

## **Passage uit de notulen van de WAR CG van 31 oktober 2016 (1<sup>E</sup> bespreking)**

### **Agendapunt 7 migalastat (Galafold®)1B**

ET

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. De fabrikant heeft een assay ontwikkeld om de verschillende mutaties te analyseren. Op grond van deze assay zou voorspeld kunnen worden welke patiënten op het middel reageren. In de loop van de klinische studie is deze assay veranderd. Dit heeft geleid tot het verschil tussen de oorspronkelijke intention-to-treat (ITT) populatie en een gemodificeerde ITT populatie. Er zijn twee studies met migalastat:

- een studie waarbij rechtstreeks vergeleken is met enzymtherapie (studieduur was 18 maanden)
- een placebo gecontroleerde studie (studieduur was 6 maanden). Bij deze studie was ook nog een extensie. Over deze extensie zijn de gegevens summier.

De concept conclusie die het Zorginstituut aan de WAR voorlegt is dat migalastat een gelijke therapeutische waarde heeft als enzymtherapie bij patiënten met behandelbare mutaties zoals gedefinieerd in de productinformatie. Deze conclusie is getrokken op basis van bewijs van lage kwaliteit wat betreft de gunstige effecten, en redelijke kwaliteit wat betreft de ongunstige effecten.

ET

#### Discussie

De eerste referent geeft aan dat:

- migalastat geen statistisch significant verschil in uitkomsten laat zien op cruciale of belangrijke uitkomsten ten opzichte van placebo.
- Indirecte vergelijkingen geen statistisch significant verschil laten zien tussen enzymtherapie (ERT) en migalastat op cruciale of belangrijke eindpunten. Het Zorginstituut voegt hieraan toe dat dit ook de directe vergelijkingen betreft.

Op basis van de onderbouwing (geen effect t.o.v. placebo) is de referent van mening dat migalastat een therapeutische minderwaarde heeft. Wanneer de nadruk bij de beoordeling ligt op de vergelijking t.o.v. ERT dan is de referent van mening dat migalastat een therapeutisch gelijke waarde heeft. Daarbij merkt de referent op dat van beide middelen het effect beperkt is en op basis van een directe vergelijking niet van elkaar te onderscheiden. Dit WAR-lid is het eens met het Zorginstituut dat subgroep analyses niet zinvol zijn voor deze beoordeling.

De tweede referent geeft aan dat op basis van de uitkomsten van de studies het moeilijk is om een uitspraak te doen over de therapeutische waarde. Bij de studie ten opzichte van placebo vindt de referent dat verkeerde eindpunten gekozen zijn; het is niet duidelijk wat de gunstige effecten (biomarkers) betekenen.

De tweede referent stelt voor om een aantal vragen aan het expertcentrum voor te leggen.

In het rapport staat verschillende keren dat er met één punt gedowngrade is vanwege onnauwkeurigheid (de studie had weinig patiënten en de event rate was laag). Een WAR-lid mist hierbij de uitleg uit hoeveel patiënten de studie wel zou moeten bestaan zodat geen punt afgewaardeerd wordt. De tweede referent geeft aan dat het om een kleine patiëntenpopulatie gaat. Daarbij begrijpt de WAR dat het ethisch niet verantwoord is om een lang(ere) placebo gecontroleerde studie uit te voeren.

De WAR verwacht niet dat de uitkomsten, die op termijn van de extensie studie komen, een doorslaggevende rol in de beoordeling kunnen spelen omdat het om een niet gerandomiseerde en observationele studie gaat. Het zal waarschijnlijk alleen bevestigen wat al bekend is (een stabiele nierfunctie en afname van de linker ventrikel hypertrofie).

De ziekte van Fabry is een zeldzame ziekte met een kleine groep patiënten, waarbij het moeilijk is om subgroepen te definiëren. De EMA heeft dit ook in haar besluit meegewogen. Het bijwerkingenprofiel van migalastat is gunstiger t.o.v. enzymtherapie. Met de enzymtherapie krijgen enkele patiënten anafylactische reacties.

De vraag van de commissie is op basis waarvan de therapeutische waarde moet worden bepaald. Is dit ten opzichte van placebo of ten opzichte van de enzymtherapie? Het Zorginstituut geeft aan dat het ten opzichte van enzymtherapie is waarbij wel alle informatie die bekend is meegewogen kan worden.

Wanneer de beoordeling plaatsvindt op basis van surrogaat eindpunten dan is het middel effectief, maar er kan niet vastgesteld worden wat de waarde hiervan is voor de patiënten.

Het voorstel is om aan een cardioloog te vragen welke waarde gehecht moet worden aan de afname van linker ventrikel massa index (LVMI) en aan een expert in de ziekte van Fabry om

aan te geven ten eerste of de uitkomsten op LVMI en de geschatte glomerulaire filtratie snelheid (eGFR) van klinische betekenis zijn, en ten tweede of andere uitkomstmaten meer klinische relevantie hebben.

Met betrekking tot het rapport merkt de tweede referent op dat naast de naïeve patiënten er ook de al voorbehandelde patiënten zijn. Het voorstel is om dit geen aparte subgroep te noemen.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR schort haar concept advies op totdat zij de antwoorden van de geraadpleegde cardioloog en expert hebben vernomen. Deze antwoorden laten zij meewegen in het oordeel over de therapeutische waarde van migalastat.

BIA

Inleiding

Er is in april 2016 een FE-vrijstelling verleend. De geschatte budget impact, wanneer rekening wordt gehouden met substitutie van medisch specialistische zorg, ligt tussen de 1,0 en 2,1 miljoen euro.

BIA

Discussie

De eerste referent is niet gelukkig met de vrijstelling die voor het FE-dossier is verleend, mede in het licht van de voorgaande gevoerde discussie over het FT-rapport en het feit dat dit is gebeurd op basis van substitutie met een niet farmaceutisch middel.

De tweede referent is van mening dat de schatting van de nieuwe patiënten aan de bovenkant zit omdat:

- Jaarlijks komen er twee á drie nieuwe patiënten met de ziekte van Fabry bij. Een achtste van deze patiënten heeft de mutatie die met het middel behandeld kan worden. Dit betekent dat na drie jaar maximaal één nieuwe patiënt instroomt en niet drie patiënten waarvan het Zorginstituut uitgaat in haar berekening.
- Het Zorginstituut neemt aan dat alle nieuwe patiënten met de juiste genmutatie starten op migalastat. Op dit moment volgt een groot deel van de patiëntenpopulatie geen enzymtherapie, maar wordt conservatief behandeld. Waarom zouden deze patiënten nu wel allemaal instromen op dit middel? Dit is de referent niet duidelijk.

De tweede referent geeft aan dat er nog kosten zijn die direct samenhangen met het testen van het middel. Zo moet getest worden op de juiste mutatie en op klinische achteruitgang. Verder onderschrijft de referent hetgeen door de eerste referent is aangegeven.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR luidt dat rekening houdend met de aanname dat slechts een beperkt aantal patiënten met de ziekte van Fabry momenteel geen enzymtherapie krijgt, maar wel migalastat zal gaan gebruiken, opname op lijst 1B van het GVS van migalastat (Galafold®) bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder met de ziekte van Fabry en een voor migalastat geschikte mutatie gepaard zal gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €3,1 tot €4,2 miljoen euro in het derde jaar na marktintroductie.

Wanneer ook de besparingen op medisch specialistische zorg worden meegenomen zakt de budget impact naar ongeveer €1,0 tot €2,1 miljoen euro in het derde jaar na marktintroductie. Hierbij is ervan uitgegaan dat migalastat wordt ingezet als monotherapie.

Dossier overstijgende opmerking

Een WAR-lid verzoekt het Zorginstituut een consequente lijn te volgen bij welke substitutiekosten worden meegenomen in de FE.

## **Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 19 december 2016 (2<sup>e</sup> bespreking)**

### **Agendapunt 5**

#### **migalastat (Galafold®) 1B**

FT

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Bij de eerste bespreking van het FT-rapport had het Zorginstituut een conceptconclusie voorgelegd van gelijke therapeutische waarde. De WAR heeft haar mening toen opgeschort en verzocht het Zorginstituut aanvullende informatie te vragen bij een behandelaar van patiënten met de ziekte van Fabry, over de klinische

relevantie van de gevonden uitkomsten, en anderzijds bij een cardioloog, over de klinische relevantie van de gevonden uitkomsten op LVMI.

Het advies van de klinische expert is in het voorliggende rapport verwerkt. Tevens zijn sinds de vorige vergadering twee nieuwe artikelen verschenen. Het eerste artikel betreft de publicatie van de direct vergelijkende trial van 18 maanden met migalastat en ERT, die reeds in het rapport was opgenomen (Hughes 2016). Het tweede artikel beschrijft de validatie van de ontvankelijkheidsassay (Benjamin 2016). De nieuwe informatie heeft ertoe geleid dat de conceptconclusie van het FT rapport nu luidt therapeutische minderwaarde.

FT

#### Discussie

Op basis van het advies van de klinische expert is de eerste referent het eens met afwaardering van eGFR naar een 'overige' uitkomstmaat. De nierfunctie wordt omschreven als bewijs van lage kwaliteit maar kan ook als zeer lage kwaliteit omschreven worden. In de vergelijkende studie met ERT wordt een klein verschil ten gunste van migalastat, met name in LVMI gevonden bij patiënten met een linker ventrikel hypertrofie. Ook in de extensiefase van de placebogecontroleerde studie liet migalastat een gunstig effect zien vooral bij patiënten die al een linker ventrikel hypertrofie hebben. Het lijkt niet aannemelijk dat wanneer het middel bij deze patiëntengroep werkt, het minder of averechts zou werken bij patiënten die dit symptoom niet hebben. Bij kwaliteit van leven en pijn is geen verschil t.o.v. ERT. De geraadpleegde expert vindt de plasma lyso-GI3 een belangrijke uitkomstmaat, De waarde van plasma lyso-GI3 blijft laag gedurende behandeling met migalastat. Dit geeft aan dat het middel werkzaam is. Bij gebruik van migalastat treden minder ernstige bijwerkingen op dan met ERT (14% om precies te zijn, een halvering). Op basis hiervan zou kunnen worden geconcludeerd dat migalastat een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van ERT. Waarbij wordt opgemerkt dat het studies met kleine aantallen patiënten betreft, waardoor de uitkomsten bij voorbaat al onnauwkeurig zijn. De tweede referent vindt het lastig een oordeel te geven omdat, zoals ook in het rapport staat, het bewijs van zeer lage kwaliteit is. Dit geldt voor zowel migalastat als voor de ERT. Daarnaast heeft de expert niet aangegeven in hoeverre de resultaten die zijn gevonden bij de relevante uitkomstmaten klinisch relevant zijn. De referent is het eens met de afwaardering van eGFR naar een 'overige' uitkomstmaat. Het effect dat gezien wordt op LVMI is statistisch significant in de extensieperiode van de placebogecontroleerde studie, maar hier ontbreekt een controlegroep. De resultaten die gevonden zijn t.o.v. ERT zijn niet klinisch relevant. Op basis hiervan is de referent van mening dat niet op een therapeutische meerwaarde kan worden uitgekomen zoals de fabrikant claimt. Voor de overige uitkomstmaten is het effect van migalastat geringer dan van ERT. T.o.v. placebo is het eveneens niet beter. Wanneer strikt op alle punten wordt beoordeeld onderschrijft de tweede referent de conclusie van het Zorginstituut dat migalastat een therapeutische minderwaarde heeft t.o.v. enzymtherapie. Dit komt met name door de geringe kwaliteit van het bewijs met daarbij wel de kanttekening dat dit bewijs er ook niet is voor de enzymtherapie. Voorafgaand aan de eindconclusie wordt in het FT-rapport de deelconclusies gegeven. Het voorstel van de tweede referent is om alleen de eindconclusie te geven waarbij de verschillende aspecten aan bod komen.

In de daaropvolgende discussie wordt nog het volgende gewogen Migalastat geeft itt ERT geen transfusiëreacties. Opgemerkt wordt dat de transfusiëreacties kunnen worden voorkomen door vooraf prednison voor te schrijven en dus geen reden hoeft te zijn de behandeling met ERT te staken. Op basis van de conclusie in het voorliggende rapport is er op het punt van de bijwerkingen geen voordeel voor één van de twee middelen. In overall percentages uitgedrukt is dit 94% (migalastat) versus 95% (ERT). Het Zorginstituut vult aan dat geen van de ernstige bijwerkingen in de gerandomiseerde studies aanleiding gaven tot het staken van de therapie. Migalastat had een statistisch significant effect t.o.v. placebo op plasma lyso-GI3. De geraadpleegde expert gaf aan dat individuele data over lyso-GI3 zeer relevant kunnen zijn. Plasma lyso-GI3 is echter in de placebogecontroleerde studie, halverwege de studie toegevoegd als uitkomstmaat. Het is slechts bij de helft van de patiënten gemeten. De dynamiek en lange termijn betekenis van deze parameter zijn niet bekend. Daarnaast heeft migalastat t.o.v. ERT een aantal aspecten die de toepasbaarheid beperken: Het middel is minder werkzaam (kan 40% lager zijn) wanneer het niet op het voorgeschreven moment wordt ingenomen (direct voor en direct na de maaltijd).

De noodzaak tot anticonceptie bij het gebruik van migalastat.

Bij nierinsufficiëntie kan migalastat niet worden gebruikt maar wel de enzymtherapie. Er wordt op korte termijn geen nieuw bewijs verwacht dat nieuwe inzichten zal geven.

De systematiek is dat wanneer er op basis van de evidentie geen uitspraak kan worden gedaan over de therapeutische waarde, een therapeutische minderwaarde wordt toegekend. In het voorliggende dossier is de evidentie zwak. Hierbij wordt wel de kanttekening gemaakt het kleine aantal patiënten hierbij een rol speelt.

De WAR besluit alles overwegende tot minderwaarde. Waarbij de commissie verzoekt om in de conclusie te onderbouwen dat wegens het gebrek aan goede studies de bewijsvoering niet sterk is en dit tot het oordeel minderwaarde heeft geleid.

FI

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR onderschrijft de concept-conclusie van het Zorginstituut dat migalastat een therapeutische minderwaarde heeft t.o.v. enzymtherapie bij patiënten met behandelbare mutaties zoals gedefinieerd in de productinformatie. Waarbij wordt opgemerkt dat dit berust op onvoldoende gegevens.

Agenda overstijgende opmerking

Er wordt opgemerkt dat bij weesgeneesmiddelen waar het om kleine groepen patiënten gaat met complexe ziektes, de GRADE-methodiek mogelijk minder bruikbaar is.

BIA

Omdat tot de conclusie 'minderwaarde' is gekomen is de BIA niet meer relevant en wordt verder niet in de vergadering behandeld.

### **Passage uit de notulen van de WAR CG van 24 april 2017 (3<sup>e</sup> bespreking)**

Agendapunt 4

#### **Migalastat (Galafold®), Advies Extramuraal, tweede bespreking**

Inleiding

Het punt wordt vandaag voor de derde keer besproken. De tweede bespreking was afgelopen december 2016, het conceptadvies was dat het middel therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van enzymtherapie vanwege onvoldoende bewijs. Daarna heeft de fabrikant een klokstop van drie maanden aangevraagd. De fabrikant heeft binnen de termijn gereageerd, net als de beroepsgroep en één patiëntenvereniging. De fabrikant is het niet eens met de voorlopige conclusie en heeft een uitgebreide reactie gestuurd. De patiëntenvereniging vindt dat het middel beschikbaar moet zijn voor een beperkt aantal patiënten. De beroepsgroep is het eens met de voorlopige conclusie. Bijzonder was dat de beroepsgroep en de fabrikant de reacties op het rapport met elkaar hebben gedeeld. Het conceptrapport is nu aangepast op een aantal punten naar aanleiding van commentaar van de beroepsgroep en enkele punten van de fabrikant. De eindconclusie is niet veranderd.

Aan de commissie worden drie vragen gesteld, zoals in de vergaderstukken verwoord.

Met betrekking tot de derde vraag wordt nog opgemerkt dat het Zorginstituut (ZIN) zich inmiddels heeft verdiept in de criteria voor voorwaardelijke toelating, en de voorlopige conclusie is dat het middel daarvoor niet in aanmerking komt. Een van de primaire criteria

voor voorwaardelijke toelating is dat geneesmiddelen niet alleen in academische maar ook in regionale ziekenhuizen moeten kunnen worden voorgeschreven. Daarnaast zijn er secundaire criteria, zoals een vrij duidelijke kans op meerwaarde in therapeutische of economische zin, maar de verwachting is dat dit middel niet (kosten)effectiever zal zijn dan de enzymtherapie die er al is. De onderliggende reden voor het eerste argument is dat de minister wil dat het middel breed beschikbaar is tijdens de voorlopige toelatingsperiode. De vraag is hoe redelijk die eis is, aangezien het hier om een zeer beperkte patiëntengroep gaat die vaak in één of twee ziekenhuizen worden behandeld. Daarover wordt nu gesproken; de bedoeling is om de procedure Voorwaardelijke Toelating aan te passen en dan ook naar die voorwaarden te kijken.

### Discussie

De referent kan zich vinden in het vasthouden aan de eindconclusie zoals eerder opgesteld. Dat wordt ook ondersteund door de deskundigen op dit gebied. De enige kanttekening is of het middel in aanmerking zou moeten komen voor voorwaardelijke

toelating. De deskundigen van het AMC geven aan dat een studie zou moeten worden opgezet om de meerwaarde voor een specifieke groep patiënten aan te tonen.

De andere referent is het eens met de eindconclusie, en is akkoord met de conceptbrieven. Het argument van de fabrikant dat ZIN een ander oordeel zou hebben dan andere beoordelingscentra onderschrijft de referent niet; die andere oordelen houden vele mitsen en maren in zich, en daarom kan ZIN vasthouden aan de stelling dat er onvoldoende bewijs is.

De vraag over voorwaardelijke toelating is lastiger; misschien heeft het middel op de lange termijn wel aantoonbare meerwaarde. Het is de vraag of dat antwoord binnen het VT-traject komt, dat is 4 jaar of evt. 7 jaar. Met de fabrikant wordt onderhandeld over de prijs tijdens een VT-traject.

Voor voorwaardelijke toelating zijn haalbaarheid en veelbelovendheid doorslaggevend. Er is in dit geval al een behandeling die goed voldoet (enzymtherapie), dat maakt veelbelovendheid minder relevant. Maar het argument van de beroepsgroep is dat het middel prettiger zou zijn in het gebruik.

Het middel voldoet niet aan de huidige criteria voor voorwaardelijke toelating, echter deze gaan veranderen. Er is onvoldoende bewijs voor de therapeutische gelijke of meerwaarde, terwijl het middel wel op de markt is toegelaten. De fabrikant moet met bewijs komen.

Als de conclusie is dat het middel therapeutische minderwaarde heeft omdat er onvoldoende gegevens zijn, dan is het aan ZIN om te bepalen welke gegevens er nog nodig zijn.

Voorwaardelijke toelating zou moeten bijdragen aan meer kennis en evidence op basis van een brede beschikbaarheid. Dan is er ook een paradox; de eis dat het middel niet alleen in academische maar ook in regionale ziekenhuizen moet worden gebruikt, maakt het complexer en ingewikkelder om evidence te vergaren en het te beoordelen. Er is nu een andere behandeling, maar die is bepaald niet doelmatig. In die zin zou het mogelijk moeten zijn om een nieuw middel in de markt te zetten. De fabrikant doet de suggestie om te gaan zoeken naar een subgroep; de vraag is hoe dat zich verhoudt tot voorwaardelijke toelating. Voorwaardelijke toelating kan niet worden geïnterpreteerd als: onder bepaalde voorwaarden zou het voor een bepaalde groep patiënten (bijvoorbeeld een subcategorie of een subpopulatie) kunnen worden toegelaten. De fabrikant moet bewijzen dat het middel wel werkt.

De therapeutische waarde is niet vast te stellen, en dus is er sprake van minderwaarde op basis van onvoldoende gegevens. De commissie is van mening dat voorwaardelijke toelating geen sluiproute moet worden voor fabrikanten om een middel vrij goedkoop in de markt te zetten. De druk wordt wel steeds groter. Veelbelovendheid is het belangrijkste criterium voor voorwaardelijke toelating, en daaraan voldoet het middel niet. Dan is er dus geen mogelijkheid voor voorwaardelijke toelating. De commissie wil graag meer kennis van

het middel, maar dat is niet mogelijk via het traject van voorwaardelijke toelating.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de antwoordbrieven. De WAR is het eens met de aanpassingen in het FT-rapport en met de eindconclusie. De WAR is van mening dat het middel niet in aanmerking komt voor voorwaardelijke toelating.