendata, want de kosten dalen als mensen staken. Dus hij zou die analyse wel willen zien, maar hij vermoedt dat de fabrikant haar beslissing heeft genomen op basis van de 78 weken en meningen van experts ("Zolang je gebruikt werkt het"). Spreker wil hun daarom het voordeel van de twijfel geven.

Discussie:

- Dat er geen scenarioanalyses zijn uitgevoerd met de maximale follow-up duur maakt volgens sommige leden niet uit. Zij verwachten eerder dat registratiehouder dit niet heeft gedaan omdat het niet uitmaakt, dan dat het niet is gedaan omdat het hun niet goed zou uitkomen.
- Andere leden reageren met dat registratiehouder dit dan had moeten laten zien.
- De experts hebben gezegd dat het langdurig effect blijft geven, zolang het middel wordt gebruikt.
- Men vraagt zich toch af of er bij langdurig gebruik toch een soort gewenning optreedt.
- Als het zo ineffectief wordt dat het gebruik net zo goed kan worden gestaakt, gaan de kosten ook weer omlaag, maar dan moet men het gebruik staken, dat is het punt.

De voorzitter geeft aan dat hij beider overwegingen begrijpt, maar dat de vergadering erin moet besluiten.

- Het lijkt aannemelijk dat de effectiviteit aanwezig blijft zolang het middel wordt gebruikt, los van compliance. Het is wel zo dat als je met het middel stopt, de kans op een hard eindpunt kleiner lijkt te worden. Dat is het absolute risico, maar de enige overweging die hij kan bedenken.
- Het is een medicament dat in principe voor de lange duur wordt voorgeschreven. Het gevoel in de markt is misschien dat je er na zes maanden mee kunt stoppen, maar de vraag is of dit gevoel terecht is.

Conclusie:

De commissie bespreekt dat het pathofysiologisch aannemelijk genoeg is dat het effect aanblijft.

De voorzitter informeert of er nog vragen openstaan.

ZIN heeft nog een vraag over het formuleren van de eindconclusie, waar we willen aangeven dat er nog onzekerheid bestaat over of het middel 100% kosteneffectief is in alle situaties.

WAR-leden:

- Voor de statinetolerante populatie kom je net onder de drempelwaarde uit, dus dan kan men zeggen dat het kosteneffectief is, maar in het hetzelfde rapport staat dat er 50% kans bestaat dat men boven die drempelwaarde uitkomt.
- De conclusie is dat het even kosteneffectief is als placebo. Je krijgt voor het extra geld ook iets extra 's, maar niet in alle gevallen.
- De inschatting is dus dat het naar verwachting kosteneffectief is. Maar in de conclusie moeten we wel aangeven dat dit echt niet zeker is. Door de onzekerheid in de analyse zelf kun je al veel hoger uitkomen. Als je dat risico niet wilt lopen, moet de prijs naar beneden.
- De kosteneffectiviteit hangt ook samen met de indirecte medische kosten (zoals langer leven).
- In beide gevallen is er 50% kans dat je aan de andere kant komt, dus er is heel veel onzekerheid.

Discussie:

De voorzitter vraagt of het voldoende is om het woord 'onzekerheid' met een stevige setting in de eindconclusie te zetten.

- In dit geval hangt er in het hele dossier onzekerheid rondom de kosteneffectiviteit.
- De vraag is of er zo veel onzekerheid is dat de prijs eigenlijk naar beneden zou moeten.
- Bij een goede effectiviteit mag je een goede prijs vragen en bij minder goede effectiviteit een lagere, dat zou dan de rode draad zijn in het beoordelen van nieuwe middelen.
- De vraag is hoe dit zodanig te verwoorden dat het dan ook een bindende consequentie heeft.
- Wij willen meer zekerheid hebben dat we achter de uitspraak kunnen staan dat het kosteneffectief is. Voor dit product geldt dat het netzo goed kosteneffectief is als niet kosteneffectief kan zijn. Een lagere prijs geeft meer zekerheid over de kosteneffectiviteit. Of ze moeten de kwaliteit van leven (utiliteit) voor de patiënten verbeteren.

De voorzitter meent dat dat dan ook de conclusie moet zijn.

Conclusie: De commissie concludeert dat er onvoldoende zekerheid is (evenveel kans (50/50) op kosteneffectiviteit als niet kosteneffectiviteit voor de statine tolerante populatie) om tot kosteneffectiviteit te concluderen. Er wordt een prijsdaling geadviseerd om meer zekerheid te krijgen over de kosteneffectiviteit.