

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 28 augustus 2017

46e vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

Agendapunt 5

Idebenon (Raxone®), eerste bespreking

FT-rapport

Inleiding

Idebenon is het enige geregistreerde geneesmiddel voor de zeldzame aandoening Leber's hereditaire optische neuropathie (LHON) en is geregistreerd 'under exceptional circumstances'. Het concept standpunt is dat idebenon een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo of geen behandeling. Er zijn aanwijzingen dat 6 maanden behandeling een gunstig effect heeft op de visus. Het grootste effect is tot nu toe gevonden bij de subgroep patiënten met discordante ogen. Een duidelijk effect bij deze subgroep is pathofysiologisch plausibel. Het effect is klinisch relevant. Een Nederlandse richtlijn benoemt start- en stopcriteria voor de behandeling.

Discussie

Er is een korte termijnstudie gedaan, waarbij is gekeken naar de 6-maandsresultaten van dit middel. Daaruit blijkt, kijkend naar de totale populatie, dat er relatief weinig verbetering is, niet klinisch relevant. Er is niet gekeken naar de lange termijneffecten en dat is jammer, want 15-30% van de patiënten herstelt vanzelf. De registratieautoriteit EMA heeft bepaald dat er aanvullend onderzoek moet worden gedaan, met name voor de lange termijneffecten. De bijwerkingen zijn relatief gering en goed te managen. De uiteindelijk gepubliceerde richtlijn dient nog te worden opgevraagd.

Het dossier is helder, met – vrij marginaal - bewijs. De richtlijn gaat uit van 15 maanden behandelduur, terwijl de studie 6 maanden betreft. Verder is een vraag of, als er een tweede verslechtering optreedt, dezelfde medicatie kan worden toegepast. Toegelicht wordt dat voor zover bekend een tweede verslechtering niet voorkomt. Dit kan worden nagevraagd bij de beroepsgroep.

Een ander WAR-lid sluit aan bij de vraag over de duur van de studie ten opzichte van de geadviseerde behandelduur, en zou liever zien dat de richtlijn wordt gevolgd. Het WAR-lid wijst op een tegenstelling op pag. 8 van 46, in regel 8 en 15. In de eindconclusie zou ook het advies Farmacotherapeutisch Kompas moeten worden opgenomen. Verder adviseert het WAR-lid 'alle ogen' (regel 8 eindconclusie) te wijzigen in 'beide ogen'.

Weer een ander WAR-lid adviseert de omschrijvingen bij de interpretaties in bijlage 5 iets consistentier te maken. Bij de voetnoot d (klinische relevantiegrens overschreden) gaat het met name over het betrouwbaarheidsinterval. Welke uitkomstmaat de patiënt het belangrijkste vindt, is niet bekend. Het aanvullende bewijs is niet in de GRADE-tabel opgenomen. De WAR adviseert om dat wel te doen; op basis van bijlage 5 is nu niet te verklaren waarom de conclusie is dat het middel therapeutische meerwaarde heeft. Voorgesteld wordt een tweede GRADE-tabel te maken voor de discordante subgroep, om de consistentie te bevorderen en daarop de conclusie te trekken. In het rapport zal worden aangevuld waarop de behandeltermijn van 15 maanden in de Nederlandse richtlijn is gebaseerd.

Conclusie

De gemaakte opmerkingen zullen worden verwerkt in het rapport. Het standpunt dat idebenon een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo of geen behandeling blijft gehandhaafd.

BIA

Inleiding

Rekening houdend met de aannames over aantallen patiënten, gemiddelde behandelduur, marktpenetratie en therapeutische waarde zal opname op lijst 1B van het GVS van het middel gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen € 870.000 en € 2,3 mln. Dat ligt dicht bij de grens van € 2,5 mln., waarbij opgemerkt dat daarbij is uitgegaan van de maximale behandelduur van 24 maanden voor een hoog aantal patiënten. Doordat de fabrikant een compassionate use programma heeft opgezet, waarmee LHON patiënten nu al toegang hebben tot het middel, zal er op het moment dat het middel wordt goedgekeurd, geen pool zijn van bestaande patiënten die gewacht hebben totdat ze met idebenon konden starten. De 13 patiënten die genoemd worden in tabel 2 op pag. 8 bestaan uit 10 incidentiepatiënten en 3 die worden overgeheveld vanuit het compassionate use programma. Vraag aan de WAR is of de WAR het eens is met de conclusie.

Discussie

De vraag is of alle patiënten die nu deelnemen aan het compassionate use programma daar in blijven op het moment dat het middel vergoed wordt, of dat deze patiënten overstappen naar maatschappelijke vergoeding. Dat laatste lijkt reëel. De aanname dat de financiële regeling zou doorlopen tijdens de budget impact periode klopt dan niet. De aannames zullen op dat punt worden aangepast. Opgemerkt wordt nog dat het middel via internet voor een veel lagere prijs te koop is, maar dat is een informeel circuit zonder kwaliteitscontroles etc..

Een WAR-lid vraagt of er uit het compassionate use programma al informatie beschikbaar is over de noodzakelijke duur van de behandeling. Dat kan worden nagevraagd bij de beroepsgroep.

Conclusie

De BIA zal worden aangepast op de genoemde punten.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 25 september 2017

47e vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 6.

Idebenon (Raxone®), tweede bespreking

FT

Inleiding

De conclusie bij de eerste bespreking was dat idebenon therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo of geen behandeling. Daarbij dient idebenon toegepast te worden conform de Nederlandse richtlijn. Alle partijen zijn het eens met de eindconclusie. De fabrikant had zeer beperkt commentaar op de conceptrapporten, en dat commentaar is verwerkt in de rapporten. De fabrikant heeft op verzoek van de WAR de drukproef van de Europese consensusrichtlijn voor de behandeling van LHON met idebenon meegestuurd. De beroepsgroep geeft aan dat nu er meer ervaring is met idebenon, de richtlijnen iets zijn aangepast. Dit betekent dat de stopcriteria anders zijn. Dit is aangepast in het FT-rapport. De beroepsgroep adviseert om de toestemming om Raxone® voor te schrijven te beperken tot de neuro-ophtalmologen van de drie aangewezen expertise centra. De beroepsgroep adviseert om de toestemming om Raxone® voor te schrijven te beperken tot de neuro-ophtalmologen van de drie aangewezen expertise centra VAGZ oppert om idebenon op te nemen op Bijlage 2

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de eindconclusie.

BIA

Inleiding

De beroepsgroep en de fabrikant hadden geen opmerkingen op de BIA. Bij de eerste bespreking heeft de WAR gevraagd of de beroepsgroep iets kon zeggen over de gemiddelde behandelduur op basis van het compassionate use programma. De richtlijn is aangepast op basis van die ervaringen, en er is een stukje toegevoegd in de BIA over de aanpassingen van criteria die van invloed kunnen zijn op de behandelduur.

Discussie

Een WAR-lid merkt op dat het FT-rapport en de BIA meer consistent met elkaar moeten worden gemaakt. Op sommige pagina's zal de tekst worden aangepast. Een ander WAR-lid kan zich vinden in de BIA en de uitleg van het compassionate use programma en de wijze van inbedding daarvan. Het lijkt het WAR-lid vooralsnog aannemelijk dat de budget impact verkenning gehandhaafd kan blijven, maar door de door de beroepsgroep genoemde veranderingen in de stopcriteria zullen verdeling en percentages op den duur wellicht veranderen, waardoor de behandelduur langer zou kunnen worden en ook de budget impact omhoog kan gaan. Toegelicht wordt dat ZIN bij het maximale scenario al uitgaat van een maximale behandelduur van 24 maanden en een maximaal aantal patiënten. Een ander WAR-lid is het met die uitleg eens; de kans dat de budget impact veel hoger wordt dan € 2,3 mln. is niet heel groot. Toegelicht wordt dat de budget impact over de tijd ook wordt gemonitord en geëvalueerd, zeker bij weesgeneesmiddelen.

Een WAR-lid vraagt of geclausuleerde toelating een mogelijkheid is die kan worden opgenomen in het advies aan de minister. Toegelicht wordt dat de bepaling waar het middel wel of niet mag worden voorgeschreven bij de zorgverzekeraars ligt. Het WAR-lid is van mening dat als de WAR wil bijdragen aan een zorgvuldige

wetenschappelijke onderbouwing in het belang van de patiëntenzorg, die mogelijkheid er zou moeten zijn. Een ander WAR-lid steunt dat, want er kan wel worden beoordeeld dat een middel effectief is, maar als tegelijkertijd wordt vastgesteld dat het juist onder bepaalde omstandigheden effectief is, dan moet dat worden gemeld. Het gaat over de condities van gebruik, en er is ruimte om daar systematisch iets mee te doen.

Conclusie

De WAR geeft mee om in de brief aan de minister het standpunt van de beroepsgroep mee te nemen.

Agendapunt 7.

Ribociclib (Kisqali®) eerste bespreking

FT-rapport

Inleiding

Voor de beoordeling van ribociclib+letrozol is vergeleken met palbociclib+letrozol, waarvan de commissie enige tijd geleden heeft geoordeeld dat dit een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met letrozol. Op basis van een indirecte vergelijking is de voorlopige conclusie dat ribociclib+letrozol een gelijke therapeutische waarde heeft als palbociclib+ letrozol.

Vragen aan de WAR zijn:

- is de WAR het ermee eens dat de indirecte vergelijking tussen ribociclib en palbociclib, in combinatie met letrozol aangewezen is en valide is?
- is de WAR het eens met de conclusie dat het waarschijnlijk is dat de effecten op PFS tussen ribociclib+letrozol en palbociclib+letrozol vergelijkbaar zijn, en dat beide behandelingen een therapeutisch gelijke waarde hebben?

Discussie

Een WAR-lid is het eens met de conclusie. Er is maar één studie, maar het betreft een vergelijkbaar middel met eenzelfde werkingsmechanisme en grofweg dezelfde uitkomstwaarden. Het WAR-lid adviseert om aan de tekst *'die nog niet eerder met hormoontherapie zijn behandeld'* toe te voegen: in de gemetastaseerde setting. Een deel van de patiënten zal hormoonbehandeling hebben gehad in de context van neo-adjuvante of adjuvante behandeling.

Een ander WAR-lid vraagt of het gebruikelijk gaat worden dat de beoordeling wordt gebaseerd op een indirecte vergelijking. Het WAR-lid begrijpt dat wel, maar vindt het toch lastig. Toegelicht wordt dat dit vaker gebeurt, en meestal niet anders kan bij een tweede middel voor eenzelfde behandeling dat kort na het eerste middel beschikbaar komt.

Conclusie

De WAR is het eens met de conclusie.

BIA

Inleiding

De BIA is vergelijkbaar met die van palbociclib; het middel is even duur, de BIA is op dezelfde aannames gebaseerd en gaat uit van dezelfde patiënten aantallen. Dit is het tweede middel in deze klasse, en de verwachting is dat de markt dan verdeeld zal gaan worden.

Er zijn twee scenario's doorgerekend. In het eerste scenario, is de inzet van ribociclib precies even duur als de behandeling met palbociclib. In het tweede scenario is in acht genomen dat er patiënten zijn die een lagere dosering zullen gebruiken. In dat geval leidt het aanpassen van de dosering bij ribociclib direct tot minder kosten,

terwijl dit bij palbociclib niet het geval is. In dit scenario leidt de inzet van ribociclib tot besparingen van ongeveer €12,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Vragen aan de WAR zijn:

- kan de WAR zich vinden in de aannames die worden gedaan in de BIA?
- is de WAR van mening dat de berekeningen juist zijn uitgevoerd?

Discussie

Een WAR-lid vraagt of ZIN contact heeft met organisaties als IKNL over de databehoeftes van ZIN, omdat het WAR-lid concludeerde dat er ingewikkelde berekeningen moeten worden gedaan om – in dit geval - van de incidentie van totale borstkanker te komen tot de incidentie van gemetastaseerde borstkanker. Het WAR-lid constateert dat ZIN wel vaker ingewikkelde berekeningen moet doen om tot bepaalde data te komen. Die data zijn er vaak wel, maar staan niet op de website van het betreffende instituut.

De berekening hinkt wat het WAR-lid betreft op twee gedachten. Met de komst van ribociclib loopt het marktaandeel niet versneld op; de aanname is dat de helft van het marktaandeel van palbociclib overgaat naar ribociclib. Dat zou iets beter moeten worden onderbouwd. Het scenario waarin gerekend is met een verlaagde dosisintensiteit heeft nog wat extra uitleg nodig. Hoe is dit precies berekend? En valt er wel te verwachten dat dit in de praktijk direct leidt tot kostenbesparing? Dit heeft te maken met diverse zaken, en ook met de neiging om iets te overdoseren. Het WAR-lid raadt aan om daar heel terughoudend mee te zijn. Een ander WAR-lid geeft aan dat apothekers bij dit soort middelen wel opletten dat ze niet teveel meegeven.

Conclusie

Aan de hand van de gemaakte opmerkingen zal het rapport worden aangepast.