

WAR CG notulen Cladribine (Mavenclad®)

Cladribine (Mavenclad®), eerste bespreking FT-rapport

18 december 2017

Inleiding

De beoordeling is in het EUnetHTA format opgesteld. Cladribine is een ziekte-modificerend middel, doel van de behandeling is om relapsen bij zeer actieve relapsing (remitting) multipele sclerose (R(R)MS) te voorkomen en ziekteprogressie te vertragen. Vergelijkende behandelingen bij zeer actieve R(R)MS zijn alemtuzumab, natalizumab en fingolimod. Eerder oordeelde ZIN dat alemtuzumab een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van natalizumab en fingolimod. Gezien deze eerdere conclusie, die werd getrokken op basis van een netwerk meta-analyse die werd uitgevoerd in opdracht van het Zorginstituut, en het feit dat alleen fingolimod net als cladribine een extramuraal middel is, is besloten de beoordeling te beperken tot de vergelijking van cladribine met fingolimod. De geregistreerde indicatie van cladribine, die wat breder is dan die van fingolimod, is versmald tot de bijlage 2-voorwaarden die voor fingolimod gelden. Dat is ook met de fabrikant besproken. Op basis van dit conceptoordeel is de uitkomst een therapeutisch gelijke waarde. Daardoor komt cladribine in aanmerking voor clustering met fingolimod, en derhalve is geen BIA of FE-analyse uitgevoerd. Door de clustering van cladribine met fingolimod zal de bijlage 2-voorwaarde die geldt voor fingolimod ook gelden voor cladribine. Vragen aan de WAR zijn of de WAR zich kan vinden in de vergelijking die is gemaakt met alleen fingolimod, en of de WAR het eens is met de eindconclusie gelijke therapeutische waarde. Inzake het EUnetHTA-sjabloon is de vraag of de WAR de opbouw en de inhoud van het concept FT-rapport van voldoende kwaliteit vindt om de therapeutische waarde van cladribine te beoordelen.

Discussie

Een WAR-lid kan zich vinden in de vergelijking die is gemaakt met alleen fingolimod en is het eens met de eindconclusie gelijke therapeutische waarde. In het sjabloon is het zoeken waar de versmalling staat. De aanvraag is alleen voor ernstig zieke mensen ingediend, terwijl de studies in een breder spectrum van ernst zijn uitgevoerd. Het zou aan te bevelen zijn de hoofdlijnen in het begin te vermelden. Dat leest makkelijker.

Van fingolimod wordt een meta-analyse gepresenteerd, terwijl het eigenlijk om twee trials gaat. Het zou prettig zijn om die beide trials naast elkaar te zien, om te zien wat de variatie tussen de twee studies is. Het WAR-lid vraagt of het format ook observationele data toestaat. Een registerstudie uit 2017 waarin ook een indirecte vergelijking werd gemaakt tussen cladribine en fingolimod, komt namelijk uit op dezelfde conclusie. Het Zorginstituut licht toe dat dit niet een beperking is van het sjabloon maar een keuze van de schrijver. Op de summary wordt veel gezegd over cladribine, en dan wordt 'no difference' geconcludeerd, terwijl er niets is geschreven over de effectiviteit van de comparator.

Een ander WAR-lid beantwoordt beide vragen positief, ondanks dat het bewijs zwak is. Het WAR-lid worstelde eveneens met de versmalling die is toegepast bij cladribine. Dat zal naar het begin van het rapport worden verplaatst. De vergoeding zal overeenkomen met die van fingolimod; als er geclusterd gaat worden, gelden dezelfde bijlage 2-voorwaarden.

In het rapport is vermeld dat de ongunstige effecten van cladribine en fingolimod deels overlappen. Dit klopt, maar het WAR lid geeft aan de ongunstige effecten van cladribine vrij serieus te vinden. In de tekst zullen de (potentiële) risico's van cladribine extra worden aangestipt. Verder ziet het WAR-lid graag een toelichting waarom de CHMP in 2017 wel tot een positief advies is gekomen over cladribine, in tegenstelling tot het oordeel in 2011.

Inzake het format merkt het WAR-lid op dat de headers duidelijk zijn, dat samenvatting en PICOT in het begin van het rapport prettig zijn, en dat de opbouw van het rapport terugzoeken gemakkelijk maakt. Verbeterpunten zijn dat het stuk over de pathofysiologie van MS naar

voren kan, en dat het rapport veel dubbelingen bevat, waardoor het op een bepaald moment onoverzichtelijk wordt. Dat is deels een gevolg van het sjabloon; omdat er met modules wordt gewerkt kunnen landen heel gericht die onderdelen uit het rapport halen die ze nodig hebben.

Een ander WAR-lid mist de toepasbaarheid. Dit is inderdaad geen standaard onderdeel van het sjabloon. In plaats daarvan zijn de verschillende onderdelen van toepasbaarheid onder gebracht onder de verschillende hoofdstukken in het EUnetHTA-sjabloon. Zo worden bijvoorbeeld in het hoofdstuk Safety specifieke groepen genoemd voor wie het middel niet geschikt is. Dat is inderdaad minder overzichtelijk. Het werken met vragen vindt het WAR-lid prettig, en gevraagd wordt of steeds dezelfde vragen in de verschillende rapporten worden gesteld. Toegelicht wordt dat een aantal vragen verplicht is bij FT-rapporten en daarnaast zijn er vragen die kunnen worden toegevoegd.

Een ander WAR-lid geeft aan de literatuursearch weergegeven in de 'Flow chart' in hoofdstuk 2 als prettig te ervaren.

Een ander WAR-lid vindt het wel een zoekplaatje, het leest niet gemakkelijk. De structuur werkt in het voordeel, maar het is veel tekst en veel zoeken. De vraag is in welke mate documenten die ZIN maakt kunnen worden gebruikt voor maatschappelijke legitimering. Als aan derden moet worden uitgelegd waarom iets wel of niet in het basispakket wordt opgenomen, zijn de documenten vaak technisch en niet te doorgronden. Dat wordt met de EUnetHTA-rapporten niet beter.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de vergelijking die is gemaakt met alleen fingolimod en is het eens met de eindconclusie gelijke therapeutische waarde. De commentaren op het EUnetHTA format worden gedeeld met de Europese partners, die overigens vergelijkbare opmerkingen maakten.