



WAR CG notulen siponimod (Mayzent®)

siponimod (Mayzent®), eerste bespreking

22 juni 2020

FT-rapport

Het betreft een GVS-beoordeling voor clustering van fingolimod met siponimod. Siponimod is geregistreerd voor patiënten met actieve SPMS, terwijl fingolimod is geregistreerd voor zeer actieve RMS. Er zijn 2 PICO's opgenomen en er is alleen indirecte vergelijking mogelijk, omdat de gebruikte studies te zeer verschillen. Uit de vergelijking komen geen wezenlijke verschillen naar voren bij gunstige of ongunstige effecten. De Nederlandse richtlijn voor MS is in herziening. Wel is het standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie overgenomen in het advies.

Aan de commissie wordt gevraagd of zij zich kan vinden in de gelijke waarde, de gekozen aanpak met twee PICO's en de eindconclusies. Daarnaast zijn er aanvullende vragen voor de werkgroep MS.

Bevindingen van de referenten

De referenten vinden het een lastig dossier, onder meer door de vele afkortingen en het gebrek aan harde evidentie.

- De aanpak met twee PICO's is een elegante oplossing en de argumentatie is plausibel.
- Voor de conclusie van gelijke waarde is de bewijslast te marginaal. Dat geldt zowel voor de vergelijking met fingolimod als voor de vergelijking met interferon bèta. De materie is te mager om te concluderen dat het voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- De referenten kunnen zich vinden in de aanvullende vragen aan de werkgroep MS. Ze doen de suggestie om te vragen om een gedegen vergelijkende studie.
- Het dossier wint aan leesbaarheid door de gebruikte termen duidelijk te definiëren. Wat is het verschil tussen klinische relapses en relapsing SPMS? Wat is precies het spectrum van SPMS? Uit de onderzoeken blijkt dat het mechanisme dat leidt tot een recurrence in relapse heel anders is dan het mechanisme dat leidt tot ziekteactiviteit en dat een medicijn dat werkzaam is voor het een, dit niet hoeft te zijn voor het ander. Het dossier wordt ook beter leesbaar door het op te splitsen in PICO 1 en PICO 2 en door de patiënten aantallen te uniformeren.
- In PICO A wordt fingolimod genoemd, terwijl dat niet is geïndiceerd voor actieve SPMS.
- De EXPAND-studie wordt vergeleken met drie RCT's met interferon bèta, terwijl die over andere patiënten gaan, namelijk patiënten met de relapsing vorm. De argumentatie voor gelijke waarde (pagina 20/55) is niet helder omschreven en het bewijs is niet overtuigend.
- PICO B gaat over alle relapsing MS-vormen en baseert zich op een kleine studie, die niet te vergelijken is met de andere, veel grotere studies. Vergelijking is absoluut onmogelijk en er is onvoldoende bewijs voor gelijke waarde.

De referenten komen uit op minderwaarde.

Discussie

De uiteindelijke vraag hoe effectief het middel is, kan niet worden beantwoord. Het betreft hier een subgroepanalyse waar bij het secundaire eindpunt niet is gehaald.

De voorzitter concludeert dat de commissie voorstelt om de eindconclusie van gelijke waarde naar minderwaarde te brengen op basis van onvoldoende krachtig bewijs om een vergelijking te kunnen maken.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2020050892

siponimod (Mayzent®), tweede bespreking

26 oktober 2020

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020050892

FT-rapport

Bij de eerste bespreking van siponimod was de conclusie een therapeutische minderwaarde ten opzichte van fingolimod en interferon bèta. Het conceptrapport is met enkele vragen voorgelegd aan de beroepsgroep, de registratiehouder en de patiëntenorganisatie. De lange klokstop is mede een gevolg van het wachten op het addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' bij de Nederlandse MS-richtlijn. Alle geconsulteerde partijen zijn het oneens met de conclusie minderwaarde.

De registratiehouder heeft een uitgebreide reactie gegeven over de vergelijkende behandeling, de bewijslast van de vergelijkende behandeling en medische noodzaak. De patiëntenvereniging benadrukt dat toelating van siponimod tot het pakket een patiënt meer mogelijkheden biedt voor een optimale behandeling. De NVN meent dat siponimod voor actieve secundair progressieve MS (SPMS) een waardevolle toevoeging is. Onder verwijzing naar het recent geaccordeerde addendum geeft de NVN aan dat in de praktijk alle ziektemodulerende MS middelen (DMDs) off-label worden toegepast bij actieve SPMS op grond van de inflammatoire activiteit. Volgens de NVN zullen de neurologen bij actieve SPMS in de praktijk meestal willen overstappen naar een (off-label) tweedelijnsbehandeling, bv fingolimod. Van deze DMDs is de effectiviteit niet in studies bij actieve SPMS aangetoond, terwijl dit nu voor siponimod wel het geval is. Daarnaast komen in de gemaakte indirecte vergelijkingen geen aanwijzingen voor wezenlijke verschillen tussen siponimod en fingolimod naar voren en hebben beide middelen een vergelijkbaar werkingsmechanisme. ZIN stelt voor de conclusie minderwaarde om te zetten naar gelijke waarde.

Bevindingen van de referenten

- Een referent noemt de overwegingen tot het voorstel voor gelijke waarde verrassend en concludeert dat het beschikbare wetenschappelijke bewijs niet is veranderd en ook niet leidt tot wijziging van het standpunt van de vorige bespreking.
- Op basis van de argumenten van de NVN en de standpunten in de geaccordeerde MS-richtlijn kan de referent zich vinden in de wijziging van minderwaarde naar gelijke waarde. Dit staat goed verwoord in de samenvatting van het concept FT-rapport.
- Een referent kan zich vinden in de verwerking van de antwoorden en de reacties op het FT-rapport, en in het advies.
- Een overweging is de beroepsgroep te vragen een dataregister bij te houden over het gebruik van fingolimod en siponimod bij actieve SPMS.
- Het rapport is lastig leesbaar, de definitie van actieve SPMS is onduidelijk en er lopen twee PICO's door elkaar heen. Uit tabel A kan worden opgemaakt dat relapsing SPMS een subgroep is van actieve SPMS.
- Er zijn twee PICO's en de referent geeft in overweging de tweede PICO over de waarde van siponimod bij RMS weg te laten.

- Siponimod is als enige onderzocht bij actieve SPMS, er is een zwak bewijs dat het werkt op de ontsteking en de frequentie van exacerbaties vermindert. In de vorige bespreking is daarbij uitgekomen op minderwaarde.
- Een referent noemt de argumentatie van de neurologen en de registratiehouder niet sterk betreffende het belang van de beschikbaarheid van alle DMD's voor de patiënten. Dat mag in de brieven tot uitdrukking komen. Het is wenselijk dat een nieuw middel dat op de markt komt is onderzocht in een trial met een vergelijking met de gangbare zorg. Er moet evidence zijn dat middelen vergelijkbaar werken.
- Blijkbaar is er sprake van off-label gebruik. Een referent gaat mee in gelijke waarde omdat siponimod naast interferon bèta het enige middel is dat is onderzocht met deze indicatie; wel met inachtneming van de voorwaarde die de registratiehouder heeft voorgesteld en dat er registratie plaatsvindt van de uitkomsten van het gebruik van de S1P1 modulators bij actieve SPMS.
- Een referent stelt dat het goed is dat het rapport enige afstand heeft tot de dagelijkse praktijk. Individueel schrijvende casuïstiek of toevallig waargenomen individuele behandelresultaten moeten niet leidend zijn. De geciteerde passage uit de NVN-brief moet niet onbesproken blijven in de antwoordbrief.
- De tekstuele opmerkingen worden naar de beoordelaar gestuurd.

Discussie

- Naar aanleiding van de vorige bespreking is tabel A met de definities toegevoegd en de beroepsgroep is expliciet verzocht de tabel aan te vullen en indien nodig te corrigeren. Daarop heeft de beroepsgroep geen aanpassingen voorgesteld. Actieve SPMS kan gezien worden als een subgroep van RMS (=RRMS +actieve SPMS) maar ook als een subgroep van SPMS. Siponimod is onderzocht in 1 studie (EXPAND) en wel voor de brede populatie met SPMS, het is echter niet geregistreerd voor de oorspronkelijke claim SPMS, maar alleen voor de subgroep met actieve SPMS. Dat actieve SPMS kan worden benaderd zowel vanuit SPMS als vanuit RMS is mede de achtergrond voor twee PICO's.
- De wens om meer middelen op de plank te hebben is geen argument.
- Eens met de eindconclusie.
- De NVN is gestart met een registratiesysteem van MS, de definitieve financiering hiervan is nog een vraagstuk.

Conclusie: De WAR concludeert gelijke waarde met fingolimod. Maar wel met de kanttekening dat het bewijs zwak is en bijlage 2 voorwaarden nodig zijn om duidelijkheid te geven dat siponimod alleen in aanmerking kan komen bij actieve SPMS. Ook acht de WAR het van belang dat de beroepsgroep in een register het gebruik en de effecten van S1P1 modulators bij actieve SPMS bijhoudt.

De beoordelaar zal dit aan het rapport toevoegen en ook in de brief naar de beroepsgroep.