



WAR CG notulen ataluren (Translarna®)

ataluren (Translarna®), eerste bespreking

27 juli 2020

Beoordelingsformulier, voorwaardelijke toelating

De beoordelaar licht het rapport toe. In 2017 is het initiële dossier van ataluren beoordeeld voor patiënten van 5 jaar en ouder. De conclusie destijds was dat behandeling met ataluren voor de aangewezen indicatie een minderwaarde heeft ten opzichte van placebo, toegevoegd aan de beste ondersteunende zorg vanwege onvoldoende bewijs. Geconcludeerd werd dat enkel een nieuwe studie in een nieuwe geselecteerde subgroep de nodige duidelijkheid kan geven. De fabrikant heeft een dossier voor voorwaardelijke toelating inclusief studievoorstel ingediend bij het Zorginstituut. De bespreking vandaag richt zich op de beoordeling van het studievoorstel: De lopende 041 Studie en daarnaast de lopende nevenstudies 025 Studie, 045 Studie en 046 Studie. De vraag aan de WAR is of deze voldoende zijn om de pakketvraag te kunnen beantwoorden aan het einde van de periode van de voorwaardelijke toelating.

Bevindingen van de referenten

- Het gaat om een sterk invaliderende dodelijke ziekte met een grote heterogeniteit die zowel genotypisch als fenotypisch wordt vastgesteld. De vraag is hoe de invloed van een middel geobjectiveerd kan worden bij een dodelijke ziekte.
- De onderbouwing van het werkingsmechanisme is zwak of ontbreekt. Hier lopen twee studies voor, Studie 045 en Studie 046. Deze studies kunnen aantonen of patiënten langer dystrofine kunnen produceren en daarmee kan indirect een bewijs geleverd worden voor de effectiviteit van het middel.
- In deze studie zijn geen Nederlandse patiënten opgenomen, er is een registratie opgezet om Nederlandse patiënten te gaan volgen.
- Het bewijs voor de effectiviteit van het middel is zwak onderbouwd. In de huidige onderzoeken is het hoogst haalbare mogelijk bereikt. Interventies zijn voornamelijk ondersteunend en daarom is geen goede vergelijking mogelijk met behandeling in bredere zin. De 025 Studie lijkt het meeste geschikt als onderbouwing voor het klinische resultaat om naar de totale populatie te kijken.
- Wat betreft leeftijdscategorieën is te verwachten dat hoe vroeger de medicamenteuze interventie wordt ingezet, hoe beter het resultaat zal zijn. De vraag zou dan beantwoord moeten worden waarom niet nog vroeger gestart moet worden met de behandeling. Ook dient de vraag beantwoord te worden wanneer de behandeling gestaakt wordt, bijvoorbeeld als een patiënt niet meer ambulante is. Hiervoor zouden criteria opgesteld moeten worden.

Wellicht zouden andere parameters gekozen kunnen worden voor de populatie in de 'stabiele fase' van 2-5 jaar. In deze leeftijdscategorie is het lastig om achteruitgang in spieractiviteit en -functionaliteit te meten. Ook voor de 'rapid decline fase' zouden

- andere parameters gekozen kunnen worden.
- In de opzet van de studies wordt het complexer om de effectiviteit van ataluren te beoordelen bij patiënten in de mid-range fase en rapid decline fase. De 041 Studie focust namelijk op de mid-range fase om de effectiviteit aan te tonen en dit wordt door de WAR als een valide populatie beoordeeld.
- De conclusie is dat de opzet van de studies 041, 025, 045 Studie en 046 voldoende is om aan het eind van de voorwaardelijke toelating de effectiviteit van ataluren te kunnen beoordelen voor de mid-range populatie. Om te kunnen beoordelen of de studieresultaten van de 041 Studie te extrapoleren zijn naar jonge kinderen (2-5 jaar) en patiënten in de stabiele fase en in de rapid decline fase, heeft de WAR extra informatie nodig.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020050891

Discussie

- Aan de referenten wordt gevraagd of bij uiteindelijke beoordeling van de resultaten van de 041 Studie in 2023 het middel dan geïndiceerd gaat worden voor alle patiënten en niet alleen de groep die nu onder dit onderzoek valt. De referenten geven aan dat de aanvullende studie richting kan geven aan de effectiviteit van het middel. Zoals eerder gemeld, zouden parameters toegevoegd kunnen worden in het lopende onderzoek, bijvoorbeeld het meten van dystrofine. De 045 Studie, 046 Studie en de 025 Studie moeten uiteindelijk voldoende zijn om te bepalen of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de hele populatie. Ondersteunend bewijs voor het middel voor de jongere populatie uit de 025 Studie is essentieel. Naar de fabrikant toe moet goed aangegeven worden wat de zeggenschap van deze studie is om de resultaten naar de hele patiëntengroep te kunnen extrapoleren. Ook voor de WAR dient duidelijk te zijn hoe de resultaten van de 041 Studie beoordeeld gaan worden in 2023.
- De beoordelaar licht toe dat voor de 041 Studie de voorwaardelijke toelating van 7 tot 14 jaar bepaald zou kunnen worden. Afgesproken wordt dat de beoordelaar verschillende scenario's uitwerkt ter bespreking in de volgende vergadering, met daarbij de input van de fabrikant op de vragen die nu aan de fabrikant gesteld gaan worden.

De beoordelaar stuurt de vragen van de WAR uit naar de fabrikant.

ataluren (Translarna®), tweede bespreking

21 september 2020

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020050891

Reactie fabrikant en VT-beoordelingsformulier

De beoordelaar licht het dossier toe, in het kader van de voorwaardelijke toelating is het de tweede bespreking van ataluren voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense mutatie in het dystrofine-gen (nmDMD), bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder. Bij de eerste bespreking in de wetenschappelijke adviesraad is besloten dat ataluren grotendeels voldoet aan de gestelde criteria van de voorwaardelijke toelating. Het was echter nog niet duidelijk of het voorgestelde onderzoek (in combinatie met de eventuele nevenonderzoeken) de pakketvraag voor de gehele ambulante populatie kan beantwoorden. Aan de indienende partijen zijn daarom aanvullende vragen voorgelegd. De antwoorden zijn samengevat in het beoordelingsformulier. De stabiele fase patiënten en de rapid-decline patiënten worden wel in aparte analyses geëvalueerd maar er zijn vooralsnog geen specifieke eindpunten met bijbehorende MCIDs of corresponderende klinische relevante grenzen vastgesteld. Daarnaast wordt in de 025o studie de bredere totale ambulante nmDMD populatie onderzocht. De eindpunten zijn moeilijk toepasbaar bij patiënten jonger dan vijf jaar. De hypothese voor het zo vroeg mogelijk starten van de behandeling met het oog op de beschikbare spiervezels wordt onderbouwd door de fysiologie en de pathologie van de ziekte en het werkingsmechanisme van ataluren. In de eerste WAR-vergadering is besproken dat het Zorginstituut verschillende scenario's uit zou werken.

Bevindingen van de referenten

- De fabrikant heeft uitgebreid gereageerd op de vragen van de WAR. Op onderdelen hebben zij additionele informatie gegeven. In navolging van de fabrikant menen de indienende partijendat het lastig is de effectiviteit en klinisch relevante uitkomstmaten te bepalen bij kinderen van 2-5 jaar.
- Eens met de complexiteit van het interpreteren van effectparameters in de opgroefase van deze jonge kinderen.
- Een antwoord op vraag 3 over de noodzaak van bruikbare effectiviteitsparameters bij jonge kinderen is lastig te geven, het is afwachten wat de resultaten van onderzoeken zoals de 025o studie zullen zijn. Referent 2 beantwoordt de vraag ontkennend en stelt dat er geen vrijbrief is om niets te meten bij de jongere patiënten. Geadviseerd wordt aan te geven welke richting wordt gekozen in de uitkomstmaten bij de verschillende leeftijden en fases van de ziekte.
- De referenten geven aan dat de resultaten niet alleen op basis van bevestiging van het werkingsmechanisme te extrapoleren zijn. Er was al een onderbouwing om zo vroeg mogelijk te beginnen.
- Uit de verschillende voorgesteld scenario's blijkt dat niet alleen de 041 studie nodig is maar ook de bevestiging van toename in de dystrofineproductie(045 en 046 studies) en dat daarnaast in de 025o studie en in de 041 studie ook effectiviteit zichtbaar is in de gemeten parameters.

- De referent kan zich vinden in extrapolatie naar de hele populatie wanneer uit de 025o studie blijkt dat effectiviteit optreedt. De tweede referent is van mening dat de scenario3 – Er moet naast scenario 1+2 ten minste ook bevestiging komen in de rapid-deline en stabiele fase patiënten uit de 041/025o studie - als minimum moet blijven staan en beoordeeld moet worden.
- Deze referent toont zich niet onder de indruk van het dossier en is verbaasd over de geringe hoeveelheid nieuwe informatie.
- De focus ligt sterk op het motorische deel van het complexe ziektebeeld, de vraag is of er ook niet heel andere levens- en functioneringsgebieden worden beïnvloed. Voorgesteld wordt om een matrix van uitkomstmaten per leeftijdsfase vast te stellen.
- De referenten noemen optie 1 van de scenario's – waarbij enkel een klinisch relevant effect in de primaire analyse populatie van de 041 studie wordt aangetoond – onvoldoende voor extrapolatie naar de gehele ambulante populatie. Een referent noemt scenario 2 – waarbij naast scenario 1 tenminste ook meer inzicht moet komen in de werking van ataluren op de dystrofineproductie (045/046) - cruciaal vanwege het linken van dystrofineproductie aan klinische en andere parameters. De referenten willen geen genoegen nemen met bevestiging uit scenario 1+2 en noemen meer aanwijzingen wenselijk, zoals klinische indicaties over de effectiviteit van het middel bij jonge patiënten en patiënten in de stabiele of rapid decline fase. De referenten willen zien dat er in de loop van de tijd duidelijkheid komt over statistisch significante verschillen en klinische relevantie. Voorgesteld wordt een deskundige te raadplegen over klinisch relevante uitkomstmaten. Mogelijk is een biomarker voor de dystrofineproductie te gebruiken bij de interpretatie van de klinische verandering.
- Het onderzoek wordt uitgevoerd ter onderbouwing van de vergoeding voor populaties.
- Scenario 4, waarin wordt gesteld dat naast scenario 1+2+3 er tenminste ook in de gehele ITT populatie van de 041 studie (klinisch relevante) effecten moeten worden gevonden, is waarschijnlijk niet haalbaar.

Discussie

- De beoordelaar wijst op een recente interimanalyse van de 025o studie.
- Complimenten voor de scenariobenadering gericht op besluitvorming, deze werkt verduidelikend in de discussie en helpt bij de afbakening voor de goedkeuring. Het kan de indieners uitdagen te komen met de beste evidence.

Conclusie: Ataluren (Translarna®) is een geschikte kandidaat voor de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals.