

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 27 maart 2017 (Plenadren®) 1^e bespreking.

Hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®), Advies extramuraal.

FT

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. De geregistreerde indicatie van hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®) luidt: behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorschypofunctie) bij volwassenen.

De fabrikant claimt dat hydrocortison met gereguleerde afgifte een therapeutische meerwaarde heeft boven hydrocortison met directe afgifte bij een subpopulatie van de geregistreerde indicatie; namelijk patiënten die ondanks een zo goed mogelijk ingestelde substitutiebehandeling met hydrocortison (met directe afgifte) last blijven houden van een ernstige afname van de kwaliteit van leven en die een ongunstig metabool profiel hebben. De meerwaarde geldt volgens de fabrikant voor deze patiëntengroep vanwege een gunstig effect op de kwaliteit van leven en een verbetering van het metabole profiel.

De beroepsgroep heeft in een expert-verklaring een set start- en stopcriteria opgesteld voor de subpopulatie:

De klinische data m.b.t. een effect op de kwaliteit van leven zijn niet overtuigend. Hierbij zijn resultaten uit twee observationele studies (pre-post en prospectieve parallel studie; zie de omschrijving van deze studies in bijlage 2 van het FT-rapport) buiten beschouwing gelaten en worden kort aangestipt in de discussie sectie van gunstige effecten. Het effect op het metabole profiel is niet meegenomen als een uitkomstmaat, maar slechts besproken in de discussie sectie. Een verschil in biologische beschikbaarheid (AUC 0-24 uur bijna 20% lager voor Plenadren versus driemaal daags hydrocortison met directe afgifte) bemoeilijkt een interpretatie van de (zeer summiere, en volgens EMA klinische niet significante) effecten op de metabole parameters. Het Zorginstituut komt uit op een gelijke waarde.

FT

Discussie

De WAR is het eens dat de 2 in het FT-rapport genoemde observationele studies buiten beschouwing zijn gelaten bij het bepalen van het effect op de kwaliteit van leven.

Na een uitgebreide discussie is de commissie van mening dat hydrocortison met gereguleerde afgifte geen therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte.

De commissie baseert haar oordeel om tot een therapeutische minderwaarde te komen op de volgende punten.

Het betreft een cross-over studie. Doordat de blinding ontbreekt is de kwaliteit van leven moeilijk te meten. Mede ook omdat dezelfde populatie wordt gebruikt, die beide behandelingen krijgen en weten welke middelen zij krijgen toegediend. Een WAR-lid is van mening dat het technisch mogelijk is om een geblindeerde studie uit te voeren (dubbele dummy).

In het verleden is bij andere dossiers ook het oordeel minderwaarde gegeven wanneer de gegevens ontbraken om een oordeel te kunnen geven. Om consistent in haar oordeel te zijn vindt de commissie dat dit ook in dit geval van toepassing is.

Om een uitspraak te kunnen doen over de kwaliteit van leven wordt gebruik gemaakt van een farmacokinetische studie die een extensie krijgt met een geselecteerde populatie.

Over de veiligheid wordt in het rapport geconcludeerd dat deze vergelijkbaar is. Een WAR-lid kan zich hierin niet vinden gezien de evidentie die wordt gegeven (korte follow-up, kleine populatie) en de aanwijzingen dat er negatieve effecten zijn zoals toename van lichaamspijn. De kwaliteit van leven gaat in de eerste weken na de switch naar beneden. In het rapport wordt dit alleen benoemd bij de eerste week behandeling van het middel met de gereguleerde afgifte. Een WAR-lid is van mening dat wanneer kwaliteit van leven bij een patiënt bij het gebruik van het nieuwe middel in eerste instantie achteruitgaat t.o.v. de standaard en er vervolgens op lange termijn geen voordeel is, het oordeel minderwaarde gegeven moet worden.

De fabrikant claimt dat hydrocortison met gereguleerde afgifte een therapeutische meerwaarde heeft boven hydrocortison met directe afgifte bij een subpopulatie van de geregistreerde indicatie;

namelijk patiënten die ondanks een zo goed mogelijk ingestelde substitutiebehandeling met hydrocortison (met directe afgifte) last blijven houden van een ernstige afname van de kwaliteit van leven en die een ongunstig metabool profiel hebben.

Op basis van de richtlijnen van de beroepsgroep komt deze subpopulatie uit op een behandeling met prednison, omdat deze groep niet uitkomt met cortison. Met andere woorden deze patiëntenpopulatie faalt op de primaire therapie. Op basis van de claim van de fabrikant is een WAR-lid van mening dat er geen evidentie is om gelijke waarde of meerwaarde te kunnen toetsen.

Het doel van de studie is het normale circadiane ritme van cortisolconcentratie gedurende de dag beter na te bootsen. Dit is niet aangetoond.

Samengevat kan gesteld worden dat:

De patiëntengroep waar de claim voor geldt, niet de patiënten zijn die gerandomiseerd zijn. De claim niet bij de studie past, waardoor de WAR geen uitspraak over de claim van de fabrikant kan doen. Het design van de studie niet gericht is om een uitspraak te kunnen doen over de kwaliteit van leven.

De AUC is na 24 uur bijna 20% lager voor Plenadren® versus 3dd hydrocortison met directe afgifte.

Het oordeel minderwaarde wordt gegeven omdat de gegevens ontbreken om een uitspraak te kunnen doen.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

Het concep-advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat hydrocortison met geregleerde afgifte een therapeutisch minderwaarde heeft ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte voor de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie bij volwassenen.

De minderwaarde wordt gegeven omdat de gegevens ontbreken om een goede beoordeling te kunnen doen.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 28 augustus 2017 (Plenadren®) 2^e bespreking.

(Plenadren®) hydrocortison met geregleerde afgifte, tweede bespreking

FT-rapport

Inleiding

Bij de eerste bespreking was de conclusie van de WAR dat er sprake was van therapeutische minderwaarde, omdat de studieopzet niet aansloot bij de claim van de fabrikant, en omdat de frequentie in ernstige ongunstige effecten groter was bij hydrocortison MR. Dat is naar de fabrikant gecommuniceerd, die het niet eens was met deze conclusie. De fabrikant had met name kritiek op de conclusie van de ernstige ongunstige effecten, en heeft dat onderbouwd met nieuwe gegevens.

De inhoudelijke commentaren van de fabrikant, de beroepsgroep, NVACP en de VAGZ hebben ertoe geleid dat het rapport inhoudelijk is aangepast en dat de conclusie van het rapport is gewijzigd.

Vraag aan de WAR is of de WAR het eens is met de conclusie dat hydrocortison met geregleerde afgifte voor de totale populatie van patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie een therapeutisch gelijke waarde heeft in vergelijking met hydrocortison met directe afgifte.

Discussie

Een WAR-lid stemt in met de verandering van de conclusie in gelijke waarde, de claim dat het product een meerwaarde heeft voor een subgroep is nog niet aangetoond.

Een ander WAR-lid merkt op dat de conclusie minderwaarde destijds was gebaseerd op de opzet van het onderzoek, mensen die een andere kwaliteit van leven hadden dan de vergelijkingsgroep en er waren meer bijwerkingen. Die punten zijn goed weerlegd door de commentatoren. Het WAR-lid is het eens met de conclusie, hoewel het ongemakkelijk blijft voelen om tot die conclusie te komen op grond van uitsluitend een farmacokinetisch onderzoek. Enkele kleine punten op het FT rapport zullen worden aangepast: De internisten geven in hun brief aan dat de daling van de diastolische bloeddruk relevant is. Dat argument wordt in dit stuk niet meer besproken en zal worden toegevoegd. In de discussie is geschrap 'met een verminderde kwaliteit van leven', hier zou moeten worden vermeld dat het een crossover studie is, en de metabole effecten zouden genoemd moeten worden. Tenslotte zou bij de eindconclusie moeten worden teruggekomen op de claim van de

fabrikant. De fabrikant claimt therapeutische meerwaarde, maar de WAR vindt dat er onvoldoende bewijs is voor een therapeutische meerwaarde. Een ander WAR-lid merkt op dat in het rapport wordt opgenomen dat de aanvullende informatie over veiligheid is nageleverd. Dat wordt wel vermeld in de discussie maar niet in de resultaten, en daar zou die studie ook moeten worden besproken. Verder dient de 5-jaars analyse te worden meegenomen, omdat de aanpassing van de conclusie daarop is gebaseerd; dat moet goed terugkomen in het rapport.

Conclusie

De WAR is het eens met de aangepaste conclusie dat hydrocortison met gereguleerde afgifte voor de totale populatie van patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie een therapeutisch gelijke waarde heeft in vergelijking met hydrocortison met directe afgifte.