

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 19 december 2016 (1^e bespreking)

Agendapunt 4 cysteamine (Procysbi®)1B

FT

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. De fabrikant claimt dat cysteamine met vertraagde afgifte een therapeutische meerwaarde heeft boven cysteamine met onmiddellijke afgifte vanwege het minder frequente en flexibelere doseringsregime, de geringere bijwerkingen, de toegenomen therapietrouw en de verbeterde kwaliteit van leven. De evidentie voor gunstige/ongunstige effecten van cysteamine met vertraagde afgifte berust op een non-inferioriteit studie en een prospectieve eenarmige extensiestudie (24 maanden behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte). Op basis van deze gegevens is een therapeutische meerwaarde niet vast te stellen. Echter, er is een verschil in gebruiksgemak waarbij cysteamine met vertraagde afgifte om de 12 uur wordt toegediend, terwijl cysteamine met onmiddellijke afgifte om de 6 uur moet worden toegediend wat ook een nachtelijke inname impliceert. Bij voordelen in het gebruiksgemak is alleen sprake van een therapeutische meerwaarde indien er bewijs is voor een klinisch relevante verbetering van gunstige of ongunstige effecten.

Er is in de studies niet deugdelijk aangetoond dat er een verbetering is op de kwaliteit van leven en er bleek geen verschil te zijn in de ongunstige effecten.

Aan de commissie wordt de vraag voorgelegd of de commissie het eens is dat het verschil in gebruiksgemak niet leidt tot een klinisch relevant verschil in gunstige en ongunstige effecten en dat daardoor geen therapeutische meerwaarde geconcludeerd kan worden, maar een gelijke waarde?

FT

Discussie

De eerste referent is het eens met de conclusie van het Zorginstituut 'gelijke therapeutische waarde'. Wel zijn er nog een aantal opvallende zaken die het WAR-lid wil benoemen:

Er is sprake van twee armen met een niet gelijke dosering;

Met betrekking tot de bijwerkingen/ongunstige effecten zijn er geen statistisch significante verschillen. Het is mogelijk dat wanneer de studie groter wordt dat er meer bijwerkingen worden geregistreerd bij cysteamine met vertraagde afgifte.

De fabrikant claimt de meerwaarde op drie punten: verbeterde therapietrouw, minder ongunstige effecten en verbeterde kwaliteit van leven. Voor geen van deze claims is evidence.

In de vergelijkende studie is geen protonpomp remmer als co-medicatie gegeven bij het vertraagde afgifte preparaat, aangezien nog onvoldoende duidelijk was of verhoging van de pH in de maag zou interfereren met de afgifte van cysteamine uit de maagsapresistente capsules. Het voorstel is om in het FT-rapport te vermelden dat de SmPC aangeeft dat een protonpomp remmer gegeven mag worden.

In het rapport wordt geen reactie gegeven op het feit dat de Franse HTA organisatie (Haute Autorité de Santé; HAS) cysteamine met vertraagde afgifte toelaat tot het verzekerde pakket waarbij de HAS oordeelde dat behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte voor een kleine verbetering zorgt bij de behandeling van nefropathische cystinose ten opzichte van cysteamine met onmiddellijke afgifte. Het voorstel is om hier in het FT-rapport een reactie op te geven. Het Zorginstituut geeft aan dat in het rapport van de HAS staat dat zij *verwachten* (in plaats van dat dit is aangetoond) dat er een beter effect op de therapietrouw en dus op effectiviteit kan worden gezien.

Daarbij loopt er nog een studie waarin de twee middelen met elkaar vergeleken worden en waarbij in allebei de armen gekeken wordt naar de kwaliteit van leven.

In het rapport staat dat een retrospectieve studie een positieve correlatie liet zien tussen therapietrouw met cysteamine, gemeten als de mate van verlaging van de leukocytaire cystine concentratie over een bepaalde tijdsduur, en tijd tot het ontstaan van eindstadium nierfalen. Het voorstel is om hier in het rapport een reactie op te geven omdat de mate van daling van

de LCC als mate van therapietrouw wordt gebruikt. Wanneer deze cirkelredenering wordt doorgezet dan zou een betere therapietrouw een betere effectiviteit betekenen; een betere effectiviteit geeft iets over de therapietrouw aan.

De tweede referent deelt de mening dat het middel een gelijke therapeutische waarde heeft maar wil hier wel een nuancering bij aanbrengen. Deze nuancering is dat van de 48 patiënten in Nederland hiervan 24 kinderen zijn. Uit een Nederlandse studie blijkt dat kinderen het moeilijk vinden om het middel 4 keer per dag in te nemen en de nachtelijke inname overslaan. Dit betekent dat gemiddeld drie uur langer tussen twee innames zit en dit een daling van de werkzame stof betekent, waardoor een stijging van de leukocytaire cystine concentratie. Met name kinderen kunnen dus baat hebben bij het nieuwe middel omdat dit tweemaal daags kan worden ingenomen versus viermaal daags. Echter het betreft maar één studie waar de effecten van het overslaan van de nachtelijke toediening op de leukocytaire cystine concentratie onderzocht wordt.

Een WAR-lid brengt in dat ook in de praktijk blijkt dat veel kinderen de nachtelijke inname overslaan. Op grond hiervan stelt het WAR-lid een therapeutische meerwaarde vanwege een verschil in gebruiksgemak voor.

Ingebracht wordt dat bij voordelen in het gebruiksgemak alleen sprake is van een therapeutische meerwaarde indien er bewijs is voor een klinisch relevante verbetering van gunstige of ongunstige effecten. Dit is bij het voorliggende dossier niet het geval en daarbij heeft het middel ook ongunstige effecten, zo mag het niet voor of na het eten worden ingenomen.

De tweede referent geeft aan dat in het FT-rapport onevenredig veel aandacht gegeven wordt aan de kwaliteit van leven studie en vraagt om dit in te korten.

Het voorstel is tevens om de discussie over de uitkomstmaat, waar twijfel over is, eerder in het rapport naar voren te laten komen. In het voorliggende rapport komt dit pas bij de paragraaf over het gebruikersgemak aan de orde.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR adviseert het Zorginstituut dat de concept conclusie is dat bij de behandeling van bewezen nefropathische cystinose, cysteamine met vertraagde afgifte een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van cysteamine met onmiddellijke afgifte (Cystagon®).

BIA

Omdat de concept conclusie 'gelijke therapeutische waarde is' is de BIA niet meer relevant. Bij deze concept conclusie wordt **cysteamine (Procysbi®)** geclusterd met cysteamine met onmiddellijke afgifte (Cystagon®).

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 27 februari 2017 (Procysbi®), 2^e bespreking

Cysteamine (Procysbi®) 1B

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Bij de eerste bespreking van de conceptrapporten op 19-12-2016 luidde het advies van Commissie: de WAR is het eens met een therapeutische gelijke waarde van cysteamine met vertraagde afgifte ten opzichte van directe afgifte bij de behandeling van nefropathische cystinose.

De rapporten zijn uitgestuurd naar Raptor Pharmaceuticals (nu Horizon), het Nederlands Expertisecentrum voor cystinose, de Cystinose Groep Nederland/VKS en ZN/VAGZ.

De fabrikant heeft additionele, niet gepubliceerde, data aangeleverd met betrekking tot kwaliteit van leven. Dit betreffen de absolute veranderingen in de kwaliteit van leven (PedsQoL) in de RP103-03 studie, en een studierapport met niet gepubliceerde data uit de nog lopende RP103-07 studie (clinicaltrials.gov: NCT01733316). De gegevens uit de RP103-03 studie zijn niet gepubliceerd en er is hiervan ook geen studierapport met volledige onderzoeksgegevens opgestuurd, het betreffen enkel losse tabellen in de brief met gegevens. De gegevens met betrekking tot de RP103-03 studie (en daarom ook een metaanalyse

van effect op kwaliteit van leven uit de RP103-03 en RP103-07 studie) zijn om deze reden verder niet meegenomen in het rapport. De absolute getallen in verandering van kwaliteit van leven in de RP103-04 studie (slechts procentuele verandering is gepubliceerd)

zijn niet aangeleverd door de fabrikant.

FT

Discussie

De eerste referent is het eens met alle vier de vragen die aan de WAR zijn voorgelegd. Deze vragen luiden:

- Bij een voordeel in het gebruiksgemak is alleen sprake van een therapeutische meerwaarde indien er aangetoond is dat dit leidt tot een klinisch relevante verbetering in gunstige/ongunstige effecten. Bent u het eens dat wij op grond van de additionele gegevens niet anders kunnen concluderen dan een gelijke waarde?

- Bent u het met ons eens dat op basis van additionele niet gepubliceerde gegevens (de absolute veranderingen in de kwaliteit van leven (PedsQoL) in de RP103-03 studie, en een studierapport met niet gepubliceerde data van 5 patiënten op de PedsQoL uit de nog lopende RP103-07 studie) en slechts een *verwachting* dat de KvL verbetert een conclusie meerwaarde niet aangewezen is? Ook niet n.a.v. de argumenten van de fabrikant dat het om een weesgeneesmiddel en kleine patiëntengroep gaat waardoor een verschil in KvL moeilijk aan te tonen is?

- Bent u het eens met de onderbouwing waarom er onzekerheid bestaat over dat een verschil in therapietrouw (zoals wordt gerapporteerd in een niet-gepubliceerde studie) van klinisch relevante invloed is op de lange termijn uitkomsten?

- Bent u het eens met de antwoordbrieven en de overige aanpassingen in het rapport? De eerste referent geeft aan dat de conclusie van de WAR gebaseerd is op het feit dat er geen meerwaarde kan worden aangetoond in gunstige effecten en ook niet op ongunstige effecten. Met betrekking tot de (niet gepubliceerde) kwaliteit van leven studies geeft de eerste referent aan dat hier geen uitspraak gedaan kan worden over de verschillen tussen de cysteamine producten.

De eerste referent is het niet eens met het standpunt dat het moeilijk is om bij zeldzame ziekte een studie naar de kwaliteit van leven uit te voeren. Ondank dat dit moeilijk is, kan dit wel.

De tweede referent is het ook eens met alle vier de vragen en sluit zich aan bij de bevindingen van de eerste referent.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR is het eens met de conclusie van het rapport die luidt: cysteamine met vertraagde afgifte is niet-inferieur ten opzichte van cysteamine met directe afgifte voor het effect op de leukocytaire cystine concentratie in een gecontroleerde setting. Dit effect werd bereikt met een dosering van gemiddeld 82% ten opzichte van de dosering van cysteamine met directe afgifte.

Op basis van de studieresultaten kan geen uitspraak worden gedaan over het incrementele effect van cysteamine met vertraagde afgifte ten opzichte van directe afgifte op de kwaliteit van leven. De leukocytaire cystine concentratie bleef, bij behandeling met cysteamine met vertraagde afgifte, onder de therapeutische target waarde van 1 nmol hemicystine/mg eiwit gedurende een periode van 24 maanden. De nierfunctie en groeisnelheid bleven behouden over een periode van 24 maanden.

Cysteamine met vertraagde afgifte heeft een vergelijkbaar profiel voor ongunstige effecten als cysteamine met directe afgifte, waarbij gastro-intestinale klachten het meest frequent voorkomen. Het is niet bewezen dat er een verschil is in het optreden van de mate van halitose of een lichaamsgeur van zwavel. Cysteamine met vertraagde afgifte wordt om de 12 uur toegediend, terwijl cysteamine met directe afgifte om de 6 uur moet worden toegediend wat ook een nachtelijke inname impliceert. Het gebruiksgemak van cysteamine met vertraagde afgifte lijkt hierdoor groter. Echter, op basis van onzekerheden met betrekking tot een verschil in therapietrouw en het effect daarvan op lange termijn uitkomsten, tezamen met een niet aangetoond verschil in effect op de kwaliteit van leven en op de ongunstige effecten, kan niet worden geconcludeerd dat het verschil in toedieningsfrequentie leidt tot een klinisch relevant verschil in gunstige en/of ongunstige effecten. Derhalve heeft cysteamine met vertraagde afgifte een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van cysteamine met directe afgifte.