

WAR CG notulen selumetinib (Koselugo®)

selumetinib (Koselugo®), als monotherapie voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder, eerste bespreking

6 november 2023

FT:

De beoordelaar licht het FT-rapport toe. De vraag die voorligt is of de WAR het er mee eens is dat selumetinib, ondanks de zeer lage kwaliteit van bewijs, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Reactie WAR:

De WAR-leden kunnen zich vinden in de eindconclusie dat selumetinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Vanwege de onzekerheid vindt de WAR het van belang dat start- en stopcriteria worden geformuleerd, een indicatiecommissie wordt ingesteld en registratie plaatsvindt. Een WAR-lid vraagt zich af wie de kosten van het register op zich neemt.

Een WAR-lid geeft aan progressievrije overleving (PFS) een lastig eindpunt te vinden bij deze indicatie en vindt de objectieve responsratio overtuigender, aangezien >20% krimp van plexiforme neurofibromen bij natuurlijk beloop niet of nauwelijks voorkomt. Een WAR-lid vult aan dat het opvallend is dat de *natural history* PFS-data meteen dalen en de selumetinib-PFS-data niet. Er kan sprake zijn van *informative censoring*. Een ander WAR-lid geeft aan dat, ondanks dat PFS als uitkomstmaat suboptimaal is, dit wel het primaire eindpunt van de studie is. Een WAR-lid geeft aan dat in het artikel van Gross *et al.* (2023) een relatie tussen tumorrespons en vermindering van symptomen lijkt te zijn aangetoond.

Plexiforme neurofibromen groeien het hardst bij kinderen terwijl de groei afvlakt wanneer patiënten volwassen zijn. Een WAR-lid vraagt zich af of selumetinib ook bij volwassenen wordt ingezet. De beoordelaar licht toe dat selumetinib enkel is geregistreerd om te starten bij kinderen. Eenmaal gestart op kinderleeftijd kan de behandeling met selumetinib worden voortgezet op volwassen leeftijd. Tijdens het scopingoverleg heeft de beroepsgroep aangegeven selumetinib gepast in te willen zetten en onder andere te willen onderzoeken hoe lang selumetinib doorbehandeld dient te worden.

Conclusie:

Selumetinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

BIA:

De beoordelaar licht de BIA toe en stelt de vragen zoals deze zijn vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR:

Het maximale scenario (waarbij er niet vanuit gegaan wordt dat slechts 1/3 van de symptomatische NF1 patiënten met inoperabele PN de behandeling zal starten) staat nu wel benoemd, maar enkel summier beschreven in de conclusie. De WAR ziet dit scenario ook graag gekwantificeerd toegevoegd. Naast het eerder starten zien ze ook nog andere factoren die de budgetimpact kunnen beïnvloeden dus niet de term *maximaal* scenario gebruiken.

Een punt wat de WAR ook nog graag toegevoegd ziet aan het bespreken van de

dosering is dat de verwachting is dat over tijd de budgetimpact wel oploopt. Want er is een vorm van continue behandeling nodig. Dan krijgen we steeds oudere (zwaardere) patiënten met een hogere dosis in de toekomst. De FE-beoordelaar zal dit in de tekst toevoegen.

De WAR kan zich verder vinden in de aanpak en conclusie van de BIA. Behalve een punt en dat betreft de behandelduur die in de BIA aangenomen wordt. Een gemiddelde behandelduur van 825,3 dagen wordt aangenomen, gebaseerd op het 90 dagen update safety report. Dit lijkt nog gebaseerd op de eerste publicatie van Gross et al., en dus de eerste data cutt-off (maart 2019). Beter is om hier uit te gaan van de meest recente data cutt-off (februari 2021) en de behandelduur zo ook consistent te maken met die zoals gebruikt in het FE-model. Dan wordt de mediane behandelduur 4,3 jaar, dus dat is veel langer. De FE-beoordelaar zal de behandelduur aanpassen en uitgaan van 4,3 jaar. De WAR heeft nog een aantal andere tekstuele suggesties om aan te passen. De FE-beoordelaar zal die ook verwerken in de nieuwe versie van de BIA.

Conclusie:

De WAR kan zich over het algemeen goed vinden in de aanpak en conclusies van de BIA maar stelt wel voor om een extra scenario (waarbij meer patiënten behandeling starten) te kwantificeren en de behandelduur gelijk te trekken met de FE-beoordeling.

FE:

De beoordelaar licht het FE rapport toe en stelt de vragen zoals deze vermeld zijn op de voorlegger. Die vragen gaan over het type model dat gebruikt is voor deze heterogene aandoening, de manier waarop de utiliteiten zijn geschat, de 'lage' referentiewaarde die wordt gebruikt en of de WAR zich kan vinden in de conclusie en kritiekpunten van het FE-rapport.

Reactie WAR:

De WAR-leden kunnen zich vinden in de kritiekpunten die in het FE-rapport benoemd worden, de meest belangrijke betreffen de (te optimistische) extrapolatie van PFS en de bepaling van de utiliteiten. De WAR kan zich ook vinden in de conclusie van het FE-rapport.

De WAR kan zich in principe vinden in het type model dat nu gebruikt is (een paritioned survival model), veel onzekerheden die bestaan haal je niet weg door een ander type model te gebruiken (bijv. een patient-level model). Wel worden verbeteringsuggesties gegeven voor de tekst over het type model. Het is volgens de WAR namelijk goed om de verschillende punten al aan het begin van die tekst te noemen. Sommige punten zouden opgelost kunnen worden met een patiënt level model en voldoende data, het punt van het verloop van de ziekte kan echter ook in een andere modelstructuur opgelost worden. Uiteraard kan dit ook een data probleem zijn en dan loop je tegen hetzelfde aan ongeacht welk modeltype je gebruikt. De FE-beoordelaar zal de tekstsuggesties overnemen en dit aanpassen in het FE-rapport.

De WAR vindt de beperkte dataverzameling voor de utiliteiten een grote beperking van de FE-analyse van de registratiehouder en eigenlijk ook een die hen aan te rekenen is. Er had een studie naar kwaliteit van leven (in Nederland) uitgevoerd kunnen worden waarin de EQ-5D meegenomen had moeten worden. De FE-beoordelaar zal dit toevoegen en benadrukken in het FE-rapport. Ook de rapportage van de wel beschikbare kwaliteit van leven data (PedsQol) is nu niet transparant. Opvallend is dat de kwaliteit van leven met PedsQol op 12

maanden gelijk blijft. Er werd bij 37,9% - 53,3% patiënten een klinisch relevante verbetering gevonden. Dus bij de andere helft een verslechtering. De WAR vraagt zich af of dit komt door progressie, door bijwerkingen of andere dingen. De WAR vraagt zich ook af als er op individueel niveau verbeteringen aangetoond worden (in vermindering pijnintensiteit en verbeterde mobiliteit) en dit wordt genoemd, het de vraag is of er ook verslechtering waargenomen is. Vaak wordt er op individueel niveau verbetering genoemd maar als er problemen zijn op groepsniveau, dan moeten er dus ook verslechtingen (of een grote groep met geen effect) zijn. Verder is het onduidelijk waarom kwaliteit van leven data maar tot 12 maanden gerapporteerd zijn terwijl de studies veel langere follow-up hebben. Is er gestopt met verzamelen of is het een rapportage probleem? De WAR vindt dat de registratiehouder alle informatie moet aanleveren over de verzameling van de PedsQol data, dus o.a. de frequentie van meten, bij hoeveel patiënten en met welke follow-up. Ook moet de registratiehouder alle beschikbare kwaliteit van leven data aanleveren en inzichtelijk maken. De FE-beoordelaar zal dit toevoegen aan het FE-rapport.

De WAR kan zich tenslotte ook niet vinden in de manier waarop de utiliteiten nu zijn gemeten en meegenomen in het model. Een vignettenstudie is geen goede bron als input voor utiliteiten in een FE-model. Het is zeer gevoelig voor framing en de conceptuele beschrijving van de gezondheidstoestand (generieke kwaliteit van leven) en de waarderingsmethodes zijn meestal niet volgens onze richtlijn. De WAR maakt dan liever gebruik van empirische kwaliteit van leven data die rechtstreeks uit de studies komen. Ze stellen daarom voor dat de in de studie gemeten PedsQol data gemapt worden met (een van) de beschikbare en gepubliceerde mapping algoritmes. Een aantal WAR-leden zullen de FE beoordelaar deze publicaties opsturen. Mappen is volgens de richtlijn ook geen optimale manier voor het schatten van utiliteiten, maar dit is volgens de WAR wel beter dan het gebruik van een vignetten studie. De utiliteiten die resulteren uit de mapping moeten in de base-case analyse gebruikt worden. In een scenario moet dan het gebruik van de Nederlandse utiliteiten uit de vignettenstudie worden onderzocht. De FE-beoordelaar zal dit als cruciaal kritiekpunt toevoegen aan het rapport.

Wat betreft de vraag van het Zorginstituut of het terecht is om bij deze aandoening uit te gaan van de 'lage' referentiewaarde van €50.000 per QALY, is de WAR van mening dat als dit resulteert uit de (geprefereerde) proportional shortfall methodiek dat inderdaad aangehouden moet worden. Wel zou hierbij eventueel opgemerkt kunnen worden dat de verloren levensjaren misschien laag zijn in deze populatie maar de ziektelast hoog en dan komt dit in de berekening wat ongelukkig uit. Een groot probleem is hier dat het natuurlijk beloop van de ziekte erg onduidelijk en zeer heterogeen is. De WAR vindt dat de ACP hier t.z.t. advies over moet geven. De FE-beoordelaar geeft aan dit als extra informatie mee te nemen naar de ACP.

De WAR-leden geven nog tekstuele verbeteringsuggesties, die de FE-beoordelaar zal verwerken in het FE-rapport.

selumetinib (Koselugo®), als monotherapie voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder, tweede bespreking

Zorginstituut Nederland

22 januari 2024

FT:

De consultatieronde leidde niet tot wijzigingen in het FT-rapport.

Reactie WAR:

De WAR kan zich vinden in het FT-rapport en in de antwoordbrieven, maar zien nog graag de benodigde gepast gebruik afspraken terugkomen in het FT-rapport.

Conclusie:

Selumetinib voor de behandeling van symptomatische, inoperabele PN bij pediatrische patiënten met NF1 van 3 jaar of ouder voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

BIA:

De beoordelaar licht de BIA toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR:

De WAR kan zich vinden in de tekstuele aanpassingen in de BIA op basis van de reactie van de patiëntenvereniging en beroepsgroep. Beide partijen gaven aan het scenario waarin alleen gerekend wordt met patiënten met snelgroeiende neurofibromen en hoge ziektelast het meest realistisch te vinden. De WAR is het met het Zorginstituut eens dat ook het scenario van alle symptomatische patiënten van belang is om door te rekenen. Dit zijn immers de patiënten volgens de geregistreerde indicatie en waarvoor selumetinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De WAR is het er dus mee eens om van twee scenario's uit te blijven gaan.

Wel merkt de WAR nog op dat het scenario met alle patiënten dan het eerste en hoofdscenario moet zijn. Ook vragen ze zich af of het wel juist is dat er in het smallere scenario ook nog marktpenetratie wordt toegepast. Dan lijkt het alsof je dubbel aan het afwaarderen bent en lijkt dat scenario een onderschatting. Het Zorginstituut geeft aan hier nog een keer goed naar te gaan kijken, maar denkt dat er nog zeker andere redenen zijn waarom selumetinib geleidelijk tot de markt zal toetreden dan alleen op basis van de ernst van de aandoening bij de patiënten.

FE:

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

Reactie WAR:

De WAR kan zich vinden in de antwoordbrieven en in principe ook in het aangepaste FE-rapport en de eindconclusie. Ze zijn ook akkoord met de aanpassingen die door de registratiehouder zijn gedaan aan het model. Echter worden er wel nog vraagtekens geplaatst bij het 1,35% progressiepercentage tussen de leeftijd van 18 en 24 jaar. De 1.35% is matig onderbouwd, komt uit een 'eenvoudige' berekening en heeft wel een grote impact. Gezien de

argumenten die gegeven worden voor en het behouden van de exponentiele distributie is de 1.35% misschien wel te laag. De hogere schattingen op langere termijn van de exponentiele distributie worden als argument aangevoerd maar deze lange termijn wordt slechts voor 2 jaar gebruikt en vervolgens afgesneden na 6+2 jaar. Ook lijkt deze 1.35% niet meegenomen in de onzekerheidsanalyse, terwijl deze parameter dus een flinke impact heeft. Het Zorginstituut zal hier meer nadruk op leggen in het rapport. Verder heeft de WAR nog vraagtekens bij de aanname dat na de leeftijd van 24 jaar geen progressie meer zal optreden voor alle patiënten (stabilisatie voor iedereen), terwijl de klinische expert aangeeft dat dit niet plausibel is. De WAR vindt het ook niet goed dat er slechts één expert bevraagd is. Hier had de registratiehouder meer moeite voor moeten doen. Daarnaast zijn meerdere gevraagde aanpassingen niet gedaan. Dat verwoordt het Zorginstituut volgens de WAR goed in het rapport.

De WAR vindt ook de onderbouwing van de registratiehouder om te blijven uitgaan van de initieel gekozen (erg optimistische) PSF-curve te matig. De redenering is overigens vervolgens ook niet gevolgd, dus het klopt niet hoe de registratiehouder redeneert.

De WAR is het in grote lijnen eens met de knelpunten die de registratiehouder beschrijft over het mappen van de PedsQol data bij deze patiëntenpopulatie. Echter vindt de WAR het wel lastig om te bepalen of die knelpunten zwaarder wegen dan de knelpunten die er zijn bij het gebruik van de vignettenstudie. Deze onzekerheid in utiliteitswaarden moet dus zeker worden meegenomen in de ICER range.

De WAR is het met het Zorginstituut eens dat, gezien de onzekerheden over de utiliteitswaarden en de onzekerheid over het progressieve verloop van de aandoening na selumetinib behandeling, uitgegaan moet worden van een ICER range. In de hoogste waarde moet dan uitgegaan worden van een andere (minder optimistische) PFS-curve en een hogere utiliteitswaarde en wellicht een hoger progressiepercentage en hogere leeftijdsgrens (of zelfs helemaal geen leeftijdsgrens). De WAR kan zich vinden in de range van ICERs die het Zorginstituut in de conclusie wil gebruiken.

Tenslotte wordt er door de WAR nog stil gestaan bij de uitleg van de registratiehouder over de censoring. De WAR vindt het interessant dat het dus voornamelijk stakers van de behandeling zijn en dat dit dus niet mogelijk was in het natural history cohort. Een voorwaarde voor censoren is dat het plausibel is dat de geobserveerde data representatief zijn voor het beloop van de patiënten die je censored. De vraag is dan of er vanuit gegaan kan worden dat voor die gestopte patiënten hun PFS goed te schatten is met patiënten die voornamelijk door gaan met de behandeling. De WAR neigt naar "nee". Echter zal het geen cruciaal punt zijn in de FE-analyse omdat de gekozen exponentiele functie vanaf het begin al een daling laat zien. Het Zorginstituut zal dit punt wel nog sterker verwoorden in het FE-rapport.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de aangepaste eindconclusie van het Zorginstituut. Namelijk dat de methodologische kwaliteit van de kosteneffectiviteitsanalyse, in de context van dit ziektebeeld, gezien kan worden als voldoende om de resultaten te kunnen gebruiken voor besluitvorming. Daarbij moet een ICER range worden gebruikt om de onzekerheden die er nog bestaan mee te nemen.