

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

Elosulfase alfa (Vimizim®) 1A

FT

Inleiding

Het advies van de WAR bij de eerste beoordeling was dat elosulfase alfa niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit advies is overgenomen door de Raad van Bestuur en uitgebracht op 1 maart 2016. Als gevolg hiervan is de behandeling van alle patiënten (tussen de 10 en de 20) rond de afgelopen zomer gestaakt. Aanleiding voor de herbeoordeling is de extensiestudie die nog niet eerder door de WAR is beoordeeld. De fabrikant is van mening dat deze data het behoud van het effect laat zien, hetgeen stabilisatie van het ziekteproces betekent.

FT

Discussie

De eerste referent onderschrijft de concept-conclusie van het Zorginstituut. De langere extensiefase heeft geen nieuwe resultaten laten zien en de referent stelt voor de discussie, die de WAR voerde toen het dossier voor het eerst voorlag, niet opnieuw te voeren. De referent plaats wel de kanttekening dat er wellicht een subgroep (jonge kinderen) is die nog geen botschade heeft en bij wie het middel wel effectief is. Door het Zorginstituut is bij de fabrikant expliciet gevraagd om stratificatie naar leeftijd, maar de fabrikant heeft deze niet aangeleverd. Dit kan nogmaals gevraagd worden, maar de verwachting is niet dat de fabrikant dit gaat aanleveren.

Ook de tweede referent onderschrijft de conceptconclusie en is van mening dat het niet verdedigbaar is dat het middel effectief is. De effecten zijn klein en niet klinisch relevant. Daarnaast ontbreekt een placebo-arm.

Toelating tot het VT-traject zou volgens de tweede referent op basis van een nieuwe studie moeten gebeuren, en niet op basis van de nieuw aangeleverde gegevens van een extensiestudie.

Een WAR-lid stelt eveneens dat er geen nieuwe data zijn die een VT-trajectrechtvaardigen.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

Op basis van de nieuwe gegevens is de WAR tot de conceptconclusie gekomen dat bij de behandeling van Morquio A syndroom elosulfase alfa niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, en dat het product ook niet geschikt is om op te nemen voor een VT-traject.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 24 april 2017 (Vimizim®) 2^e bespreking

Elosulfase alfa (Vimizim®), Standpunt Intramuraal, tweede bespreking

Inleiding

Dit betreft herbeoordeling van het weesgeneesmiddel elosulfase alfa bij behandeling van het Morquio A syndroom. Eerder adviseerde de WAR het Zorginstituut (ZIN) dat het middel niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op 19 december is het eerste concept farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport besproken. Het advies van de commissie was dat de nieuwe gegevens niet leidden tot een ander oordeel. Het middel was geen kandidaat voor voorwaardelijke toelating.

Aangezien het werkingsmechanisme doet vermoeden dat jonge mensen meer baat kunnen hebben bij de behandeling met elosulfase alfa, heeft ZIN de fabrikant diverse malen gevraagd om subgroep analyses, gekwantificeerd naar leeftijd. De fabrikant heeft deze gegevens recent geleverd. Echter, door de wijze waarop de analyse is uitgevoerd is het niet mogelijk te selecteren wie een wezenlijk hogere kans heeft op klinisch relevante effecten bij gebruik van het middel. Bovendien heeft ZIN de fabrikant diverse keren gevraagd om inzage in de registeronderzoeken, maar deze niet gekregen. Dit heeft tot gevolg dat de WAR zich slechts kan uitspreken op basis van de gemiddelde effecten van het middel. Alles overwegend

leidt dit tot het gelijkblijvende oordeel dat elosulfase alfa voor de overall populatie niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. De registratiehouder, de beroepsgroep en patiëntenvereniging zijn het oneens met de eindconclusie. Er zijn drie hoofdbezwaren: er wordt gewezen op het feit dat het oordeel van ZIN afwijkt van dat van de EMA, FDA en de oordelen in Engeland, Duitsland en Frankrijk. De partijen menen alle drie dat de GRADE-methodiek niet geschikt is om weesgeneesmiddelen te beoordelen. De beroepsgroep vraagt zich af waarom ZIN de fase 2 studie bij kinderen jonger dan 5 jaar niet heeft betrokken in de beoordeling. Ook presenteert de beroepsgroep een nieuw plan, waarin wordt beschreven hoe de beroepsgroep middels voorwaardelijke toelating wil onderzoeken welke specifieke groepen patiënten klinisch relevante voordelen kunnen hebben van behandeling met elosulfase alfa.

Discussie

De referent is het eens met ZIN dat de subgroep analyses en de kwaliteit van leven data die de fabrikant aanleverde geen aanknopingspunten bieden om de eindconclusie van het rapport te wijzigen. De referent vindt het terecht dat ZIN de studie MOR-007 excludeert vanwege het feit dat de data prematuur zijn. Het was een heel klein onderzoek, niet gecontroleerd. De referent kan instemmen met de conceptbrieven, en kan zich vinden in de eindconclusie. De beroepsgroep pleit voor voorwaardelijke toelating. Er is een patstelling; er is één RCT van 24 weken, die enige progressie liet zien, echter niet klinisch relevant naar de huidige maatstaven. De EMA heeft de duur en het eindpunt van de studie goedgekeurd en daarmee is het een geregistreerd middel geworden. Daarom is het ook onethisch geworden om het middel opnieuw te testen ten opzichte van placebo. Het betreft hier een zeldzame aandoening met een vrij heterogene patiëntengroep.

De referent voelt wel voor de argumenten van de twee hoogleraren om coulance te betrachten, hoewel er onvoldoende bewijs is om de effectiviteit op lange termijn aan te tonen. Er is voor deze ziekte geen andere therapie beschikbaar. Het gaat om 17 patiënten in Nederland waarvan er 11 werden behandeld met dit middel, dat maakt het lastig om te voldoen aan de eis dat er ook patiënten buiten de academische centra worden behandeld. De referent kan zich voorstellen dat de WAR coulance betracht en aan beveelt om het middel voor deze patiëntengroep voorwaardelijk toe te laten.

De data uit de MOR 007 studie ondersteunen weliswaar de hypothese dat het middel werkzaam zal zijn, maar het zijn geen data met bewijskracht.

Een WAR-CG lid vindt de argumenten van de referent helder, met name omdat er op dit moment geen therapie is. De vraag is echter wie er moet betalen voor het verkrijgen van meer kennis, de maatschappij of de fabrikant. Toegelicht wordt dat bij een goed voorstel het ministerie van VWS waarschijnlijk bereid is geen al te zwaar punt te maken van de eis dat het middel ook in regionale ziekenhuizen moet worden toegepast. Wat hier ook meespeelt, is het gevoel dat de fabrikant gegevens achterhoudt die er wel zijn en die ZIN niet gekregen heeft. Er is mogelijk meer te zeggen van groepen die al of niet goed reageren op het middel. De fabrikant is bij verschillende gelegenheden nadrukkelijk uitgenodigd om data te delen die de fabrikant van de EMA moet verzamelen in zijn register. Dat heeft de fabrikant echter niet gedaan. Door de manier waarop de fabrikant is omgegaan met de vragen van ZIN is er geen goed zicht op hoe het product gaat werken, en is er weinig vertrouwen in de veelbelovendheid ervan, in zijn algemeenheid of

bij een beperkte groep. Los van de vraag of de voorwaardelijke toelating financieerbaar is, bestaat het gevoel dat de prestatie van het product helemaal nog niet tot de conclusie leidt dat dit product een kandidaat is voor een voorwaardelijk toelatingstraject.

De fabrikant kiest steeds een andere manier van formuleren. In het begin werd aangegeven dat met het verstrijken van de tijd de resultaten duidelijker zouden worden, en nu zijn er meer data, en gemiddeld wordt het resultaat van de 6MWT zelfs iets slechter.

Natuurlijk gaat het om een heterogene groep, maar het zegt meer over de gebrekkige prestaties van het product dan over het feit dat die prestaties niet goed te onderzoeken zijn. Als het een heel goed product was geweest, had het waarschijnlijk veel beter gepresteerd, zelfs met de beperkte aantallen proefpersonen. Daar komt bij dat de fabrikant in zijn reactie heel nadrukkelijk gunstige effecten op andere terreinen suggereert, maar daar geen concrete data voor levert.

De fabrikant heeft heel wat laten liggen, maar de referent is toch geneigd om de mening van de experts te volgen. ZIN wijst erop dat het voorstel dat de beroepsgroep doet, tot op zekere

hoogte aantrekkelijk is. Nadeel echter is dat als het wordt gedaan binnen de context van de huidige vorm van voorwaardelijke toelating, ZIN moet concluderen dat het een veelbelovend product is, en zover is ZIN nog niet. Daar komt bij dat de beroepsgroep vindt dat dan tegen een sterk gereduceerd tarief moet worden gewerkt aan wat eigenlijk een verlengde experimenteerfase is. Het is zeer de vraag of zo'n prijs kan worden uit onderhandeld binnen de huidige vormgeving van de voorwaardelijke toelating.

Dat maakt het een zeer ingewikkelde propositie.

Een principieel punt is dus, wie deze verlengde experimenteerfase moet betalen, de maatschappij, de farmacie, of beide een deel. Die afweging wordt pas gemaakt als de overtuiging bestaat dat het een kansrijke propositie is. Doordat er onvoldoende toelichting is gegeven over de aangeleverde data van de subgroepen, kan alleen worden uitgegaan van de gemiddelden, en die laten geen echte verbetering zien. De registratie beslissing van de EMA, die inhoudelijk te billijken was, blijkt in de praktijk wat ongelukkig uit te pakken, omdat anders dan verwacht het product zich in de praktijk niet duidelijker heeft bewezen dan in de data in het registratiedossier.

Conclusie.

Er is geen andere behandeling voor deze ziekte, maar het middel moet voldoen aan bepaalde criteria om in aanmerking te komen voor voorwaardelijke toelating.

ZIN zal een besluit nemen, gehoord de commissie, die aangeeft dat er nog geen sprake is van 'stand van de wetenschap en praktijk'