



WAR CG notulen onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)

onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®), eerste bespreking

14 december 2020

Wetenschappelijk advies

Met OA wordt SMA behandeld. Vergoeding wordt aangevraagd voor alle symptomatische type 1-patiënten en presymptomatische SMA-patiënten met maximaal drie kopieën van het SMN2-gen. De beoordeling wordt gedaan binnen het BeNeLuxA Initiative.

SMA wordt klinisch getypeerd. Type 1-patiënten hebben een ernstiger vorm van de aandoening dan type 2-patiënten. De aandoening wordt ook genetisch getypeerd, afhankelijk van het aantal kopieën van het gen. Hoogstwaarschijnlijk wordt SMA in 2022 opgenomen in de neonatale hielprik. OA is een eenmalige gentherapie. Voor de beoordeling van OA moet een vergelijking met nusinersen worden gemaakt, een direct vergelijkende studie is niet voor handen omdat nusinersen bij de eerste studies naar OA nog niet op de markt was.

De kwaliteit van het bewijs voor de gehele beoordeling is zeer laag, door de beperkte opzet van de studies en het zeldzame karakter van de ziekte. De indirecte vergelijkingen die nu gemaakt zijn, worden als het hoogst haalbare gezien, en daarom tevens als passend.

Omdat een vergelijking met nusinersen slechts beperkt mogelijk is en ook nog eens niet alle patiënten met nusinersen kunnen worden behandeld, wordt in de beoordeling ook een vergelijking gemaakt met de best ondersteunende zorg. In de beoordeling wordt een onderscheid gemaakt tussen symptomatische en presymptomatische type 1-patiënten. De resultaten van behandeling bij symptomatische patiënten zijn substantieel en binnen de norm van klinische relevantie wanneer vergeleken met best ondersteunende zorg. Er is wel extra informatie nodig om behoud van de resultaten op lange termijn te kunnen beoordelen. Een overtuigende meerwaarde ten opzichte van nusinersen kan op dit moment niet voor deze patiëntgroep worden aangetoond. Mogelijk is de effectiviteit bij presymptomatische patiënten met twee kopieën van SMN2 vergelijkbaar met die bij symptomatische patiënten. Meerwaarde ten opzichte van de best ondersteunende zorg is zeer waarschijnlijk, al wordt de registratiehouder gevraagd om meer data aan te leveren uit de SPRINT-studie.

Uit eerdere studies is behandeling met nusinersen bij presymptomatische patiënten met drie kopieën van het SMN2-gen effectief gebleken. Effectiviteit van behandeling met OA is nog niet bewezen. Op dit moment loopt de SPRINT-studie, maar de gegevens daaruit zijn te immatuur om effectiviteit bij patiënten met drie kopieën te kunnen concluderen. Een langere follow-up is nodig.

Uit klinische studies blijkt dat nusinersen ook wordt toegepast in combinatie met OA. Er is geen bewijs dat deze combinatie superieur is aan een enkelvoudige therapie.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021017618

Het Zorginstituut concludeert op dit moment dat er een meerwaarde is van OA bij symptomatische type 1-patiënten en bij presymptomatische patiënten met twee kopieën van het SMN2-gen ten opzichte van de best ondersteunende zorg. OA voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij deze patiëntgroepen. Voor presymptomatische patiënten met drie kopieën van het gen is het bewijs te immatuur.

Bij symptomatische patiënten lijkt behandeling met OA ten minste vergelijkbare effecten te hebben met nusinersen. Een verdere follow-up is noodzakelijk om hier harde conclusies over te kunnen trekken. Bij presymptomatische patiënten is er onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over het verwachte voordeel ten opzichte van nusinersen.

Referenten

- De referenten delen de conclusie dat OA een meerwaarde heeft ten opzichte van de best ondersteunende zorg en voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor symptomatische SMA type 1-patiënten en presymptomatische patiënten met twee genkopieën, en dat dit niet geldt voor patiënten met drie kopieën van SMN2;
- Belangrijk is dat OA in het rapport wordt vergeleken met nusinersen, omdat dat in Nederland de standaardbehandeling is;
- Behoud van de effecten op lange termijn is nog onduidelijk. De referenten delen de conclusie dat een langere follow-up nodig is voor patiënten met drie kopieën van het SMN2-gen;
- De vergelijking met nusinersen is nog niet goed te maken. Gelijktijdig gebruik van OA en nusinersen krijgt bovendien te veel aandacht in de samenvatting bij het rapport. De passage dient te worden ingekort;
- Op pagina 56 is in de tekst niet helder voor welke patiëntgroepen een vergelijking wordt gemaakt tussen gebruik van OA en nusinersen. Op pagina 57, regel 15, wordt gesproken van "patients with 2x SMN2", maar dat moet zijn "3x SMN2";
- In de verschillende studies die gedaan zijn, worden verschillende doseringen van OA gebruikt (bijvoorbeeld pagina 57 onder 3.4). In het rapport dient verhelderd te worden dat een hogere dosering alleen is toegepast bij de START-studie;
- De bijwerkingen ten opzichte van nusinersen lijken aanzienlijk, terwijl daar in de conclusie niets over is opgenomen. Op pagina 61, onder Warnings en Precautions, is het beter nusinersen en OA separaat weer te geven. Lastig bij OA is dat de bijwerkingen moeilijk te onderscheiden zijn van de karakteristieken die bij de ziekte horen. Dat maakt een vergelijking met bijwerkingen van nusinersen lastig. Hierover wordt een toevoeging opgenomen in de conclusies;
- Appendix 2 en 4 doen vermoeden dat de Amerikaanse STRIVE-studie nog niet is afgerond. Dat is juist, al is de cruciale periode van 18 maanden wel bereikt;

- De GRADE-conclusies kunnen worden geherformuleerd, zodat duidelijk is dat er wel degelijk sprake lijkt te zijn van statistische superioriteit, maar dat de grote onzekerheid maakt dat hooguit van mogelijke meerwaarde van OA ten opzichte van nusinersen kan worden gesproken
- Het begrip "naïeve indirecte vergelijking" dient nader te worden toegelicht;
- De risk of bias in de vergelijking tussen de twee zeer verschillende patiëntgroepen is onvoldoende in het rapport meegenomen. In de tekst van het rapport kan duidelijker naar voren komen dat de effecten tussen de patiëntgroepen zeer verschillend zijn.
- Uit het rapport komt nog onvoldoende naar voren welke meerwaarde OA heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg in vergelijking met nusinersen. Dit punt vergt nadere uitwerking, omdat daarmee wordt doorgerekend in de het FE-rapport. In dat kader moet ook gekeken worden of figuren 6, 7 en 8 voldoende relevantie hebben voor een betrouwbaar beeld.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021017618

Een interessante vraag is of de beroepsgroep na inwerkingtreding van de hieprikscreening in 2022 overgaat tot behandeling met nusinersen dan wel OA. Daar bestaat nog geen duidelijkheid over.

Daarnaast zijn opgemerkt dat de kwaliteit van het bewijs ten aanzien van OA weliswaar moet worden afgewaardeerd op grond van diverse factoren, maar anderzijds sterker wordt door de grote effecten bij behandeling die worden gezien. De WAR zal tijdens een informele sessie op een later moment spreken over mogelijkheden om kwaliteit van bewijs op- dan wel af te waarderen. [**actie**]

Zorginstituut zal het rapport aanpassen op basis van de bespreking.

FE-rapportage

Het FE-rapport en de BIA zijn door het Ierse National Centre for Pharmacoeconomics opgesteld, zodat de opzet ervan wat afwijkt van hetgeen de WAR gewend is.

BIA

De registratiehouder ging er in de BIA aanvankelijk van uit dat alleen de incidentie SMA type 1-patiënten behandeld zouden worden. De Ierse reviewgroep heeft de BIA zo aangepast dat daarin nu ook prevalentie patiënten zijn meegenomen. In Nederland zouden circa negen patiënten voor vergoeding in aanmerking komen in het eerste jaar na toelating. De eenmalige kosten van OA zijn circa € 2 miljoen per patiënt per jaar. De jaarlijkse kosten van nusinersen zijn circa € 500.000 in het eerste en € 250.000 in volgende jaren. Toelating van OA zou in de komende vijf jaar een budgetimpact van € 32 miljoen hebben, uitgaande van substitutie van nusinersen. Als ook de type 2- en type 3-patiënten worden meegenomen, heeft dat een budgetimpact van € 122 miljoen in vijf jaar. De reviewgroep heeft aan het scenario toegevoegd dat 40% van de met OA behandelde patiënten na twee jaar ook nusinersen ontvangt.

Referenten

- De referenten vonden het Ierse rapport prettig leesbaar, onder meer omdat daarin duidelijk onderscheid is gemaakt tussen wat de de registratiehouder heeft gedaan en wat de reviewgroep daarvan vindt;
- Opvallend is dat de Ierse reviewgroep kritisch was over de inschatting van zorgkosten door de registratiehouder, en dat meenam in budget impact scenario's. Bovendien is voor de WAR ongebruikelijk dat schattingen zijn opgesteld als totalen over meerdere jaren, ook in de scenarioanalyses. Dat maakt getallen moeilijk vergelijkbaar met andere BIA's;
- In de BIA zou rekening gehouden moeten worden met de gevolgen van toekomstige hielprikscreening. De aanname dat een deel van de patiënten alsnog nusinersen gaat gebruiken is nog erg onzeker, dus de vraag is of dit in de BIA moet worden toegepast. Bij Nederlandse klinische experts moet deze aanname geverifieerd worden.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021017618

FE-rapport

De registratiehouder concludeert dat OA dominant is ten opzichte van nusinersen, wat betekent dat het effectiever is tegen lagere kosten. Ten opzichte van de best ondersteunende zorg presenteert de registratiehouder een ICER van circa €250.000 per QALY. Er zijn echter veel onzekerheden in de data die in het model gebruikt zijn en de aannames die zijn gedaan. De Ierse NCPE heeft daarom een alternatieve basecase-analyse gedaan als poging om enkele onzekerheden weg te nemen. Zo is uitgegaan van gecombineerd gebruik van OA en nusinersen bij 40% van de patiënten en zijn de zorgkosten en de niet-medische kosten aangepast. Dat laat een ICER van circa € 263.000 per QALY zien ten opzichte van nusinersen, en een ICER van € 352.000 per QALY ten opzichte van de best ondersteunende zorg. Het Zorginstituut vindt deze alternatieve basecase-analyse beter, maar vindt ook dat er nog te veel onzekerheden zijn om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van OA bij behandeling van symptomatische SMA type 1-patiënten. De FE-beoordeling zal in ieder geval nog worden voorgelegd aan de registratiehouder en de beroepsgroep.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de alternatieve basecase-analyse zoals uitgevoerd door de Ierse reviewgroep en de daarin aangepaste aannames, maar ze hebben nog vragen bij de berekende kosteneffectiviteit;
- Een cruciaal punt is dat in het FE-rapport een vergelijking wordt gemaakt tussen OA en nusinersen, terwijl er nog geen bewijs is voor het verschil in effectiviteit tussen OA en nusinersen. In die zin is er geen consistentie tussen de FT en de FE;
- In de modelstructuur is de tabel over de overgangskansen niet volledig. Dat komt door de combinatie van de verschillende behandelingen en de lange cycli;

- De extrapolatie is een punt van aandacht. Opvallend is dat de assumpties voor de comparator stevast in het nadeel zijn van de vergelijkende behandeling;
- Gecombineerde behandeling van OA met nusinersen haalt een deel van de modelstructuur en de assumpties onderuit wat betreft effectiviteit. Vraag is ook waar de aanname over gecombineerde behandeling bij juist 40% vandaan komt;
- Gezien de bijwerkingen en de hoge utiliteiten is een impact te verwachten op de kwaliteit van leven, die nu niet tot uitdrukking komt;
- De berekening van productiviteitsverliezen is niet conform de richtlijnen;
- Een onzekerheidsanalyse over effectiviteit is door de registratiehouder weggelaten uit de PSA, terwijl die cruciaal is. Daar moet alsnog om gevraagd worden.

De WAR vindt het belangrijk dat bij verwerking van de commentaren verdere afstemming plaatsvindt tussen de opstellers van het FT- en het FE-rapport.

Het FT- en FE-rapport worden op 15 december in de Belgische beoordelingscommissie besproken.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021017618

onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®), tweede bespreking

29 maart 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021017618

Onasemnogene abeparvovec (hierna: Zolgensma) staat voor de tweede keer op de agenda. Het middel is bedoeld voor de behandeling van SMA. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor alle SMA-patiënten met type 1 en presymptomatische SMA-patiënten met twee of drie kopieën van het SMN2-gen. De beoordeling maakt deel uit van een gezamenlijke evaluatie in het kader van het Benelux Initiative. Het FT-rapport is opgesteld door ZIN; het FE-rapport en de BIA door de Ierse collega's.

FT-rapport

In de vorige WAR werd geconcludeerd dat er een meerwaarde voor Zolgensma is bij SMA type 1-patiënten en bij presymptomatische SMA-patiënten met twee kopieën van het SMN2-gen ten opzichte van de best ondersteunende zorg. Daarmee voldoet Zolgensma aan de stand van de wetenschap en praktijk bij deze patiënten. Voor presymptomatische SMA-patiënten met drie kopieën was het bewijs te immatuur voor deze conclusie.

Voor de vergelijking met nusinersen, concludeerde de WAR dat het bewijs suggereert dat Zolgensma een vergelijkbaar voordeel heeft als nusinersen bij symptomatische SMA type 1-patiënten, maar dat verdere follow-up noodzakelijk is om dit effect te bevestigen of om een toegevoegde waarde vast te stellen. Bij presymptomatische SMA-patiënten concludeerde de WAR dat er onvoldoende bewijs is om een conclusie te trekken over het verwachte voordeel van Zolgensma ten opzichte van nusinersen.

Na het verzenden van de consultatierapporten vroeg de registratiehouder een klokstop aan. Begin maart werd een reactie ontvangen en is de beoordeling hervat. Alle partijen hebben gereageerd op de conceptrapporten. Alleen de zorgverzekeraars hadden geen commentaar op het FT-rapport. De beroepsgroep en de patiëntenvereniging kunnen zich beide niet vinden in onderverdeling van de presymptomatische patiënten op basis van het aantal SMN2-kopieën. Zij vinden het onwenselijk om binnen het beperkte toepassingsgebied van Zolgensma een onderscheid te maken op basis van deze biomarker. Hoewel er een relatie is tussen het aantal SMN2-kopieën en de ernst van de ziekte, is dit niet de enige klinische variatie. Daarnaast schrijft de beroepsgroep dat de in het verleden gebruikte klinische beschrijvingen voor de verschillende typering misleidend zijn. Zinvoller zou het zijn om onderscheid te maken tussen een catastrofaal, een zeer ernstig en een ernstig beloop. Een mild beloop is zeer zeldzaam (type 4). Daarbij volgt uit een zeer recente, Nederlandse prospectieve prevalentiestudie dat meer dan 50% van de patiënten met drie SMN2-kopieën een zeer ernstig beloop van de ziekte heeft. De beroepsgroep stelt daarnaast dat uit alle beschikbare studies met SMN-verhogende therapieën blijkt dat deze op groepsniveau een gunstig effect hebben op het beloop van de ziekte. Voor de behandeling van presymptomatische gevallen met twee of drie SMN2-kopieën met nusinersen is geen onderscheid gemaakt in de vergoedingsregeling. Deze is tot stand gekomen ondanks het ontbreken

van gedetailleerde gegevens. De beroepsgroep zegt dan ook dat stratificatie op basis van het aantal SMN2-kopieën niet in het belang van de patiënt is.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021017618

In een uitgebreide reactie ging de registratiehouder in op vele verschillende punten. In de antwoordbrief is op de meeste belangrijke punten ingegaan. Onderdeel van de reactie van de registratiehouder is een niet-gepubliceerde update van de studies met een datacut van juni 2020. De ongepubliceerde data is ter ondersteuning aan het rapport toegevoegd. Alle patiënten uit de lopende studies die in de december 2019 datacut in leven waren zonder permanente beademing, zijn dat in deze datacut nog steeds. Zij worden nog steeds niet permanent beademd. Daarnaast is een update geleverd van de SPR1NT-studie onder presymptomatische kinderen met zowel twee als drie SMN2-kopieën. Daaruit blijkt dat een groot deel van de patiënten motorische eindpunten behaald hebben. Deze eindpunten komen niet voor bij patiënten die niet actief behandeld worden. Daarbij moet gezegd dat met name in het cohort van patiënten met twee SMN2-kopieën ook tenminste vier van de veertien achterblijven op de normale motorische ontwikkeling. De data blijft echter immatuur.

In het Europese consensusdocument wordt het belang van presymptomatische behandeling van SMA-patiënten eveneens benadrukt, op basis van de onomkeerbare progressie die zal optreden zonder actieve behandeling. Die progressie treedt al op voor de start van zichtbare symptomen van SMA. SMA zal vanaf 2022 worden opgenomen in de neonatale hielprikscreening.

ZIN is van mening dat de genoemde argumenten in combinatie met de overtuigende effecten van Zolgensma in de symptomatische patiënten voldoende zijn om te concluderen dat het middel ook een meerwaarde heeft ten opzichte van de best ondersteunende zorg bij presymptomatische SMA-patiënten met twee óf drie SMN2-kopieën. De vergelijking met nusinersen blijft voor zowel de symptomatische type 1-patiënten als de presymptomatische patiënten zeer onzeker. Daarom kan voor Zolgensma ten opzichte van nusinersen (nog) geen meerwaarde worden vastgesteld.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in het FT-rapport en de conclusie daarbij.
- Op vragen van de WAR is geantwoord dat er zorgen zijn over het gebruik van Zolgensma bij kinderen zwaarder dan 13,5 kilo. Dat zou kunnen leiden tot het gebruik van doses die niet eerder bij mensen zijn toegepast. Het is goed daarover een waarschuwing in het FT-rapport op te nemen.
- Ook is het wenselijk een waarschuwing op te nemen over de onzekerheden omtrent bijwerkingen op de lange termijn.

ZIN zal het FT-rapport bijwerken.

BIA/FE-rapport

Collega's uit Ierland hebben de BIA en het FE-rapport gecombineerd, zodat ze ook in combinatie besproken worden.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021017618

De registratiehouder heeft voor de Nederlandse BIA een scenario toegevoegd waarin rekening wordt gehouden met de hieprikscreening. Ook zijn in de BIA patiëntaantallen aangepast, omdat het percentage aan SMA type 1-patiënten te laag was ingeschat. Daarmee is de BIA verhoogd naar circa € 11 miljoen in het derde jaar. Aan de kosteneffectiviteitsanalyse is op verzoek een aantal van de gevraagde scenario's toegevoegd. De interim-data met de cut-offdatum van juni 2020 is echter niet toegevoegd in het economische model. Ook zijn geen onzekerheidsanalyses gedaan rondom de behandel-effecten.

De beroepsgroep geeft aan dat behandeling met nusinersen naast Zolgensma niet uit te sluiten is. Daarom is het realistisch daarmee in de kosteneffectiviteitsanalyse rekening te houden. De schattingen rondom kosteneffectiviteit blijven onzeker. De opgenomen schattingen door de registratiehouder zijn voornamelijk in het voordeel van Zolgensma en de reviewgroep vindt het bewijs dat gebruikt wordt om keuzes te verantwoorden, te minimaal. Daarom kan niet meegegaan worden in de claim van de registratiehouder dat Zolgensma een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van nusinersen en de best ondersteunende zorg.

Referenten

- De registratiehouder is slechts gedeeltelijk ingegaan op de feedback van de WAR. Het verbaast de referenten dat geen nieuw model is aangeleverd met een update van de scenario's.
- De combinatie van nusinersen en Zolgensma lijkt reëel. Dat zal impact hebben op de kosteneffectiviteitsratio. De cijfers in het rapport zijn nu nog behoorlijk voorzichtig.
- Opvallend is dat de conclusie bij het FT-rapport is dat er geen meerwaarde is ten opzichte van nusinersen, terwijl uit het FE-rapport naar voren komt dat Zolgensma twee keer zoveel QALY's oplevert. Dat verdient een nadere toelichting.
- De beroepsgroep geeft aan dat behandeling van patiënten met 4 kopieën reëel is. Dat zou impact hebben op de BIA.
- Liever dan te spreken van "veel onzekerheid" wat betreft meerwaarde ten opzichte van nusinersen dient te worden vermeld dat deze meerwaarde in het FT-rapport niet is bewezen.
- In de appendix op pagina 114 lijken de getallen in het tweede scenario niet te kloppen.
- De gerapporteerde productiviteitsverliezen lijken niet te zijn gebaseerd op de frictiekostenmethode, zoals die in Nederland gebruikelijk is. Dat was al genoemd bij de eerste versie van het rapport, maar is in de nieuwe versie niet aangepast.
- Met bijwerkingen is geen rekening gehouden in de kosteneffectiviteitsratio.

ZIN verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport, en zal daarover ook een terugkoppeling geven aan de Ierse collega's.