



WAR CG notulen CGRP-mAbs, erenumab, galcanezumab en fremanezumab (Aimovig®), Emgality® en AJOVY

CGRP-mAbs, erenumab, galcanezumab en fremanezumab (Aimovig®, Emgality® en AJOVY®)

voor de behandeling van profylaxe van therapieresistente episodische migraine, eerste bespreking

17 april 2023

FT rapport & antwoordbrieven

De beoordelaar licht het FT-rapport toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger.

Reactie van de WAR

De referenten zijn het met het Zorginstituut eens om uit te gaan van de 3 gevonden RCT's die de populatie uit de PICO het best benaderen; om deze waarden voor de (sub)groepen met EM te poolen; en om vervolgens met voor subgroepen beschikbare gegevens - ook uit aanvullende studies - breder te verkennen of de extrapolatie naar de subgroep met therapieresistente patiënten verdedigbaar is. De voorliggende trials hebben deels EM en CM tezamen onderzocht dan wel geen strikte eisen gesteld aan de mate van "falen" op bestaande farmacotherapeutische opties.

De referenten kunnen zich vinden in de GRADE-waarderingen. Zij stemmen in met een dubbele afwaardering van de sterkte van het bewijs voor alle uitkomstmaten. Een referent wijst erop dat het lijkt alsof s.c. CGRP-mAbs meer of minder effectief zijn afhankelijk van het aantal eerder geprobeerde migraineprofylactica. De referent meent dat de mate van effect van s.c. CGRP-mAbs onderling vergelijkbaar lijkt ongeacht het aantal eerdere behandelingen. Er selecteert zich dus geen specifiek refractair fenotype uit waarbij de klasse van CGRP mAbs effectiever zou zijn dan eerder geprobeerde migraineprofylactica. Hierbij is van belang dat de effectiviteit van alle migraineprofylactica (incl. s.c. CGRP mAbs) is onderzocht in placebogecontroleerde studies en dus niet head-to-head. Bij ieder migraineprofylacticum lijkt de a priori kans op effectiviteit even groot.

Een referent wijst op het probleem dat 70 mg erenumab in de geïncludeerde trials niet is onderzocht. Deze sterkte lijkt nu mee te liften ondanks gebrek aan bewijs. Het Zorginstituut geeft aan dat alleen erenumab 140 mg is beoordeeld. De 70 mg komt inderdaad mee vanuit de geregistreerde dosering. In de praktijk blijkt dat de 140 mg dosering het meest wordt gebruikt. In extensiestudies waren de patiënten uit de arm met 70 mg erenumab overgezet op 140 mg. De dosering van 140 mg kost evenveel als die van 70 mg (*'flat pricing'*).

De referenten stemmen in met de eindconclusie van het FT-rapport en de wetenschappelijke onderbouwing daarvan. De redactie van de eindconclusie kan aanleiding geven tot het farmacologisch misverstand dat de effectiviteit van s.c. CGRP-mAbs bij een deel van de patiënten superieur zou zijn in vergelijking met de conform de NVN-richtlijn voorafgebruikte migraineprofylactica. Dat kan bij patiënten de onjuiste indruk wekken dat hen het beste middel onthouden wordt puur vanwege de kosten. Meerdere WAR-leden verzoeken het Zorginstituut om in het rapport nadrukkelijker aan te geven dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor klinische superioriteit van de s.c. CGRP-mAbs. Het Zorginstituut zal dit expliciet vermelden in het FT-rapport.

BIA rapport

De beoordelaar licht de BIA toe en stelt de vraag zoals geformuleerd op de voorlegger.

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich vinden in de aanpak en doorrekeningen in de BIA. Ze missen echter nog de kosten van aanvalsmedicatie bij substitutie. Volgens de beoordelaar zijn die achterwege gelaten omdat 1) voor veel aanvalsmedicatie geen recept nodig is (zoals paracetamol) en 2) de kosten van andere aanvalsmedicatie (bijvoorbeeld triptanen) dermate laag zijn, dat deze in het niet vallen vergeleken met de hoge kosten van CGRP-mAbs. De beoordelaar zal dit in de BIA uitgebreider toelichten. Het percentage patiënten met ≥ 4 MMD op profylactische behandeling, dat start met een 5^e profylacticum is gelijk aan 11%. Dit wordt ook gehanteerd als het startpercentage voor de 6^e profylaxe. De referenten vinden dat een 'te' ruime aanname. De beoordelaar zal deze aanname beter onderbouwen in de BIA.

De referenten zijn van mening dat aan de beschrijving van de verdeling van CM en EM een opmerking toegevoegd moet worden over het risico op chronificatie en episodificatie. Zij adviseren om in de conclusie van de BIA op te nemen dat het percentage responders in een real life setting mogelijk hoger zal liggen omdat het definiëren van een responder berust op door de patiënt zelf gerapporteerde uitkomsten.

FE rapport

De beoordelaar licht het FE rapport toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger.

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich vinden in het excluseren van de STRIVE en EVOLVE studie in de base-case analyse, omdat de studiestudiepopulatie niet overeenkomt met de indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.

Zij betwijfelen echter de juistheid van de vaststelling van het aantal MMDs voor responders en non-responders in de CGRP-mAbs en placebo groepen. De verdelingen van patiënten over aantallen MMDs voor responders, danwel non-responders lijken niet te kloppen: de aanname dat non-responders de gemiddelde baseline MMDs van de hele studiestudiepopulatie genereren is ongeldig. Dit is een cruciaal punt en moet door de registratiehouders aangepast worden.

De referenten zijn het ermee eens dat de registratiehouders de onderbouwing voor een hogere ziektelast moeten verbeteren. De door het Zorginstituut aangehouden, huidige ziektelast en bijbehorende referentiewaarde vinden zij vooralsnog adequaat.

Naast de door het Zorginstituut gevraagde verheldering van de productiviteitskosten willen zij ook expliciet bevestigd zien dat de geschatte parameters in het gamma-regressiemodel verdisconteren dat: a) MMDs zowel met werkdagen als met dagen vrije tijd/vakantie kunnen overlappen en in het laatste geval niet tot formele productiviteitsverliezen leiden, b) vanwege parttime werk het gemiddelde aantal verloren werkuren op een door migraine niet-gewerkte werkdag niet 7,2 uur bedraagt en c) er mogelijk sprake is van productie-elasticiteit van arbeid.

De volgende aspecten met betrekking tot de schatting van de productiviteitskosten moeten transparanter gemaakt worden: 1. Hoe goed was de fit van het gamma model voor de schatting van absentisme en presentisme, en welke alternatieve modellen zijn er gefit en getest?; 2. Wat is de onderbouwing voor de 50% aan productiviteitsverlies door presentisme?; 3. Waarom is er bij 0 MMDs nog steeds sprake van absentisme en dus ook productiviteitsverliezen? Dat lijkt per definitie onmogelijk.

De referenten kunnen zich vinden in 1) de aanpak voor de schatting van de utiliteiten en 2) het voorstel van het Zorginstituut om inzichtelijk te maken wat de invloed is op de kosteneffectiviteit van het enkel meenemen van de LIBERTY data als effectparameter.

Om de gevolgen van een mogelijke switch tussen de verschillende CGRP-mAbs inzichtelijk te maken is een scenario met ofwel switchen van medicatie (vrij complex) ofwel gewoon een lagere stopkans dan de 2.38% per-cyclus lange termijn kans (eenvoudig) zinvol om door te rekenen.

De referenten willen dat de registratiehouders de volgende alternatieve base-case analyse uitwerken en aanleveren:

- STRIVE en EVOLVE data niet meenemen in het model;
- Startleeftijd uit de klinische studies aanhouden (44,4 jaar) evenals het percentage vrouwen (86,7%). Hiervan kan gemotiveerd worden afgeweken door te specificeren welke experts zijn geraadpleegd, en schriftelijk te documenteren op welke (gevalideerde) grond zij menen dat een veel lager percentage (74%) gerechtvaardigd is.
- Foutieve verdelingen van patiënten over aantallen MMDs voor responders, dan wel non-responders analyseren/verbeteren. De aanname dat non-responders de gemiddelde baseline MMDs van de hele studiepopulatie genereren is niet juist/valide.
- Tijdshorizon van 25 jaar aanhouden → die acht het Zorginstituut lang genoeg bij een jaarlijks stoppercentage van 5% conform de BIA.
- Maximale WTP van 20.000 euro/QALY handhaven.

Conclusie

Het Zorginstituut heeft aanvullende informatie nodig om definitieve conclusies te kunnen trekken over de kosteneffectiviteit. De (teksten voor de) cruciale aandachtspunten voor de registratiehouders zullen nog aan de referenten voorgelegd worden ter aanscherping en accordering.

**CGRP-mAbs, erenumab, galcanezumab en fremanezumab (Aimovig®, Emgality® en AJOVY®)
voor de behandeling van profylaxe van therapieresistente episodische migraine , tweede bespreking
12 juni 2023**

Zorginstituut Nederland

FT rapport & antwoordbrieven

De beoordelaar bespreekt de binnengekomen reacties, de wijzigingen in het rapport en de antwoordbrieven; en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie van de WAR

Beide referenten kunnen zich vinden in de keuzes bij de GRADE-waarderingen. Zij menen dat dubbel afwaarderen overal gepast is. Zij zijn het er ook mee eens dat in eerste instantie is uitgegaan van de 3 gevonden RCT's, die de populatie uit de PICO het best benaderen, en dat vervolgens met de voor subgroepen beschikbare gegevens - ook uit aanvullende studies - breder is verkend of de extrapolatie naar de subgroep met therapieresistente patiënten verdedigbaar is.

Een referent merkt op dat het spanningsveld tussen prijsoverwegingen en de medische richtlijn, dat de beroepsgroep ervaart bij de patiëntenzorg, invoelbaar is maar niet oplosbaar. Dit klinkt door in de antwoordbrieven. Als fabrikanten van mening zijn dat eerder gebruik van een CGRP-mAb een beter klinisch alternatief is, zoals ook de patiëntenvereniging aangeeft, dan zouden zij dit kunnen aantonen met een directe vergelijking met de meest toegepaste profylactica in een goed opgezette studie. Dit bewijs is nu helaas niet beschikbaar. Andere WAR-leden sluiten zich hierbij aan.

Een referent stelt voor om het naschrift over het gebruik van een tweede CGRP-mAb na falen van een eerste CGRP-mAb in te korten en dat standpunt in de hoofdtekst op te nemen. De andere referent suggereert om ook aan het FK-advies toe te voegen dat er geen bewijs is dat sequentieel gebruik van meerdere CGRP-mAbs zinvol is. De WAR stemt daarmee in.

Beide referenten adviseren om de antwoordbrieven zakelijk en feitelijk op te stellen, en daarbij niet de toon van de reactie van de registratiehouders als uitgangspunt te nemen.

De beoordelaar stelt voor om het naschrift in te korten, maar het wel als een naschrift te handhaven, omdat partijen hier in de consultatieronde niet op hebben kunnen reageren. Het berust immers op het GVS-advies voor gebruik bij chronische migraine uit 2021. Inmiddels zijn er onderzoeken (gaande) over de inzet van een 2^e CGRP-mAb na falen van een 1^e CGRP-mAb. Er is tot nu toe echter geen onderzoek met wetenschappelijk bewijs dat het een therapeutisch zinvolle interventie is. Omdat in dit dossier geen specifieke claim over achtereenvolgend gebruik van CGRP-mAbs is ingediend, is dit onderzoek in dit rapport niet besproken. De WAR gaat hiermee akkoord.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de eindconclusie en in de aanbevelingen voor de aanpassingen in het FT-rapport, in het FK-advies en in de tekst over het FT-rapport in de antwoordbrieven.

BIA rapport & antwoordbrieven

De beoordelaar bespreekt de binnengekomen reacties, de wijzigingen in het BIA-rapport en de antwoordbrieven. De beoordelaar stelt de vragen zoals vermeld op

de voorlegger.

Zorginstituut Nederland

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich er in vinden om aan de BIA 'een tweede scenario' toe te voegen, dat gebaseerd is op zowel de reactie en documentatie van de zorgverzekeraars tijdens de consultatie als ZIN's eigen analyse van zijn recente declaratiedata over gebruik van CGRP-mAbs bij chronische migraine (Q1 2023). De data wijzen erop dat er na 12 maanden minder dan 10% van de patiënten stopt met de behandeling. Dat is vele malen lager dan ZIN in 2021 in zijn BIA voor chronische migraine had voorzien. De referenten zijn akkoord met (de onderbouwing van) het tweede scenario op grond van de declaratiedata in Nederland.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de aanpassingen van de BIA, in de eindconclusie en in de tekst over de BIA in de antwoordbrieven.

FE rapport

De beoordelaar bespreekt de binnengekomen reacties op het FE-rapport, de belangrijkste wijzigingen in het rapport en de tekst over het FE-rapport in de antwoordbrieven; en stelt aansluitend de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich op hoofdlijn vinden in de antwoorden van de registratiehouders op de vragen over productiviteitskosten. Er zijn echter nog belangrijke punten die niet (voldoende) verhelderd zijn: 1. Er is geen onderbouwing en/of validering door klinische experts van de aanname dat de mate van presentisme tussen EM- en CM-patiënten gelijk is, 2. Inzicht in de verhouding EM- vs. CM-patiënten in MIDAS analyse ontbreekt, 3. Inzicht in de fit van regressiemodel en alternatieve modellen voor presentisme ontbreekt. Daarnaast lijken de kosten van ziekteverzuim voor parttimers, die hun uren over onvolledige werkdagen verdelen, te worden overschat omdat 7.2 uur per dag staat voor een gemiste werkdag. Dit betreft een onbekend deel van het parttime werk. Als gemiddeld 6 uur per werkdag wordt aangenomen, dan zou de ICUR van 9700 euro fors stijgen naar 17800 euro, niet ver van de kritieke grens van €20.000. Deze punten laten zien hoe kwantitatief gevoelig de resultaten zijn voor alternatieve schattingen van het productieverlies.

Beide referenten zijn akkoord met handhaving van de referentiewaarde van €20.000 per QALY. Zij achten de door ZIN hiervoor vermelde (wetenschappelijke) argumenten valide. Er is geen valide reden de ziektelast te verhogen.

Beide referenten vinden, alles overziend, de FE analyse inhoudelijk van onvoldoende kwaliteit om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit. De registratiehouders hebben, hoewel het Zorginstituut hun dat uitdrukkelijk had gevraagd, diverse belangrijke punten niet adequaat verhelderd. De WAR benoemt in dit kader de volgende tekortkomingen als meest cruciaal:

- Het feit dat de beschikbare individuele patiëntdata (IPD) nog altijd niet gebruikt is na poolen van de 3 relevante studies dan wel op basis van 1 van deze 3 studies, vindt de WAR niet acceptabel. De registratiehouders hebben daardoor het door ZIN geduide probleem van de foutieve verdelingen van patiënten over aantallen maandelijkse migrainedagen (MMDs) voor responders c.q. nonresponders niet adequaat opgelost. Dit blijft dus een kritiekpunt. De twee aangeleverde scenario's (*die nog steeds niet op individuele patiëntgegevens zijn gebaseerd*) laten al enorme stijgingen in de ICERs zien, en dat is 'farmaco-economisch zorgwekkend'. De referenten geven aan dat de IPD er wel degelijk moeten zijn, omdat anders de 50% MMD

reducties niet vastgesteld hadden kunnen worden. Het is in deze situatie voor ZIN daardoor niet mogelijk om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van de s.c. CGRP-mAbs bij EM.

- Het feit dat consequent is geweigerd om een scenario-analyse uit te voeren met een klinische relevantiegrens, die de werkelijke klinische praktijk in Nederland reflecteert, vindt de WAR niet acceptabel. ZIN heeft dit al aan de registratiehouders gevraagd in het vooroverleg voorafgaand aan de start van de dossierbeoordeling, en dit verzoek nogmaals specifiek herhaald tijdens de consultatie na de eerste WAR-bespreking. BIA en FE zijn gericht op de impact en waarde in de actuele klinische praktijk in Nederland en zouden dus ook aantoonbaar daarop moeten aansluiten. Anders zijn de resultaten niet voldoende informatief en bruikbaar voor praktijkconforme besluitvorming over de kosteneffectiviteit.
- Het feit dat er nog altijd onduidelijkheden zijn over de schatting en onderbouwing van de productiviteitskosten. Op belangrijke aspecten zijn deze inhoudelijk niet (voldoende) transparant. Daardoor heeft ZIN daar geen goed zicht op. Omdat de productiviteitskosten een zeer cruciale inputparameter vormen voor de kosteneffectiviteitsschatting van een behandeling voor een aandoening als migraine, is dat echter essentieel. Omdat ZIN onvoldoende vertrouwen heeft in de kwaliteit van de door de registratiehouders overgelegde schattingen van de productiviteitskosten, zijn deze daardoor ook niet (voldoende) betrouwbaar om de kosteneffectiviteit van de s.c. CGRP-mAbs bij EM betrouwbaar te kunnen inschatten.

Daarnaast zijn er nog diverse minder relevante beperkingen van de analyses, die het gevolg zijn van het negeren van specifieke verzoeken van ZIN daaromtrent. Het feit, dat op methodologisch niet deugdelijke gronden is geweigerd om een scenario-analyse uit te voeren o.b.v. de LIBERTY data als effectiviteitsinput, vindt de WAR bedenkelijk. Dit alles staat nog los van het feit dat het effect van *treatment waning* niet is onderzocht (vanwege gebrek aan kennis/data; beste inzichten geven alleen behoud van behandelingseffect aan voor 1-5 jaar). De ICER zou daardoor aanzienlijk hoger kunnen uitvallen, als patiënten het middel wel degelijk zouden blijven gebruiken - omdat er geen alternatief is - terwijl de voordelen daarvan afnemen.

De referenten kunnen zich vinden in de tekst over het FE-rapport in de antwoordbrieven.

Conclusie

Op voorstel van de voorzitter stelt de WAR de conclusie van de bespreking van het FE-rapport als volgt vast: "Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse niet gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming." Er is geen deugdelijk advies mogelijk over de kosteneffectiviteit van de CGRP-remmers in therapieresistente EM, nu de registratiehouders de individuele patiëntgerelateerde uitkomsten uit klinische studies bewust niet hebben ingezet om de door ZIN gevraagde analyses te onderbouwen. De WAR benadrukt dat dit niet betekent dat zij van mening is dat deze middelen wel of niet kosteneffectief zijn, of dat ze te duur zijn. De WAR kan daarover gewoonweg geen valide en betrouwbare uitspraak doen door ernstige tekortkomingen in de aangeleverde analyse(s), die de registratiehouders hadden kunnen verhelpen, maar die zij ondanks (herhaald) verzoek van ZIN niet verholpen hebben.