



WAR CG notulen icosapent ethyl (Vazkepa®)

icosapent ethyl (Vazkepa®), eerste bespreking

16 mei 2022

FT Rapport

ZIN leidt het rapport in.

WAR-leden

Op alle vier gestelde vragen zou men ja willen antwoorden, maar enige onderbouwing is nodig. Dit is de enige trial die er is met dit middel. In 2020 is er een trial geweest met dezelfde dosering omega 3 (EPA en DHA), waarbij maisolie als placebo is gebruikt, maar daar kwam niets uit. IPE is een bijzonder middel: pure EPA die in een hoge dosering wordt aangeboden. Dat is het verschil met alle andere trials waarin gekozen is voor een samenstelling van EPA én DHA. Uit deze omega 3 trials komt niets. Er is dus maar één positieve studie met IPE. Dat het werkingsmechanisme daarvan niet helemaal duidelijk is, hoeft echter geen belemmering te zijn voor de beoordeling van de therapeutische waarde.

Referent zegt de afwaardering die nu wordt gedaan op basis van de mineraalolie fors te vinden, maar stelt dat het effect toch nog statistisch significant en klinisch relevant blijft.

Verder is het belangrijk dat scherper wordt gekeken naar de inclusie- en exclusiecriteria. Omdat de registratie van IPE berust op deze ene studie, moet toekomstig gebruik daarvan onderworpen zijn aan dezelfde randvoorwaarden: de in- en exclusiecriteria van de REDUCE-IT studie. Dat betekent dat bij gebruik door patiënten met een triglyceridewaarde >1,7, er een bovengrens moet gelden van 5,6. Evenals in deze studie moeten bijzondere familiale vormen van hypertriglyceridemie worden uitgesloten. Die hebben over het algemeen een triglyceridewaarde van hoger dan 5,6. De referent stelt voor de bovengrens van de triglyceridewaarde in het klinische onderzoek aan te houden als norm voor IPE-gebruik.

De aanbevolen toevoeging "nuchtere" triglyceridewaarde in het advies van het farmacotherapeutisch kompas wordt overgenomen.

De voorzitter vraagt of deze reactie voor ZIN duidelijk is. Dat is het geval.

De tweede referent sluit zich aan bij de opmerkingen van de eerste referent. Het gaat nu om één studie waar je niet heel veel op kunt afdingen. Het is wel merkwaardig dat er voor een placebo wordt gekozen die niet inert is. Desondanks zijn de data heel solide

BIA

ZIN leidt de BIA in.

WAR-leden:

Enkele redactionele suggesties zijn al schriftelijk doorgegeven. Daarnaast zijn er nog twee inhoudelijke punten.

Er wordt gecorrigeerd voor dubbeltellingen. Daarbij wordt aangenomen dat patiënten niet meer dan twee vasculaire aandoeningen hebben. Dat

zou nauwkeuriger kunnen mits dit mogelijk is. Nu is er een overschatting van het aantal patiënten omdat er patiënten zullen zijn die wel meer dan twee cardiovasculaire aandoeningen hebben. Als een correctie niet mogelijk is dan in de tekst benoemen wat de gevolgen zijn. Het tweede inhoudelijke punt is dat er bij referentie 13 wordt gesteld dat ongeveer 21,6% een vastgestelde cardiovasculaire aandoening heeft.. Het is niet duidelijk of dat gaat over alle patiënten met diabetes type 2 of over een subgroep daarvan. Verder zegt spreker zich te kunnen vinden in de aannames en de conclusie. De tweede referent geeft aan dat ook hij het eerstgenoemde punt wilde inbrengen. Hij geeft verder aan het een erg goed rapport te vinden, net als het FE-deel.

FE rapport

ZIN leidt het FE rapport in.

WAR-leden:

Het is een heel mooi geschreven rapport. Alle aangedragen punten van kritiek zijn terecht.

Vraag 1: Het is goed om het effect van de minerale olie te laten doorrekenen. Dat is eenvoudig te doen. De aanname dat het effect doorloopt als je stopt met de medicatie, lijkt compleet onrealistisch. Dat zou in de base case aangepast moeten worden, dus niet als een scenario. Dan is het wel de vraag wat je moet aannemen over de *treatment waning*, want dit is een nieuwe werkzame stof.

Een ander kritiekpunt is dat het niet realistisch is om aan te nemen dat, als er een cardiovasculair event is, er een vaste onderverdeling is in het type event. Uit de praktijk is bekend dat die verdeling niet tijdsonafhankelijk is. Naarmate mensen ouder worden is er een steeds groter aandeel fatale events.

Een ander punt is dat uiteindelijk ook de kosteffectiviteit voor de subpopulaties wordt gerapporteerd. Daarin is een zeer groot verschil zichtbaar tussen het diabetes- en cardiovasculaire ziekte cohort. Deze analyse is gebaseerd op de ITT (gemiddeld) en dan wordt geconcludeerd wat het effect is, terwijl de kosteneffectiviteit totaal verschillend is in die twee groepen. Het is de vraag of dat dan als één toepassing moet worden beoordeeld of dat er toch naar die subgroepen gekeken moet worden.

ZIN: Met betrekking tot het grote verschil tussen de subpopulaties wordt gevraagd of het nog wat zou toevoegen als de ziektelast per subpopulatie zou worden berekend.

WAR-lid:

Dat zou het zeker, mits iedereen van mening is dat het in feite om twee beslissingen gaat voor twee aparte subgroepen. Er is eerder al gediscussieerd over de vraag wanneer het acceptabel is dat je een verschillende beslissing neemt. Hier wijst het erop dat het effect niet hetzelfde is. Als je daar iets mee wilt dan zal je zeker naar de ziektelast moeten kijken.

Je ziet wel verschil tussen de groepen met secundaire en primaire preventie, bij de secundaire preventie is de winst ondubbelzinnig groter. Eerste referent: Dan kunnen we vragen de rekenexercitie nog een keer te doen voor de subgroepen, maar dan moeten we er van tevoren bedenken of we daar dan ook consequenties aan zouden verbinden, afhankelijk van de uiteindelijke uitkomsten.

Onze referentie
2022040531

De tweede referent komt terug op de BIA, dat er aan het aantal patiënten gesleuteld moet worden door de bovengrens mee te nemen van 5.5. De referent merkt op dat de BIA een hoger percentage patiënten in de subgroep diabetes patiënten heeft t.o.v. de REDUCE-IT studie. Aangezien scenarioanalyse laat zien dat de ICER bij de diabetes groep vele malen hoger ligt t.o.v. basecase geeft dit aan dat de ICER voor de totale te behandelen populatie wat hoger zal zijn dan nu gerapporteerd.

Spreker is het eens met het punt van de eerste referent over de weging van de verschillende elementen uit het MACE eindpunt. Het is terecht om dat te vragen. Maar er is op dat punt nog een complicatie. De referent geeft aan dat een cyclus een dag duurt, en het eerste event wat optreedt in een cyclus wordt meegenomen. De vraag is hoe hier wordt omgegaan met meerdere events waaronder sterfte.. Wordt dan toch het meest ernstige van deze gepakt, de sterfte, of wordt daadwerkelijk zoals in het rapport staat de eerste gepakt. In dat geval kan het zijn dat de sterfte wordt onderschat. Dat zou nagevraagd moeten worden.

De referent geeft aan dat alle utiliteiten uit het NICE rapport komen. Er is geen doorvertaling naar de Nederlandse populatie. Het is de vraag of deze gegevens wel opgaan voor de Nederlandse situatie. Dat zou nog even nagekeken moeten worden.

Ten aanzien van de therapietrouw, met name over de discrepantie tussen de CEA en de BIA: er wordt opheldering gevraagd over de therapietrouw in de CEA.

Aanvullend:

WAR-lid:

Reactie op de therapietrouw. Het gaat hier om mensen die veel medicatie gebruiken. Daarvan is de therapietrouw gemiddeld 50%. Het maakt niet uit of je diabeet bent of lijdt aan cardiovasculaire aandoeningen. Na een jaar slikt nog maar 50% wat is voorgeschreven Het is niet juist om de therapietrouw op 100% te stellen.

WAR-lid: Therapietrouw is een moeilijke kwestie. Zelfs als mensen een event hebben doorgemaakt, zijn ze niet per definitie therapietrouw.

De voorzitter wijst op de vraag over de *treatment waning*. Kan daar in zijn algemeenheid nog iets over gezegd worden?

Het is absoluut onvoorstelbaar dat als je stopt met de medicatie dat het effect blijft hangen. Er kan wel een na-effect zijn, maar het gaat om omega 3 vetzuren die ingebouwd worden in celwanden. Als dat effect maximaal een maand aanhoudt is het veel.

icosapent ethyl (Vazkepa®), tweede bespreking

11 juli 2022

Onze referentie
2022040531

FT

Toelichting door de beoordelaar.

De volgende vragen worden aan de WAR gesteld: Bent u het eens met de bespreking van de subgroepanalyse van de primaire en secundaire preventiegroepen in de overige overwegingen en bent u het eens met de conclusie van deze analyse? Bent u het eens dat behandeling met icosapent ethyl uitgesloten dient te worden voor gebruikers van PCSK9-remmers? Kunt u zich vinden in de antwoordbrieven en de concept-eindconclusie?

Reactie WAR

- Er is een duidelijke nieuwe analyse gedaan. De referent kan op alle vier de vragen 'ja' antwoorden.
- De tweede referent geeft aan dat in de antwoordbrief aan het NHG wordt gesteld dat de methodologische kwaliteit van het onderzoek heel hoog is, maar door de keuze van de placebo, die niet volledig inert is en mogelijk negatieve invloeden heeft op de uitkomstmaten, is deze stelling mogelijk niet geschikt. De rol en kwaliteit van de gebruikte placebo (minerale olie) waren namelijk dubieus. De opmerking over de methodologische kwaliteit zou wat afgezwakt moeten worden.

De voorzitter concludeert dat dit niet leidt tot significante aanpassing van de eindconclusie van het FT-rapport.

BIA en FE

Toelichting door de beoordelaar.

De vragen aan de WAR luiden: Kunt u zich vinden in de eindconclusie en de antwoordbrieven?

- Reactie WAR
De WAR kan zich vinden in de BIA.

FE

Toelichting door de beoordelaar.

Vragen aan de WAR: Wat is uw mening ten aanzien van het modelleren van *treatment waning*? Bent u het eens met de gehanteerde ICER-range? Bent u het er mee eens dat de FE-analyse van voldoende methodologische kwaliteit is?

Reactie WAR

Onze referentie
2022040531

- Volgens de voorzitter zou eigenlijk de eerste vraag aan de WAR moeten zijn: Bent u het eens met het onder één noemer houden van de primaire en secundaire preventiegroepen? De effectiviteit is in beide subgroepen klinisch relevant. De studie is echter niet 'gepowerd' op het aantonen van een statistisch significant verschil tussen deze subgroepen. De uitkomsten van de studie betreffen de gehele studiepopulatie.
- Een WAR-lid merkt op dat feitelijk farmacotherapeutisch geen harde knip gezet kan worden tussen deze groepen. De discussie richt zich puur op de kosten die het behandelen van deze groepen met zich meebrengt.
- De vraag over treatment waning is volgens een ander WAR-lid belangrijk voor een zuivere beoordeling van de effectiviteit.. Hij betwist de keuze van de registratiehouder om de effectiviteit van de behandeling twintig jaar door te laten lopen, terwijl duidelijk is dat een periode van tien jaar feitelijk al (te) lang is. Hij adviseert om in het definitieve rapport tien jaar als uitgangspunt te nemen. Qua methodologie voorziet hij hierbij geen grote problemen.
- Een WAR-lid vindt het te billijken om het middel voor de ene groep wel, en voor de andere groep niet te vergoeden zoals dat in het Verenigd Koninkrijk ook door NICE is voorgesteld. Er zijn in de REDUCE-IT studie op voorhand al twee subgroepen gespecificeerd. Het middel is in beide groepen *klinisch* effectief. Het middel lijkt in de secundaire preventiegroep echter wel *kosteneffectief* en in de primaire preventiegroep niet. Na een korte plenaire discussie stelt de voorzitter vast dat ook de overige WAR-leden zich daarin kunnen vinden.
- Een WAR-lid nuanceert echter zijn standpunt en wijst op het belang van primaire preventie. Diabeten met een heel hoog cardiovasculair risico zouden kunnen worden uitgesloten van deze behandeling, terwijl die voor hen waarschijnlijk wel effectief is. Een ander WAR-lid erkent dit, maar benadrukt dat niet zeker is in hoeverre dit ook voldoende kosteneffectief is. Dat is niet voldoende onderzocht. Er zaten te weinig mensen met een zeer hoog risico in deze studie.. Als de registratiehouder de prijs (verder) zou verlagen en het middel daardoor ook voor deze groep kosteneffectief zou worden, zou het middel ook voor hen voorgeschreven kunnen worden.
- De WAR vindt de FE-analyse verder van voldoende methodologische kwaliteit voor besluitvorming, en stemt in met gebruik van een ICER-range. Er zijn geen opmerkingen over de FE-onderdelen van de antwoordbrieven.