

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 26 juni 2017 (Translarna®)
1^e bespreking

Agendapunt 7

Ataluren (Translarna®), Advies Extramuraal, eerste bespreking

FT-rapport

Inleiding

Ataluren is als eerste middel geregistreerd voor "Spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patienten van vijf jaar en ouder. De werkzaamheid is niet aangetoond bij niet-ambulante patienten. De aanwezigheid van een nonsense mutatie in het dystrofine-gen moet worden vastgesteld door middel van genetisch onderzoek."

Op 15 september 2016 heeft ZIN een scopingsbijeenkomst georganiseerd met diverse stakeholders. Hieruit kwam voor de ambulante fase van de ziekte van Duchenne de 6MWD naar voren als een cruciale uitkomstmaat. Op 10 oktober 2016 was de voorbespreking over de samenstelling van het dossier met de fabrikant.

In het FT rapport wordt ataluren vergeleken met placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg. Het dossier bevat 2 RCT's waarin ataluren op de primaire uitkomstmaat 6MWD niet statistisch significant verschilde van placebo in de ITT-analyses. Op de cruciale uitkomstmaat 6MWD zijn de resultaten van beide RCT's gepoold; in de pooling is er wel een statistisch significant effect t.o.v. placebo. Maar dit effect is afhankelijk van het gehanteerde minimaal klinisch relevante verschil (MID) niet of nauwelijks of mogelijk klinisch relevant. Ook de uitkomsten op de cruciale uitkomstmaten 'staken vanwege ongunstige effecten' en 'ernstige ongunstige effecten' zijn gepoold. Pooling voor andere uitkomstmaten gericht op gunstige effecten was niet mogelijk; in het algemeen was er op deze uitkomstmaten geen statistisch significant verschil t.o.v. placebo, maar scoorde ataluren numeriek wel gunstiger dan placebo. De conclusie in het conceptrapport is een therapeutische minderwaarde op grond van onvoldoende gegevens over gunstige effecten.

Discussie

De eerste referent meent dat er onvoldoende goed bewijs is. Beide RCT's waren onvoldoende. Het middel is in de EMA twee maal met de hakken over de sloot gekomen voor een voorwaardelijke registratie, de eerste keer begin 2014. Farmacodynamische effecten zijn onvoldoende aangetoond.

De werking is een assumptie; er is geen echt bewijs. Wel is er een grote 'Medical Need' voor een behandeling van de ziekte van Duchenne.

De tweede referent is het er mee eens dat er te weinig 'evidence' is. Het conceptrapport beschrijft de dilemma's adequaat. Problemen zijn:

- 1) dat de ziekte een grote diversiteit qua symptomatologie en beloop heeft;
- 2) dat de ziekte wordt behandeld met een (innovatieve) benadering waar mogelijk veel contextuele factoren een rol spelen qua werkzaamheid (co-medicatie, ondersteunende niet farmacologische behandeling);
- 3) het de vraag is wat de uitkomst moet zijn gezien de vele uitkomstwaarden op korte maar vooral langere termijn (spierkracht, mobiliteit, zelfstandigheid, kwaliteit, dood). Hierbij is van belang dat de laatste decennia een opvallende verlenging van de overlevingstijd is bereikt door "alleen" ondersteunende therapie en met name beademing.

Numeriek komt er t.o.v. placebo een (geringe) winst bij gebruik van ataluren naar voren en opvallend, nauwelijks of geen ongunstige werkingen. De referent acht dit klinisch van belang mede omdat het middel qua aangrijpingspunt aangrijpt op de genexpressie van het dystrofine-eiwit.

De referent meent verder dat het niet terecht is om in GRADE af te waarderen voor de 6MWT als zijnde een surrogaatuitkomstmaat. Andere commissieleden menen dat het niet terecht is om de 6MWT te typeren als een surrogaatuitkomstmaat. Vanuit ZIN wordt toegelicht dat bij eerdere beoordelingen in een vergelijkbaar geval ook afwaardering in GRADE is gedaan, omdat het niet duidelijk is hoe deze uitkomst zich vertaalt naar een effect op het loopvermogen op de langere termijn. Afsproken wordt om ook nu wel af te waarderen maar dit in andere bewoordingen toe te lichten.

Een ander commissielid wijst erop dat dit dossier ook door NICE is beoordeeld en dat het met een aantal voorwaarden (o.a. een 'managed access agreement') is geaccepteerd in een 'patient access scheme'.

De derde referent stelt vast dat de 6MWD ter discussie staat als operationalisatie van het loopvermogen; EMA en het Zorginstituut Nederland zijn zich dit bewust en laten dan ook de secundaire uitkomsten meewegen. Het minimaal klinisch relevant verschil (MID) op de 6MWD is in principe 30 meter. Maar stakeholders geven aan dat 10-20 meter ook al van belang kan zijn, omdat dat bv. wel het verschil kan zijn tussen het zelfstandig naar een toilet gaan of niet. In het rapport worden zowel de 30 meter als een 15-20 meter variant besproken en bij de laatste variant komt ataluren iets beter bovendrijven. Punt van kritiek op het concept-rapport is, dat het baseline niveau van patiënten mee zou moeten wegen bij de vaststelling van een MID anders dan 30 meter.

Die variant van 15-20 meter is misschien niet zo relevant in groepen van patiënten die bij baseline nog minstens 75 of 150 meter halen en de wc waarschijnlijk toch nog wel bereiken als je een halfjaar of een jaar later weer kijkt. De tweede referent sluit hierop aan, en meent dat het rapport af moet gaan op de 30 m en in het licht van de populatie geen ruimte moet laten voor het genoemde alternatief.

De derde referent meent dat onder verwijzing naar een artikel van Friedrich et al. [] in de pooling van de uitkomsten op ongunstige effecten terecht ook de studies worden meegenomen die laten zien dat er geen ongunstige effecten optreden. Ook andere gegevens over ongunstige effecten moeten worden meegenomen, niet alleen uit de 2 RCT's. Dat zal in dit geval uiteindelijk niet zoveel op het betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico doen, omdat het aantal events zo laag is.

De referent meent daarom dat een downgrading in GRADE-termen op dit punt met 2 punten niet terecht is op grond van het betrouwbaarheidsinterval. De imprecisie van de RR is in dit geval vertekend door het kleine aantal events.

De referent gaat akkoord met het voorstel voor therapeutische minderwaarde. Ondersteunend hiervoor is dat de verlenging van de voorwaardelijke registratie niet unaniem is genomen (geen positieve benefit-risk balans) en dat er nog geen farmacodynamische bevestiging is gekomen van de aanname, dat ataluren het ribosoom over het nonsense stopcodon in het mRNA molecuul laat heenlezen.

Conclusie

Het secretariaat zal de genoemde kritiekpunten verwerken in het rapport. De eindconclusie therapeutische minderwaarde op grond van onvoldoende gegevens blijft gehandhaafd.

BIA

Inleiding

ZIN heeft onder voorwaarden een vrijstelling gegeven voor een FE nadat een verzoek tot vrijstelling in eerste instantie was afgewezen. PTC claimt op grond van de gebruikte databases met alle Nederlandse Duchenne patiënten, dat het kostenbeslag niet meer dan €2,5 miljoen zal bedragen over drie jaar. Er was aanvankelijk onduidelijkheid over het aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking zou kunnen komen en de kosten per patient (op basis van behandelduur en gemiddeld gewicht). De schatting van 11 potentiële patiënten, waarvan niet meer dan 8 zullen worden behandeld, resulteert in een kostenbeslag van €2,4 miljoen. ZIN heeft zich het recht voorbehouden om indien nodig in een later stadium op grond van nieuwe gegevens alsnog een FE te eisen. De fabrikant heeft toegezegd dat men de macrokosten op max. 2,5 miljoen zal houden.

Nu nog geen therapeutische meerwaarde kan worden vastgesteld doet de BIA er niet toe, maar ZIN vindt het toch zinvol de BIA te bespreken, mocht het eindoordeel na consultatie kantelen.

Discussie

De referent vraagt of de toezegging van de fabrikant wel opgaat voor een periode van langer dan 3 jaar. Het is de vraag in hoeverre het haalbaar is na 3 jaar de vergoeding te staken en het middel van de patiënten af te pakken.

De referent vindt het vreemd dat in de BIA het aantal patiënten in de tijd stabiel blijft. Men zou verwachten dat dit aantal toeneemt, omdat meer patiënten langer ambulantly blijven. Dit zou in de berekening meegenomen moeten worden.

Enkele andere opmerkingen:

- het gemiddelde gewicht van 26.8 kilo is berekend op 5 tot 11 jarigen in de veronderstelling dat kinderen tegen hun 11e levensjaar niet ambulantly meer zijn; bij een gemiddeld gewicht

van 26.8 kilo moet men geen bandbreedte voor dosering van 24-26 kilo gebruiken, omdat dit te optimistisch is.

- de BIA houdt nu nog geen rekening met jaarlijkse prijsontwikkeling;

De referent geeft aan dat hij mede vanwege deze punten beducht is voor overschrijding van de 2,5 miljoen grens.

Conclusie

De BIA zal worden aangepast op de genoemde kritiekpunten. Omdat het concept-advies van het FT rapport nu een therapeutische minderwaarde is, zal de BIA niet voor consultatie naar partijen worden meegestuurd.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 30 oktober 2017 (Translarna®) 2^e bespreking

Ataluren (Translarna®), tweede bespreking

FT-rapport

Inleiding

De eerste bespreking van dit dossier was op 26 juni jl. De fabrikant heeft een maximale klokstop gevraagd. Intussen hebben alle partijen gereageerd op het conceptrapport.

De conceptconclusie op 26 juni was therapeutische minderwaarde vanwege onvoldoende bewijs. Met uitzondering van VAGZ zijn de respondenten op het conceptrapport het niet eens met dit eindoordeel. Redenen daarvoor zijn dat het om een kleine groep patiënten gaat, een ernstige indicatie, er geen behandel-alternatief is en het gaat om een middel dat geen ernstige bijwerkingen heeft. Een ander aspect in een aantal reacties is de wens voor voorwaardelijke toelating tot de markt. Verder zijn er vragen gesteld bij de toepassing van GRADE bij een zeldzame ziekte en over de klinische relevantiegrens van 30 m die is gehanteerd. Vragen aan de WAR zijn of de reacties aanleiding geven om de therapeutische minderwaarde los te laten, of de WAR het eens is met het handhaven van de MCID van 30m voor de 6MWT en of de WAR zich kan vinden in de beantwoording van de reacties van de partijen.

Discussie

Een WAR-lid wijst erop dat het gaat om een zeldzame indicatie, ernstig zieke kinderen waarvoor geen andere behandeling beschikbaar is. Het WAR-lid vond het FDA-rapport leerzaam maar vond de logica in dat rapport niet overtuigend. Het WAR-lid vindt dat de fabrikant een punt heeft als deze stelt dat met de huidige inzichten die verkregen zijn, mede door hun studies, de studies nu anders zouden zijn opgezet. Concluderend is het WAR-lid van mening dat het standpunt minderwaarde goed en professioneel te verdedigen is. Het WAR-lid kan zich vinden in de eindconclusie en in de beantwoording van de reacties bij dit gevoelige dossier.

Een ander WAR-lid kan zich vinden in de conclusie maar wijst erop dat de brief aan de fabrikant een onduidelijkheid bevat; voorgesteld wordt om de tekst op pag. 2 halverwege iets aan te passen.

Conclusie

De WAR is het eens met het handhaven van de conclusie therapeutische minderwaarde voor ataluren en met het handhaven van de MCID van 30m voor de 6MWT. De WAR kan zich vinden in de beantwoording van de reacties van de partijen met inachtneming van de voorgestelde wijziging.