

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 30 oktober 2017, Spinraza®, 1^e bespreking.

Nusinersen (Spinraza®), eerste bespreking

FT-rapport

Inleiding

Nusinersen is breed geregistreerd voor alle patiënten met 5q SMA, hoewel het slechts bij kinderen in klinisch onderzoek is onderzocht.

De conclusie in het concept-rapport is dat nusinersen een therapeutische meerwaarde heeft bij de behandeling van spinale spieratrofie ten opzichte van schijnbehandeling, toegevoegd aan beste symptomatische ondersteunende zorg bij de volgende subgroepen:

- bij SMA met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) met een ziekte duur van minder dan 13 weken bij de start van de behandeling
- bij SMA met de eerste symptomen op latere leeftijd (6-20 maanden) bij kinderen tot 9 jaar met een ziekte duur van minder dan 25 maanden bij de start van de behandeling
- bij presymptomatische zuigelingen met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN-kopieën.

Dat is in tegenstelling tot de registratie van de EMA, die ondanks het feit dat het middel maar voor bepaalde groepen is onderzocht, breed heeft geregistreerd. Van de cruciale studies zijn geen interim- of eindresultaten gepubliceerd. Wel heeft de fabrikant van de relevante studies de clinical study reports en de synopsis van deze rapporten overlegd.

Vragen aan de WAR zijn of de WAR zich kan vinden in de voorgestelde subgroepen en de onderbouwing daarvan en in de aanvullende vragen die ZIN wil stellen aan de fabrikant.

Discussie

Een WAR-lid spreekt van een buitengewoon fascinerend aangrijpingspunt bij de behandeling van deze zeldzame ziekte, en kan zich vinden in de eindconclusie van therapeutische meerwaarde voor alle drie de subgroepen. Er zijn nog wel onzekerheden, over het lange termijn effect en of de dosering aangepast moet worden als kinderen ouder worden en met welk interval. Het WAR-lid gaat akkoord met de voorgestelde vragen en adviseert om ook nog te vragen naar de resultaten van de vervolgstudie van de ENDEAR en de CHERISH-studie (SHINE), evenals naar de farmacokinetische resultaten van de EMBRACE -studie die oorspronkelijk van Ionis was. De fabrikant kan ook worden bevraagd op initiatieven voor internationale registries. Het WAR-lid is het eens met de downgrading in de GRADE tabel 1a. Ook is het WAR-lid het eens met de toegekende waarde bij presymptomatische zuigelingen, omdat daar de grootste benefit wordt verwacht.

Een ander WAR-lid geeft complimenten voor het uitgebreide rapport. Over de dosering is nog wat discussie, daar zou nader onderzoek naar moeten worden gedaan; ook EMA heeft als aanbeveling meegegeven om nog aanvullend farmacokinetisch of PKPDonderzoek te doen. Het middel is niet aan te tonen in het spinaalvocht, en hetzelfde geldt voor het eiwit. De eiwitconcentratie zegt iets over het eventueel in stand houden van het motor neuron en daaraan gelieerd de spierzwakte. Het WAR-lid heeft niet kunnen constateren dat de fabrikant ernaar gekeken heeft, maar het zou een goede parameter zijn. Dat de studies niet zijn gepubliceerd vindt het WAR-lid vreemd, en het WAR-lid stelt voor aan de fabrikant te vragen om dat wel te doen. De fabrikant heeft wel alle data beschikbaar gesteld, zodat het mogelijk is een goed oordeel te kunnen geven.

De literatuursearch resulteert in feite in 5 studies. CS12 is een open studie waaraan andere open studies vooraf zijn gegaan. Het WAR-lid adviseert om nog goed te kijken naar de juiste vermelding van de genoemde studies in de inleiding van de resultaten literatuursearch (pag. 17 van 58).

Het WAR-lid adviseert om ook de resultaten van de SHINE-studies op te vragen, gezien het belang ervan. De therapeutische meerwaarde blijft overeind, ook zonder de uitkomst van de SHINE-studie. Ze zijn echter belangrijk om mee te nemen voor inzicht in het lange termijn effect, van belang voor de extrapolaties in het FE-gedeelte.

De conclusies zouden verder kunnen worden versterkt met de hiervoor genoemde vragen, het WAR-lid is echter van mening dat er voldoende evidence is voor deze subtypes en voldoende klinisch relevant bewijs. Ook dit WAR-lid is het eens met de downgrading in de GRADE tabel 1a en met de toegekende waarde bij presymptomatische zuigelingen.

Een ander WAR-lid benadrukt dat de eerste 2 voorgestelde subtypen (nl SMA met de

eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) met een ziekte duur van minder dan 13 weken bij de start van de behandeling én SMA met de eerste symptomen op latere leeftijd (6-20 maanden) bij kinderen met een ziekte duur van minder dan 25 maanden) weer subgroepen zijn van de groepen waarbij nusinersen in fase 3 studies is onderzocht. Deze nadere subgroepen worden niet in de FE-modellen gevolgd. Andere commissieleden ondersteunen de selectie van de kleinere subgroepen waaraan therapeutische meerwaarde wordt toegekend op grond van de uitkomsten in de subgroepenanalyses.

BIA en FE-rapport

Inleiding

Het middel kost €83.300 per injectie. Patiënten hebben het eerste jaar 6 injecties nodig en in de jaren daarna 3. Er zijn 2 scenario's berekend; een maximum scenario waarbij alle patiënten met SMA het middel ook daadwerkelijk gaan gebruiken, en een scenario dat aansluit bij de hiervoor besproken conclusie omtrent de therapeutische meerwaarde.

De aanvrager heeft twee aparte modellen opgesteld. Eén model gaat uit van patiënten met waarschijnlijk type 1 SMA, het tweede model betreft patiënten met waarschijnlijk type 2 of 3 SMA. Hoewel beide modellen over dezelfde aandoening gaan, verschillen de modellen licht als het gaat om de precieze gezondheidstoestanden, en verschillen ze flink als het gaat om de utiliteiten die in de basecase gekoppeld worden aan elke gezondheidstoestand. De modellen zijn opgesteld aan de hand van de klinische studies en sluiten niet direct aan bij de subgroepen die vanavond besproken zijn. Aan de fabrikant zal worden gevraagd om dat aan te passen, zodat het wel aansluit. Het 10 grootste kritiekpunt op de modellen is dat het klinisch effect misschien wordt overschat.

Het lijkt niet realistisch dat alle patiënten alleen maar verbetering laten zien op de CHOPINTEND of de HFMSE. Een groot deel van de patiënten leert in beide modellen lopen; de lange termijneffecten zijn mogelijk te optimistisch ingeschat. De utiliteitsschattingen zijn op verschillende manieren bepaald. Dat maakt de resultaten van de modellen – en daarmee de ICER's – erg onzeker. Vragen aan de WAR zijn wat de WAR ervan vindt dat er twee verschillende modellen zijn opgesteld, wat de WAR vindt van de verschillende methoden die zijn gebruikt om de utiliteiten vast te stellen, of de WAR het realistisch vindt dat bij dit ziektebeeld negatieve utiliteiten zijn gebruikt, of de WAR het terecht vindt dat er een flinke extrapolatie van het klinische effect plaatsvindt en of er overige scenarioanalyses zijn die de WAR zou willen vragen aan de aanvrager.

Discussie:

Een WAR-lid is van mening dat één model transparanter was geweest, maar heeft niet echt problemen met twee modellen. De modellen zijn heel erg ingestoken vanuit mobiliteit, en het WAR-lid vraagt zich af of de kwaliteit van leven wel aan de gezondheidstoestand gekoppeld is.

Er is sprake van een 'loss of functioning'-toestand

waarin patiënten terechtkomen als ze eerst konden lopen en daarna niet meer, en het WAR-lid vraagt zich af of die aparte gezondheidstoestand eigenlijk wel nodig is. Verder vraagt het WAR-lid of er andere modellen zijn hoe de ziekte op volwassen leeftijd verloopt.

Het WAR-lid heeft weinig vertrouwen in de vignetstudie, waarbij 5 experts zijn gevraagd om gezondheidstoestanden op te stellen en daaraan kwaliteit van leven te koppelen. Bij de empirische studie constateert het WAR-lid ook tekortkomingen. Er lijkt niet een heel goede manier te zijn om de kwaliteit van leven te bepalen. Bij de volwassen SMA-patiënten zou moeten worden gezocht naar kwaliteit van leven-gegevens. Het WAR-lid stelt voor een scenario te vragen waarbij alle patiënten uiteindelijk een soort plateau bereiken en dan niet meer verbeteren. Het WAR-lid concludeert dat het middel niet kosteneffectief zal zijn, en dat het daarom goed is een soort range te presenteren in het advies. Het WAR-lid is het eens met alle kritiekpunten. Een ander WAR-lid is van mening dat de analyse zou moeten worden overgedaan, omdat deze nu voor grote groepen is gedaan, terwijl de meerwaarde is toegekend voor specifieke subgroepen.

Het WAR-lid heeft moeite met de modellen, vanwege de relatieve definitie van de gezondheidstoestanden. Veel toestanden zijn als verbetering of verslechtering ten opzichte van baseline berekend. Het conceptuele model is daardoor niet valide. Het WAR-lid geeft aan dat aan de fabrikant gevraagd moet worden om voor meer consistentie tussen

mensen van dezelfde leeftijd en dezelfde stadia van de ziekte tussen beide modellen te zorgen. De utiliteiten moeten leeftijdsafhankelijk worden weergegeven. Omdat het model conceptueel niet goed gevalideerd is, acht het WAR-lid het niet zinvol om op allerlei details nader in te gaan. Het middel doet duidelijk zijn werk, het is duur, en het is een weesgeneesmiddel. Het model moet behoorlijk worden aangepast, de resultaten van de SHINE-studies dienen te worden meegenomen. Als het niet lukt om een heel nieuw model aan te leveren, dan blijft het oordeel van methodologisch onvoldoende kwaliteit. Het WAR-lid denkt dat de transitiekansen niet goed zijn uitgerekend; aan de fabrikant zal worden gevraagd om beter onderbouwde transitiegegevens aan te leveren.

Conclusie

De tekst zal worden aangescherpt aan de hand van de besproken kritiekpunten.

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 18 december 2017, Spinraza, 2^e bespreking

FT-rapport

Inleiding

In de vergadering van oktober is een conceptversie vastgesteld die ter consultatie aan diverse partijen is verzonden en waarop 5 reacties zijn ontvangen. De Nederlandse vereniging voor Neurologie heeft aangegeven zich te kunnen vinden in de reactie van het SMA expertisecentrum. VAGZ is het eens met de meerwaarde voor de subgroepen zoals in de vorige bespreking aangegeven. Alle andere partijen waren het niet eens met de beperking tot subgroepen en vinden dat de therapeutische waarde zou moeten worden geëxtrapoleerd naar alle patiënten met SMA. ZIN is tot de conclusie gekomen dat het niet verstandig is om vast te houden aan de in het eerste conceptrapport geformuleerde kleine subgroepen. Het gunstige effect is vastgesteld op de hele in de RCT's onderzochte patiëntenpopulaties, en daarom is het voorstel om de therapeutische meerwaarde aan te passen door de subgroepen te vergroten, zodat ze de hele populaties omvatten van de ENDEAR en de CHERISH-studies. Dat betekent dat voor type 1 patiënten (start van de eerste symptomen < 6 maanden) een uitbreiding wordt voorgesteld voor de groep met een ziekte duur van 13 tot 26 weken; voor deze uitbreiding wordt het predicaat beperkte therapeutische meerwaarde voorgesteld, omdat het middel bij deze subgroep met een langere ziekte duur veel minder werkzaam was. Datzelfde geldt voor de tweede categorie nl patiënten met de eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-10 maanden); voor de uitbreiding met patiënten met een ziekte duur van 25 tot 94 maanden wordt ook het predicaat beperkte therapeutische meerwaarde voorgesteld omdat het effect veel geringer is dan wanneer de ziekte duur korter is dan 25 maanden.

De fabrikant heeft diverse vragen beantwoord, en de vraag aan de WAR is of de WAR het eens is met de verwerking van die antwoorden in het FT rapport. Een andere vraag aan de WAR betreft mogelijke de extrapolatie van de therapeutische meerwaarde naar type 3 en 4 patiënten.

Discussie

Een WAR-lid signaleert dat de fabrikant als belangrijkste argument gebruikt dat de studies gepowerd zijn op de totale populatie; dan is er in beide studies een statistisch significant verschil in de behandeling en de niet-behandeling. De fabrikant heeft in de RCT's echter zelf op voorhand voorgesteld om te kijken naar de subgroepen, en dan blijkt er, met name bij kinderen jonger dan 6 maanden, bij een langere ziekte duur > 13 weken geen statistisch significant verschil op eventvrije overleving tussen behandeling en niet-behandeling. En wordt als reden aangevoerd dat de studie niet is gepowerd op subgroepen. Er is in de groep bij patiënten die ouder zijn dan wel een langere ziekte duur hebben een tendens tot een geringer verschil. Daarom is het WAR-lid niet overtuigd dat het middel effectief is bij alle patiënten die in deze studie zijn geïnccludeerd. Het WAR-lid vindt het jammer dat de fabrikant niet meehelpt in het sneller tot stand komen en/of beschikbaar stellen van de vervolgresultaten van de studies. Het WAR-lid vindt dat er onvoldoende evidence is voor wat de fabrikant stelt, daar is onvoldoende voor aangeleverd.

Een ander WAR-lid vindt dat er argumenten zijn om aan te nemen dat het effect van behandeling geringer is als iemand de ziekte langer heeft. Bij de jongere populatie, patiënten die de ziekte net hebben, is het herstel goed meetbaar en is nog maar weinig schade opgetreden. Vanuit mechanistisch oogpunt gezien is het een mooi middel, en het effect is er

wel, zeker bij de jonge populatie waar direct bij de eerste symptomen wordt behandeld en er nog geen schade is aangericht. Bij de oudere populatie en patiënten die ondanks symptomen langer niet behandeld zijn, is er schade aangericht, en zal er minder herstel optreden. Daarom zou het interessant zijn om te meten wat de relatie is tussen het SMN eiwit dat wordt geproduceerd en de effectiviteit. Het WAR-lid vraagt of het mogelijk is het middel onder voorwaarden goed te keuren, in afwachting van de interim-analyse van de lange termijn studies. Er moet echter nu een uitspraak worden gedaan, waarbij kan worden aangegeven dat er nog aanvullende gegevens worden verwacht. Een WAR-lid vindt dat het middel niet aantoonbaar effectief is bij de subpopulaties, en dat er behoefte is aan aanvullende gegevens.

Een ander WAR-lid merkt op dat de WAR al lang geleden is afgestapt van de eis dat voor elke subpopulatie de effectiviteit moet worden aangetoond. Als een middel in een trial effectief blijkt, is er geen verplichting meer om dat vervolgens voor alle subgroepen afzonderlijk aan te tonen. Tegelijkertijd is het ook zo dat als een middel niet voor een hele populatie effectief blijkt, aanvragers onderzoek doen naar subgroepen waarvoor het middel wel werkt. Het dilemma is nu of het middel moet worden toegelaten voor bepaalde door de fabrikant geïncorporeerde subgroepen. De fabrikant geeft aan dat het middel effectief is in de totale populatie waarop de studie is gepowerd. De studies zijn voortijdig geëindigd. Maar de WAR wil ook dat de middelen doelmatig worden ingezet en dat niet het risico ontstaat dat patiënten een middel krijgen dat niet effectief is. Het vermoeden bestaat dat het middel bij bepaalde subpopulaties minder effectief is, maar in welke mate is niet bekend. De WAR zou het een goede zaak vinden als kon worden gewacht op de aanvullende data van de subgroepen uit de veel grotere studie die op het moment loopt. De fabrikant laat weten dat die data er niet zijn. Uitstellen van de conclusie is niet echt een optie; aan de fabrikant is gevraagd om de data, dat kan niet nog een keer. De fabrikant beargumenteert dat de studie is gepowerd voor de totale populatie en dat er voor de subpopulaties te weinig patiënten waren en om die reden kan er geen goede en betrouwbare uitspraak worden gedaan dat het middel niet effectief zou zijn voor die groepen. Omgekeerd geldt volgens een WAR-lid echter hetzelfde; er is onvoldoende aangetoond dat het middel wel effectief is voor de subpopulatie. Voor de subgroepen zijn op dit moment niet voldoende data aanwezig, maar die komen mogelijk wel. Zorginstituut merkt op dat die data afkomstig zullen zijn van open vervolgstudies, en de vraag is of de subgroepen daarin nog verder uitgesplitst/gevolgd zijn. Het expertisecentrum stelt voor het middel toe te staan voor de hele populatie en deze dan goed te monitoren in de loop van de tijd, en op basis daarvan een besluit te nemen over de effectiviteit bij de subpopulaties ook voor de langere termijn. Waarschijnlijk is de grootste winst met het middel te behalen als het vroeg in de ziekte duur wordt toegepast.

Een WAR-lid heeft moeite met de term 'beperkte meerwaarde', dat is een nieuwe term en zou bij voorkeur niet moeten worden gebruikt. In de regel wordt volstaan met 'de stand van wetenschap en de praktijk'. Wel kan worden aangegeven dat het middel beperkter effectief is naarmate de ziekte duur langer is.

De WAR bevestigt dat er op dit moment voor extrapolatie van de therapeutische meerwaarde naar SMA patiënten met naar verwachting SMA type 3 (en type 4) bij wie de eerste symptomen optreden > 20 maanden, er te veel onzekerheden zijn. Het zou goed zijn als het dossier op een gegeven moment terugkomt, op het moment dat de resultaten van de analyses die nu worden uitgevoerd beschikbaar komen. De term 'beperkte meerwaarde' zal uit de tekst worden gehaald. Termen als 'belangrijke verschillen' dienen te worden vermeden. Het gaat om beperkte effectiviteit. De leeftijdsannotatie staat soms wel, soms niet vermeld, daar zal de tekst nog op worden nagelopen. In de brief aan Biogen (pag. 2, regel 10 van reactie ZIN) zal de tekst '*...dan bij een langere ziekte duur...*' worden gewijzigd in '*...dan bij een kortere ziekte duur...*'. Ook de teksten van de brieven dienen te worden nagelopen op de punten die hiervoor zijn genoemd, en in de brief aan Biogen zal een tekst worden toegevoegd over de start- en stopcriteria die in de andere brieven ook zijn genoemd.

Conclusie

De WAR accordeert de conclusies in het rapport. De teksten en de brieven zullen worden aangepast aan de hand van de gemaakte opmerkingen.

BIA

Inleiding

De BIA is flink aangepast, er zijn 3 scenario's opgesteld, waarbij ook de berekeningen van de aantallen patiënten zijn aangepast. Het hoofdscenario gaat over patiënten waarbij de stand van wetenschap en praktijk is vastgesteld, waarbij de budgetimpact uitkomt om € 28,3 mln. in het derde jaar. Bij het tweede scenario ('overtuigende meerwaarde') wordt uitgegaan van de subgroep van patiënten waarvoor het verwachte klinische effect mogelijk het grootst is. Hier komt de budget impact in 2020 uit op ongeveer €20,7 miljoen wanneer ook toedieningskosten worden meegenomen. Het derde (maximale) scenario gaat uit van een scenario waar nusinersen breed beschikbaar gesteld zou worden. Hier komt de budget impact in 2020 uit op ongeveer €78,4 miljoen wanneer ook toedieningskosten worden meegenomen.

Discussie

Een WAR-lid vindt het overzichtelijk om in dit dossier met 3 scenario's te werken, zeker gezien de discussie. In het derde scenario wordt een percentage afschaling gebruikt voor mensen die vrijwillig afzien van behandeling, en een WAR-lid vraagt waarom dat niet wordt gedaan bij de andere twee scenario's; er zou consequent moeten worden afgeschaald. In de brief van het expertisecentrum staat echter dat het niet hun ervaring is dat ouders van patiënten afzien van behandeling. Daar zal door ZIN nog naar worden gekeken. De term 'overtuigende meerwaarde' zou volgens het WAR-lid niet moeten worden gebruikt.

Conclusie

De tekst zal worden aangepast aan de hand van de gemaakte opmerkingen.

FE-rapport

Inleiding

De fabrikant heeft de twee modellen (voor type 1 en voor type 2/3) flink aangepast en daarmee zeker verbeterd. De modellen lijken nu meer op elkaar, en er zijn verschillende plateaufases ingebouwd. Er blijven enkele kritiekpunten staan, niet zozeer fouten in het model maar meer onzekerheden die benoemd moeten worden, zoals rondom de utiliteiten, kosten en de lange termijneffecten. Belangrijk punt is dat de fabrikant is verzocht om het model aan te passen op de smalle subgroep, en nu wordt de subgroep toch weer uitgebreid, waardoor het model eigenlijk niet meer aansluit op de groep waarvoor nu de stand van de wetenschap en praktijk wordt geconcludeerd. Daarom is in het rapport aangegeven dat de geschatte ICER's een ondergrens aangeven van de kosteneffectiviteit; voor patiënten met een langere ziekte duur zal de ICER naar verwachting hoger uitvallen. Vragen aan de WAR zijn of de WAR van mening is dat de aangepaste modellen nu van voldoende methodologische kwaliteit zijn, of alle belangrijke discussiepunten zijn genoemd en of de WAR de berekende ziektelast voor type 2/3 SMA een realistische schatting vindt.

Discussie

Een WAR-lid vindt dat er nu weliswaar een goed model is, waarop commentaren kunnen worden geleverd, maar benadrukt dat door de hele procedures en de manier waarop zaken worden aangeleverd, het voor dit dure middel met grote maatschappelijke effecten eigenlijk niet goed mogelijk is om goed onderbouwde informatie aan VWS of ACP te leveren. Eigenlijk is er nog een 'ronde' nodig om de fabrikant om een nieuw model te vragen, wat vervolgens beoordeeld kan worden. Dit is echter nu niet mogelijk. Er zit een grote mate van onzekerheid rondom de utiliteiten die de fabrikant gebruikt, terwijl die wel een grote invloed hebben op de uitkomsten. Ook dat zou in de eindconclusie terug moeten komen. De plateaus zijn niet goed onderbouwd en lastig te volgen.

Een ander WAR-lid vindt de plateaufases ook erg arbitrair.

Een ander WAR-lid merkt op dat de fabrikant bij de schattingen van de utiliteiten een mapping functie heeft gebruikt, en dat is volgens de richtlijnen een methode die zeker niet de voorkeur heeft. Bovendien is de mapping methode alleen onderzocht bij een gezonde populatie en daardoor dus eigenlijk niet goed bruikbaar. Dit zorgt voor veel onzekerheid.

Conclusie

De tekst zal worden aangepast aan de hand van de gemaakte opmerkingen, waarbij duidelijk naar voren zal worden gebracht dat de huidige schattingen een ondergrens weergeven van de kosteneffectiviteit.