Zorginstituut Nederland

Volgnummer: 2022031010

WAR CG notulen cannabidiol (Epidyolex®)

cannabidiol (Epidyolex®), eerste bespreking
22 november 2021
FT-rapport

ZIN leidt FT rapport in.

WAR-leden:

- Het betreft een soms lastig te lezen dossier door tegenstellingen in zinnen.
- De vervaardiging van een placebopreparaat van CBD blijkt in de praktijk niet eenvoudig en het is goed om te zien dat deze wel in de studies zijn gebruikt.
- Het is lastig om de subgroepanalyses te controleren, al is de beredenering van het Zorginstituut goed te volgen. De effecten lijken niet heel overtuigend, maar gezien de therapieresistentie is dit mogelijk het maximaal haalbare effect. En het is mogelijk dat de S/CGIC-score nog meer informatie geeft dan de absolute vermindering van het aantal aanvallen.
- Bij figuur 4 op pagina 19 van het FT-rapport klopt de benaming van de x-as niet. Dit moet 'Favours PCB' en 'Favours CBD + CLB' zijn en ook bij figuur 5 is dit omgedraaid. Bij figuur 3 staat 'Favours CBD + CBD', dit moet 'Favours CBD + CLB' zijn.
- Het is jammer dat de subgroepanalyses van clobazamgebruikers niet in de hoofdartikelen staan die in *The Lancet* en *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE* zijn gepubliceerd.
- Opmerkelijk is het grote verschil in dosering tussen de verschillende studies. Is er iets bekend over een aanbevolen dosering?
- De patiëntengroep bestaat voornamelijk uit kinderen en al deze kinderen zijn therapieresistent. Bij LGS ligt de aanvalsfrequentie per 28 dagen op baseline (wanneer dus al meerdere anti-epileptica worden gebruikt) rond de 150-160. Een reductie van 50% in het aantal aanvallen is dus klinisch relevant, zeker omdat het vaak kinderen zijn die permanent onder toezicht staan. Indien het effect van een behandeling pas klinisch relevant wordt geacht als aanvalsvrijheid wordt bereikt, dan zullen er geen behandelopties beschikbaar komen.
- De wanhoop van behandelaars of verzorgers kan ervoor zorgen dat CBD in hoge doseringen gegeven zal worden en gezien de kosten lijkt het verstandig hier een duidelijke richtlijn voor te geven.

Reactie ZIN: Het Zorginstituut zal vragen stellen aan de beroepsgroep omtrent de inzet van de hoge dosering van CBD.

BIA

ZIN leidt BIA in.

WAR-leden:

- De berekeningen en concepteindconclusie zijn akkoord, al zijn er veel onzekerheden en is de dosering cruciaal. Het is de vraag of er een range gegeven moet worden.
- Per mail zijn reeds enkele tekstuele suggesties doorgegeven.
- In de BIA wordt gerekend met een gemiddeld gewicht en in de FE met een mediaan, waarbij het gemiddelde veel hoger lijkt te liggen dan de mediaan in het model (rond 56 kg versus 30 kg). Dit heeft tevens een grote invloed op de dosering en de kosten. Moet dit gelijk zijn in de BIA en de FE en zo ja, welke van de twee is dan het meest geschikt?

Reactie ZIN: Er moet worden uitgegaan van het gemiddelde in zowel de BIA als de FE. De beoordelaar neemt deze opmerking mee in het FE rapport en zal de registratiehouder verzoeken dit aan te passen in het model.

<u>FE-rapport</u>

ZIN leidt FE rapport in.

WAR-leden:

- De modelstructuur is inderdaad complex en de registratiehouder heeft zelf niet de data verzameld of data uit de literatuur kunnen halen. De complexiteit van het model hoeft niet het probleem te zijn, als het maar wordt onderbouwd met eigen verzamelde data of data uit de literatuur. Dit is niet het geval en hierdoor lijken de aannames om bijvoorbeeld patiënten in verschillende groepen te verdelen over de aanvallen heel kunstmatig. Voorgesteld wordt om dit duidelijker in het rapport te formuleren.
- De utiliteiten zijn echter wel een probleem. Het model wordt volledig gedreven door een verschil in kwaliteit van leven van de patiëntengroepen, maar hiervan is geen goede data beschikbaar. Bovendien is er geen overlevingsvoordeel, dus het gaat enkel om kwaliteit van leven. De registratiehouder geeft aan dat de kwaliteit van leven wel is gemeten door middel van een aantal exploratieve vragenlijsten, maar deze zouden niet bruikbaar zijn in het model, omdat ze niet gevalideerd zijn voor DS en LGS en mogelijk niet gevoelig genoeg zijn om een verandering in behandeleffecten te meten in de korte follow-upduur van de trials. De reden voor de ongevoeligheid is echter onduidelijk. Verder geeft de registratiehouder aan dat de EQ-5D-5L niet de volledige variatie in kwaliteit van leven van patiënten met epilepsie kan meten.
- De vertaalslag van het duidelijke verschil in het FT-rapport naar kwaliteit van leven lijkt op dit moment niet mogelijk, terwijl men wel een grote impact op de kwaliteit van leven verwacht.
- Bij volwassenen met normale verstandelijke vermogens die epileptische aanvallen hebben is het meten van kwaliteit van leven en de impact hierop goed mogelijk. Er zijn echter ook veel kinderen met verstandelijke beperkingen waar de informatie altijd met een proxy gemeten zal moeten worden. Daarnaast lijkt de EQ-5D geen geschikt meetinstrument, omdat het geen onderscheid maakt tussen bijvoorbeeld één of drie aanvallen per dag. De S/CGIC-score lijkt hiervoor beter geschikt, maar het is onduidelijk welk instrument hier tegenover moet worden gezet.
- Voor epilepsie lijkt het gebruikelijk om naast EQ-5D gebruik te maken van de QOLIE-31P. Het uitmeten van het cognitieve aspect is erg lastig en er

moet worden voorkomen dat een instrument om vanuit maatschappelijk perspectief besluitvorming voor te bereiden niet op voorhand al discriminerend werkt.
- Er zou wellicht gekeken kunnen worden naar de verschillen in kwaliteit van leven bij een vermindering van aanvallen op volwassen leeftijd bij mensen met een normaal verstandelijk vermogen en deze vervolgens extrapoleren. De vraag is echter of de impact vergelijkbaar is. Deze vraag zal aan de registratiehouder moeten worden gesteld.
- Het is opmerkelijk dat veel patiënten in de analyse hoge leeftijden bereiken. Dit lijkt wel realistisch te zijn, alleen zijn deze patiënten vaak zwakbegaafd en autistisch en leven in een zorgomgeving.
- De kosten per patiënt liggen rond de € 50.000 per jaar en hiermee wordt geen levensverlenging verkregen. Toch wordt er gesproken over een kans op kosteneffectiviteit van 99%. Dit betekent dat er per individu gemiddeld een netto kwaliteit van leven verbetering van meer dan 50% moet zijn. Is dit realistisch? Uitgelegd wordt dat dit deels komt door de winst in kwaliteit van leven, maar ook doordat het kostenbesparend is, zoals verminderde ziekenhuiskosten, en dus kosteneffectief. Wel zijn ook de kostendata zeer onzeker en enkel gebaseerd op klinische expertise. Een nadere onderbouwing van het zorggebruik is noodzakelijk.
- In het model stopt 10% van de patiënten van de verschillende gezondheidstoestanden na twee jaar, waarna de effectiviteit uit de placebo-arm wordt aangenomen. Dit percentage heeft een grote impact op de ICER en de onderbouwing hiervoor is onduidelijk. Daarnaast wordt ervan uitgegaan dat patiënten op een gegeven moment niet meer wisselen in gezondheidstoestand naar aantal aanvallen.

Reactie ZIN: De kosten van magistrale bereiding van medicinale cannabis zijn hoger dan de prijs die de fabrikant vraagt en dit is vreemd. Verder betekent de dominante ICER voor DS dat een winst van 1 QALY gepaard gaat met een besparing van € 52.236 in de interventiegroep vergeleken met de placebogroep. Wat betreft de onduidelijkheid rondom de discontinuatie rate kan dit worden verhelderd in het rapport. De discontinuatie rate is namelijk gebaseerd op een Kaplan-Meier-analyse van de real-world-data. Dit blijft voor het Zorginstituut nog onduidelijk omdat referenties waarin dit beschreven zou zijn, niet aangeleverd zijn. Dit geldt ook voor de referentie waarin de onderbouwing voor de verdeling over de verschillende epileptische aanvallen zou worden beschreven. De registratiehouder zal worden gevraagd dit alsnog aan te leveren. Verder wordt er in de richtlijn voorkeur gegeven aan de EQ-5D, maar dit is voor deze patiëntenpopulatie erg lastig. De vignettestudie wordt in de richtlijn ook als gepast aangegeven. Op 10 november is de vignette studie gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift, en heeft dus peer-review ondergaan. Wellicht geeft dit iets meer vertrouwen in de uitgevoerde vignettestudie welke is gebruikt in dit dossier. Kan de commissie zich vinden in het gebruik van de vignettestudie? En zou het vereenvoudigen van het model wellicht kunnen helpen om toch data te kunnen invullen, gebaseerd op literatuur en andere EQ-5D-bronnen?

WAR-leden:
- In dat geval wordt alles gebaseerd op de vignettestudie en betreft het verschil in kwaliteit van leven tussen de twee behandelingen. Wellicht dat dit gekoppeld kan worden aan bestaande inzichten vanuit dit ziektegebied bij volwassenen, zodat het niet een losstaande studie is. Aan de andere kant is er ook geen concreet alternatief beschikbaar.

- Verder is onderbouwing nodig van de aanname met betrekking tot de patiënten die stoppen met de behandeling, zeker gezien de extreem lange tijdshorizon. Bovendien stoppen de kosten met het stoppen van de behandeling, maar de effecten lopen nog door ten opzichte van de placebogroep.
- Als laatste wordt geadviseerd het verschil in kosten van magistrale bereiding en de prijs van de fabrikant op te nemen in de BIA.

Antwoordbrieven:

FT:
ZIN leidt het FT rapport in.

WAR-leden:
De kinderartsen (NVK) hebben in hun reactie een referentie aangedragen die niet in het FT-rapport is opgenomen. In die referentie is het effect van cannabidiol gecorrigeerd voor het gebruik van clobazam. Dat leverde nog steeds een significant effect op het aantal patiënten dat 50% reductie had, wat in het FT-rapport is gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat

Discussie:
ZIN: De vergoedingsaanvraag is gebaseerd op de geregistreerde indicatie. De EMA heeft enkel registratie verleend voor gebruik van cannabidiol in combinatie met clobazam.
– WAR-lid ziet dan gevallen voor zich waarin clobazam wel wordt voorgeschreven maar niet ingenomen.
ZIN: De EMA vindt dat er onvoldoende bewijs bestaat voor een klinisch relevant effect van cannabidiol zonder gelijktijdig gebruik van clobazam. Het risico op het niet innemen van clobazam, ondanks dat het wel is voorschreven, is inderdaad aanwezig. Dit is ook gesignaleerd door de EMA. Het bleek echter geen reden om cannabidiol niet enkel te registreren voor gelijktijdig gebruik met clobazam.

Conclusie:
De voorzitter vraagt of men zo verder kan. Dat blijkt het geval.

BIA:
ZIN leidt de BIA in.

Discussie:
– De marktpenetratie is verlaagd van 100% naar 90% en WAR-lid kan zich daarin vinden. 90% is misschien nog steeds te hoog, maar 100% leek zeker te optimistisch.
– Het tweede WAR-lid sluit zich daarbij aan.

Conclusie:
Men gaat akkoord.

FE:
ZIN leidt het FE-rapport in.

WAR-leden:
– Het scenario is correct geïnterpreteerd. Het lijkt correct de kosten wat langer door te trekken terwijl de effecten stoppen. De klinisch expert heeft tussen 3 en 6 maanden aangegeven, daarom lijkt 6 maanden een goede optie. Maar dan varen we wel op één klinisch expert. Er moet zorgvuldig worden omgegaan met de formulering dat er op dit moment geen betere schatting van de kosteneffectiviteit mogelijk is. Het is aan de fabrikant om met voldoende data de kosteneffectiviteit aan te tonen als die aangetoond moet worden. We kunnen wel begrip hebben

voor een patiëntenpopulatie waarvoor dataverzameling heel moeilijk is. Taak is om te beoordelen of er voldoende kwaliteit is en niet of er iets beters mogelijk is. WAR-lid kan zich vinden in de conclusie van het ZIN maar zou niet in de rapportage de bewoording gebruiken dat er op dit moment niet iets beters mogelijk is.
– Tweede WAR-lid is het daarmee eens. ZIN beschrijft terecht de redenen waarom het uiterst voorzichtig is met het interpreteren van de resultaten.

Discussie:
– ZIN: We kunnen op dit moment geen betrouwbare uitspraken doen over de kosteneffectiviteit. Daarmee komen we snel uit op de conclusie dat het model op zich voldoende is, maar dat we het niet kunnen gebruiken voor besluitvorming.
ZIN: We hebben een aantal typen conclusies die we kunnen gebruiken. Het model is voldoende, maar we kunnen geen betrouwbare schatting maken van de kosteneffectiviteit, gezien alle kritiekpunten, dus: het model is voldoende, maar we doen geen uitspraken over de kosteneffectiviteit en daardoor kan het niet worden gebruikt voor besluitvorming.
– Als dit onze redenering en conclusie is, zeggen we in feite dat de fabrikant met betere evidence moet komen.
De voorzitter: Dan moeten we hier een streep trekken. Dat is een belangrijke conclusie uit deze discussie.
– Wat zou de fabrikant kunnen doen om die onzekerheid weg te kunnen nemen? Kan een prijsverlaging een dusdanige invloed hebben dat die onzekerheid er niet meer toe doet? Hoever zou hij dan moeten zakken?
ZIN: Een prijsverlaging haalt de onzekerheid wel omlaag, gezien de hoge prijs.
– De utiliteit uit de vignetstudie zien we als onbetrouwbaar.
ZIN: Daar was de vorige vergadering ook discussie over. Maar het grootste probleem is dat het zorggebruik volledig is gebaseerd op de expertopinie van één persoon. Om maar een voorbeeld te noemen, een expert stelt dat een patiënt 3x naar de huisarts gaat. Dit is niet gebaseerd op data. Het zou daarom goed zijn scenario’s op te nemen die meer inzicht geven of het mogelijk is dat de kosteneffectiviteit wel boven de referentiewaarde valt. Of het houdt hier op en het is een nee, of het houdt hier op en het is een ja, of we leggen het voor aan de ACP om uiteindelijk onderhandeladvies te kunnen geven aan VWS.

Conclusie:
De voorzitter: En dan de onzekerheid vertalen naar een financiële conclusie.
ZIN: Er is voldoende besproken dat er een gebrek aan bewijs en (te veel) onzekerheid is, om dit te kunnen verwerken in de formulering van de conclusie,.
– In de scenario’s zijn wel handvatten te vinden. De tijdshorizon is belangrijk en we geven aan dat de lange termijn extrapolatie onzeker is. Met het toegevoegde scenario gaat die behoorlijk omhoog. Misschien is 3 maanden dan wel conservatief, maar volgens de klinisch expert zou tussen 3 en 6 maanden goed kunnen. Dat kan uitgangspunten geven om naar prijsonderhandelingen te gaan.

<u>Aanvullend</u>:
– WAR-lid brengt nog een algemeen punt in over de PSA. Als er in de PSA parameters staan waarbij een waarde van 0 wordt verondersteld, zou dat niet moeten betekenen dat dan automatisch daarop ook geen onzekerheid wordt meenemen in de PSA. Er is wel onzekerheid, maar nu wordt die onzekerheid én op 0 gezet én niet meegenomen in de PSA. Als er onzekerheid is (over disutiliteit,

of opnamedagen, of aantal malen dat iemand moet terugkomen naar het ziekenhuis), zou je die onzekerheid moeten meenemen in de PSA.
– Het enige probleem is als de waarde 0 wordt aangenomen omdat er geen observaties zijn, er door dat gebrek aan observaties ook geen range de voor onzekerheid rondom de waarde 0 bepaald kan worden. Om toch onzekerheid correct mee te nemen zou een range gedefinieerd moeten worden die is onderbouwd met argumenten door experts.

De voorzitter sluit agendapunt 4 af.