



# WAR CG notulen venetoclax (Venclyxto®)

## venetoclax (Venclyxto®), eerste bespreking

30 augustus 2021

### FT rapport

Venetoclax is sinds kort geregistreerd bij patiënten met gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML). Venetoclax moet in combinatie met een hypomethylerend middel (HMA) waaronder azacitidine of decitabine worden toegediend.

De huidige standaardbehandeling bestaat uit HMA monotherapie. In de nieuwe HOVON-richtlijn wordt echter benoemd dat wanneer de vergoedingsaanvraag van venetoclax is afgerond, de voorkeur uitgaat naar behandeling met venetoclax in combinatie met een HMA.

De effectiviteit van venetoclax in combinatie met azacitidine vergeleken met azacitidine monotherapie is onderzocht in één fase 3 RCT (VIALE-A). De resultaten van deze studie laten zien dat toevoeging van venetoclax aan de behandeling met azacitidine een positief effect heeft op de algehele overleving. Het gaat dan om een winst van ongeveer 5,1 maanden. Het is nog onduidelijk wat de invloed van de toevoeging van venetoclax aan behandeling met azacitidine op de kwaliteit van leven is. Toevoeging van venetoclax aan de behandeling met azacitidine zorgt voor een klinisch relevante verhoging van de incidentie, ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten vergeleken met azacitidine monotherapie, maar dit zorgt waarschijnlijk niet voor meer patiënten die de behandeling staken vanwege ongunstige effecten.

De resultaten van de ondersteunende, fase 1b M14-358 studie laten zien dat toevoeging van venetoclax aan decitabine vergelijkbare effecten op de algehele overleving heeft als toevoeging van venetoclax aan azacitidine.

ZIN concludeert dat venetoclax voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Dit wordt onderschreven in een recent rapport van EUnetHTA dat met dezelfde conclusies komt.

### *Referenten*

- Referenten kunnen zich vinden in de argumentatie en de concepteindconclusies.
- Er is een placebogecontroleerde studie gedaan.
- Mogelijk discussiepunt is de indirecte vergelijking met decitabine.
- HOVON heeft het al in de richtlijn opgenomen.
- In de flow-chart wordt gerefereerd naar zes geïnccludeerde artikelen in de analyse. Er worden er echter slechts twee studies besproken, namelijk de VIALE-A en de fase 1b M14-358 studie. De beoordelaar zal in het dossier verduidelijken welke geïnccludeerde artikelen betrekking hebben op welke studies.
- Het gebruik van venetoclax in combinatie met een HMA geeft meer ongunstige bijwerkingen dan HMA monotherapie. Dit zorgt echter niet voor meer uitval; deze is namelijk 24,4% versus 20,1%.
- Er zijn geen aanwijzingen dat er significante verschillen in de

- kwaliteit van leven zijn.
- Al met al, is er sprake van een gunstig effect; op basis van de gegevens is er plaats voor toevoeging van venetoclax aan bestaande HMA monotherapie.
  - Er zijn goede vergelijkbare data en er blijkt een meerwaarde voor venetoclax. De aanbeveling wordt goed ondersteund vanuit de studiedata.
  - Patiënten met AML die nog wat langer willen leven, worden behandeld met azacitidine (Vidaza®). Venetoclax daarbovenop zorgt voor een hogere graad van toxiciteit, maar qua ernstige toxiciteit en belasting voor de patiënt valt het mee. Het gaat met name om behandelbare neutropenie en klachten die niet relevant zijn voor de kwaliteit van leven. Als de progressievrije overleving naar meer dan een jaar (mediaan) wordt getrokken ten opzichte van 9,6 maanden bij HMA monotherapie, is dat een waardevolle toevoeging.

De opsteller neemt bovenstaande input mee in het rapport.

#### BIA

Naar verwachting zullen in totaal 196 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met venetoclax in combinatie met een hypomethyleerend middel. De totale behandelkosten zullen in het derde jaar na marktintroductie € 10,9 miljoen bedragen. Rekening houdend met substitutie wordt de budgetimpact geschat op € 8,9 miljoen in jaar 3.

#### *Referenten*

- Referenten kunnen zich vinden in de aanpak, berekeningen en de concepteindconclusie van de BIA.
- De behandelduur is afgeleid van de VIALE-A studie. Voor venetoclax en azacitidine is een gemiddelde behandelduur van 9,9 maanden gevonden. Dit lijkt niet te kloppen omdat er met de behandeling nog niet is gestopt. De gemiddelde behandelduur is dus gebaseerd op de extrapolatie uit het FE-model die onduidelijk is.
- Bij figuur 1 op pagina 6, zou een box opgenomen moeten worden van patiënten die instromen vanuit de palliatieve kant.
- De voorbeeldberekening onder tabel 2 op pagina 8/9 is niet correct.
- Er is sprake van een inconsistentie van de tabellen 5 en 2: de afronding van het aantal patiënten in jaar 2 en 3.

De opsteller neemt bovenstaande input mee in het rapport.

#### FE rapport

De registratiehouder rapporteert een ICUR van € 74.031 per QALY ten opzichte van een HMA (monotherapie). De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,97 QALYs per patiënt. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 72.048. Als een referentiewaarde van € 80.000 per QALY wordt gehanteerd, dan is de kans dat VEN+HMA kosteneffectief is ten opzichte van HMA monotherapie 65%.

ZIN concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel vooralsnog van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Zorginstituut Nederland

#### *Referenten*

- Referenten kunnen zich vinden in gesignaleerde punten en de concepteindconclusie in het FE-rapport. Er is een betere onderbouwing nodig voor de keuze van de survival-curves en ook voor het feit dat dit niet uit zou maken. Ook in de univariate analyse van de fabrikant is te zien dat het wel uitmaakt.
- Er kan op dit moment geen uitspraak worden gedaan of er sprake is van overfitting.
- Bij de survivalextrapolatie wordt het toetsen van de proportional hazard assumptie overgeslagen. Er wordt dan individueel gefit. Daarbij worden ook verschillende typen survival modellen fitten voor de één en voor de andere arm gehanteerd. Dat is vrij ongebruikelijk. Als er individueel wordt gefit, heeft het de voorkeur hetzelfde type model te fitten maar met eigen parameters. Als voor de ene arm exponentieel wordt gefit, moet dat voor de controlearm ook. Bij het afwijken daarvan is argumentatie nodig. Dit gebeurt ook bij de progression free survival. Bij de treatment duration is het onduidelijk waarom er voor deze curve wordt gekozen. Meer informatie daarbij is nodig.
- Venetoclax levert meer adverse events op. In de kosten is geen groot verschil. De adverse events komen niet alleen uit VIALE-A studie maar ook uit een andere fase-3-studie. In het verslag van de registratiehouder staat dat steeds de hoogste incidentie van de twee studies wordt gekozen voor de HMA-arm. Percentages komen niet overeen met die in het FE-rapport.
- Utiliteiten worden wel gemeten in de VIALE-A studie en vervolgens niet gebruikt.
- Gevraagd wordt of het klopt dat er driemaal maal per maand sprake is van een outpatient visit voor de follow-up. Voor de anamnese en physical exams staan deze op 0.
- Er kan niet worden gesproken over overfitting omdat er veel datapunten zijn in de eerste twintig maanden follow-up. Er kan dus prima een model op worden gefit met meerdere parameters. Wat het beste model is om de lange termijn extrapolatie te doen, is niet goed onderbouwd. Er is slechts één criterium gekozen.
- Het is ook niet onderbouwd waarom alternatieve modellen worden gekozen. Het model is door referent gedraaid met een constante hazard ratio voor VEN+AZA ten opzichte van AZA bij EFS en OS lijkt de ICUR omhoog te gaan (naar circa €87.000 per QALY) en daarmee daalt de kans op kosteneffectiviteit bij een WTP van 80.000 van 65% naar 2%.
- De time of treatment is waarschijnlijk enkel gebaseerd op mediane behandelduur. Als dat het enige beschikbare getal is, kan alleen een exponentiële verdeling worden gefit. Die fit is dan perfect omdat de verdeling door de mediaan heen gaat. Vraag is of er geen echte behandelgegevens zijn uit de VIALE-A studie om een goede verdeling te fitten. De mediane behandelduur kan niet uit het artikel worden gehaald.

- Er is een mismatch in de berekende disutiliteiten . Getallen die in de tabel zijn opgenomen, komen niet overeen met die in het excelbestand. Er is een mismatch in wat er is gedaan en wat er wordt gerapporteerd.
- Het spline met 3 knots model is gebaseerd op de eerste twintig maanden en mondt uit in een cure-model. Dit is niet random maar gericht op een gunstige beoordeling. Het is niet plausibel dat mensen met deze behandeling voor het leven zijn genezen. Enkel fit gebruiken als criterium is niet geschikt.

**Zorginstituut Nederland**

De opsteller neemt bovenstaande input mee in het rapport.

## **venetoclax (Venclyxto®), tweede bespreking**

27 september 2021

Zorginstituut Nederland

### BIA

Naar verwachting zullen er 196 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling. De totale behandelkosten zullen in het derde jaar na marktintroductie € 10,9 miljoen bedragen. Wanneer er rekening gehouden wordt met substitutie wordt de budgetimpact geschat op € 8,9 miljoen in jaar drie. Er is in de BIA ten opzichte van de vorige inhoudelijke bespreking één scenario toegevoegd, waarin patiënten die deelnemen aan de klinische studie wel meegenomen worden in de berekeningen. Het gaat om 39 patiënten, waardoor de budgetimpact stijgt naar € 9,1 miljoen.

De commissie zal nog een aantal tekstuele aanpassingen per e-mail sturen, maar inhoudelijk heeft zij niets te voegen aan de BIA.

### FE-rapport

De registratiehouder rapporteert een ICER van € 67.127 per QALY. Met een referentiewaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat venetoclax plus HMA kosteneffectief is 76% ten opzichte van HMA monotherapie. De registratiehouder heeft de meeste discussiepunten beantwoord. De belangrijkste toevoegingen zijn de diverse scenarioanalyses, waarna de registratiehouder de basecase heeft aangepast. ZIN is van mening dat de kosteneffectiviteit van voldoende methodologische kwaliteit is. Twijfel bestaat nog over wat de beste distributie van de basecase is, voornamelijk omdat de scenarioanalyses een grote spreiding laten zien. Hierbij bestaat ook de mogelijkheid om een ICER-range te presenteren als niet één soort distributie de beste wordt bevonden. De vraag is wat de commissie de beste distributie vindt voor de basecase en of zij zich kan vinden in de conceptbrieven aan de partijen, de aanpassingen en eindconclusie.

### *Referenten:*

- Men vraagt zich af of de basecase wel is aangepast, waardoor het moeilijk te bepalen is wat er van de basecase-aannames klopt.
- Ook wordt getwijfeld of de registratiehouder het punt heeft begrepen om eenzelfde verdeling aan te houden in de distributie van venetoclax en de comparator. Er is geen duidelijk beste basecase-scenario, maar de range in de scenario's komt in principe op hetzelfde neer, dus dat is voor de referenten een reden om er geen punt van te maken.
- De impact van het variëren van de gemiddelde behandelduur is niet in het model verwerkt, waardoor niet goed te zien wat hiervan de invloed is op de ICER. In de brief staat dat basecase is aangepast op basis van de punten van de gemiddelde behandelduur, maar het lijkt of het gemiddelde berekend is op de verdeling van de behandelduur die de producent al had. Deze lijkt nog steeds te rekenen met dezelfde verdeling op basis van de mediane behandelduur.

- Omdat de registratiehouder vrij slordig werk geleverd heeft en niet alles zoals hem gevraagd, heeft aangepast is de overweging of het stuk nog eens teruggestuurd kan worden.

**Zorginstituut Nederland**

Conclusie: de referenten hebben nog een aantal essentiële vragen over de manier waarop de berekeningen zijn gedaan en de wijze waarop dit is aangeleverd. Besloten wordt bij de registratiehouder aan te geven dat het huidige model onvoldoende is, maar dat wel de kans geboden wordt om de juiste informatie over de gemiddelde behandelduur aan te leveren. Er wordt afgesproken dat daarna eerst intern met het bureau besproken wordt of deze informatie volstaat, waarna het punt besproken wordt met de betrokken WAR-leden en bij de volgende WAR-vergadering terug te koppelen of het naar tevredenheid afgehandeld is. Mocht het bureau tegen structurele discussiepunten aanlopen, zal het agendapunt plenair in de WAR behandeld worden.