



WAR CG notulen ofatumumab (Kesimpta®)

ofatumumab (Kesimpta®), eerste bespreking

22 november 2021

FT-rapport

ZIN leidt FT-rapport in.

WAR-leden:

- Het betreft een erg mooi en netjes geschreven rapport.
- Er bestaat weinig twijfel over de subgroepanalyse voor de therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, omdat patiënten die twee of meer relapses hebben gehad per definitie ook nieuwe T2-laesies hebben. Mogelijk dat patiënten met twee schubs voor iets vervuiling hebben gezorgd.
- De registratiehouder vraagt vergoeding voor een smalle indicatie passend bij de plaatsvoor de tweedelijns middelen in de richtlijn. Het werkingsmechanisme is vergelijkbaar met bestaande tweedelijns therapieën. Het lijkt kloppend voor de indicatie en de onderbouwing lijkt voldoende sterk. Er is aangetoond dat ofatumumab beter is dan het eerstelijnsmiddel teriflunomide indien het in de eerstelijns wordt toegepast. Het is niet in een directe vergelijking aangetoond dat het van gelijke waarde is met middelen uit de tweedelijns, maar dit geldt evengoed voor de bestaande tweedelijnsmiddelen. Bij de behandeling van MS wordt gestart met een eerstelijnsmiddel (minder effectief, maar minder risicovol), waarna kan worden overgestapt naar een tweedelijnsmiddel (effectiever, maar risicovoller) en daar voldoet ofatumumab. Daarnaast is het voordeel van ofatumumab ten opzichte van enkele andere tweedelijnsmiddelen dat het in de thuissituatie kan worden gebruikt.
- Toch is het de vraag op basis waarvan ofatumumab van gelijke waarde zou zijn met de andere tweedelijns middelen en de voorkeur verdient ten opzichte van de andere tweedelijnsmiddelen. De equivalentie in de netwerkmetanalyses maakt het een ingewikkelde situatie. Het is de vraag waarom een eerstelijnsstudie wordt gedaan als de registratie in de tweedelijns wordt aangevraagd. Er zou eigenlijk een non-inferiority-studie double-dummy in de tweedelijns uitgevoerd moeten worden, maar dit is niet haalbaar. De andere kant is wel dat indien deze vergelijkingen geaccepteerd blijven worden de zuiverheid van een studieopzet nooit bereikt zal worden en in dit geval betreft het geen zeldzame ziekte.
- Volgens de 'guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis' van de EMA is een follow-up van minimaal twee jaar vereist. De follow-up in deze studie voldoet niet aan deze twee jaar en bovendien geeft de registratiehouder aan deze data wel te hebben, maar niet te

hebben opgenomen in het advies. Waarom wordt er nu genoeg genomen met minder dan twee jaar? Het aanleveren van deze data zou van toegevoegde waarde zijn.

- In het huidige voorstel van de tekst in het 'Advies Farmacotherapeutisch Kompas' wordt ofatumumab enkel als tweedelijnsindicatie vermeld, terwijl voor patiënten met zeer actieve relapsing-vormen van MS wel verzocht wordt om in de eerstelijns te behandelen. Ofatumumab is bewezen effectiever in de eerstelijns, maar ook risicovoller en daarom in de tweedelijns geplaatst.
- De registratiehouder claimt een gelijke therapeutische waarde van ofatumumab met de tweedelijns MS-middelen, maar het onderzoek met betrekking tot de vergelijkingen past niet perfect bij deze claim (pagina 31). De voorgaande beredenering vanuit de commissie is begrijpelijk, alleen is deze argumentatie onvoldoende terug te lezen in het rapport.
- Door het ontbreken van een GRADE-beoordeling blijft de argumentatie mogelijk te veel bij aannames.

Reactie ZIN: Op basis van indirecte vergelijking lijkt ofatumumab van gelijke waarde met de andere tweedelijnsmiddelen, maar dit betreft een lage kwaliteit van bewijs. Dit is echter vergelijkbaar met de situatie bij beoordelingen van de meeste andere tweedelijnsmiddelen: deze zijn voor een smalle tweedelijns indicatie geregistreerd, maar wel breed in een eerstelijns indicatie onderzocht. Door inzet in de praktijk is de waarde in de tijd vast is komen te staan (zie richtlijn). Er zijn geen argumenten om te verwachten dat dit bij ofatumumab niet het geval zal zijn. De beoordelaar zal de opmerking over de argumentatie meenemen in het FT rapport.

-De follow-up duur van ofatumumab is korter dan twee jaar en de registratiehouder in het dossier van ofatumumab geen informatie heeft gegeven met betrekking tot de vervolgstudie. Het is onbekend of er een interimanalyse of andere gegevens beschikbaar zijn van de vervolgstudie, maar de ZIN zal dit navragen bij de registratiehouders.

-Het betreft een claim gelijke waarde waarbij meestal geen GRADE-beoordeling wordt gedaan en een zeer indirecte vergelijking met zoveel bruggen dat het in dit geval weinig extra's zal opleveren. Bovendien zouden bij een netwerk met zoveel bruggen als hier het geval is ongeveer alle MS-studies moeten worden meegenomen.

WAR leden:

- De aanname dat ofatumumab van gelijke waarde is aan de andere tweedelijnsmiddelen en het argument dat de andere tweedelijnsmiddelen zich ook op deze manier hebben bewezen is erg zwak. Bovendien zijn alle tweedelijnsmiddelen beter dan de eerstelijnsmiddelen en is het de vraag hoe flexibel de commissie in dezen moet zijn, zeker gezien de beschikbaarheid van andere tweedelijnsmiddelen.

- In de praktijk wordt in overleg met de patiënt voor een bepaald middel gekozen. Indien er moet worden overgestapt naar een tweedelijnsmiddel, dan is er op dit moment een pallet aan keuzes waar ofatumumab van toegevoegde waarde zou kunnen zijn, zeker omdat het in de thuissituatie kan worden toegepast.
- Hoe is er bij andere dossiers gehandeld? Zo is cladribine vrij recentelijk gelijkgesteld aan ocrelizumab. Er lijkt nu 'niks met niks' te worden vergeleken.

Reactie ZIN: Bij de herbeoordeling van cladribine voor de subgroep met zeer actieve RMS was er een vergelijkbaar probleem. Voor cladribine waren er geen nieuwe studies gedaan, enkel post hoc subgroepanalyses. In het herbeoordelingsrapport cladribine is eveneens op grond van indirecte vergelijking in netwerkmetanalyses en lage kwaliteit van bewijs geconcludeerd tot een gelijke waarde als natalizumab en ocrelizumab.

WAR leden:

- Verder is het de vraag of er met de targetpopulatie, zoals beschreven in de BIA, nog wel zoveel direct succes zal zijn met een middel als ofatumumab, omdat de patiënten al behoorlijk zijn aangedaan. De vraag is echter wat dan het argument zou zijn om specifiek voor ofatumumab te kiezen. Daarnaast kan men na het falen van een eerstelijnsmiddel ook opnieuw kiezen voor een middel uit de eerstelijns.
- Eigenlijk zou de systematiek van de beoordeling de grond van deze discussie moeten zijn. Het Zorginstituut is bezig om duidelijke kaders op te stellen hoe om te gaan met vergelijkbare middelen en clusters. Met betrekking tot dit dossier zijn er methodologische onduidelijkheden en er bestaat geen unmet need voor ofatumumab. Bovendien moet men patiënten behoeden voor oplopende kosten en voor het blootstellen aan medicatie waarvoor de bewijskracht onvoldoende is.

Conclusie: Het dossier wordt aangepast en uitgestuurd.

BIA:

ZIN leidt de BIA in.

WAR-leden:

- Het betreft een goed rapport met duidelijke bronvermeldingen en een goede opgave van onzekerheden en beperkingen in de berekeningen.
- Het gaat om een budgetimpactanalyse over 2022-2024, omdat het startaantal patiënten al met twee keer de jaarlijkse verhoging bereikt kan worden. Dus vanaf 2020 twee keer 6,69% erbij, dan is het startaantal ongeveer bereikt. Deze jaartallen moeten duidelijker in het rapport worden vermeld en geadviseerd wordt om de percentages in de aannames op te nemen.

- Er is geen goede inschatting van het aantal patiënten in Nederland. Er is daarom uitgegaan van het aantal DMD-gebruikers en in dit geval is de indicatie van ofatumumab mogelijk groter door de subgroep met zeer actieve RMS. Dit geeft nog meer onzekerheid en moet worden opgenomen in de discussie.

Reactie ZIN: Het gaat hier om alle patiënten die een DMD gebruiken, dus zowel in eerste- als tweedelijns en daar is de marktpenetratie van ocrelizumab op toegepast. Het aantal DMD-gebruikers zal hierdoor niet groter zijn.

WAR-leden:

- Dan blijft wel het probleem bestaan dat moet worden uitgegaan van huidig gebruik en niet van aantal patiënten. Hoe past de indicatie van ofatumumab op de indicatie waarvoor nu vergoeding wordt aangevraagd?
- Verder zijn tabel 1, 3 en 5 lastig na te rekenen, maar dit is reeds met de beoordelaar besproken.

De commissie heeft geen verdere opmerkingen.

ofatumumab (Kesimpta®), tweede bespreking

17 januari 2022

Zorginstituut Nederland

FT-rapport

ZIN leidt het FT-rapport in. Vragen aan de commissie zijn:

1. Kunt u zich vinden in de definitie van zeer actieve relapsing remitting MS zoals die in het rapport gebruikt is? (hier verkort weergegeven t.o.v. de voorlegger).
2. Kunt u zich vinden in de gemaakte aanpassingen in het FT-rapport, zoals de door de NVN voorgestelde aanscherping van de eindconclusie?
3. Kunt u zich vinden in de antwoordbrieven aan de partijen?

WAR-leden:

- Een van de referenten – die vanavond afwezig is – heeft uitgebreid schriftelijk gereageerd. De referent is van mening dat de zorgen over de korte follow up duur zoals die in een vorige bespreking naar voren zijn gebracht, adequaat zijn geadresseerd. De referent is het eens met de aanscherping van de NVN. Ook is de referent akkoord met de aanpassingen en de brieven. Alleen de definitie van actieve relapsing MS lijkt problematisch. Een suggestie is om ofwel heel duidelijk de eigen definitie te positioneren in het rapport, ofwel te zeggen dat de definitie volgens de MS-richtlijn passend is.
- De tweede referent heeft inmiddels uitgebreid schriftelijk gereageerd richting ZIN. Deze deelt de verwarring die ontstaat t.a.v. de gekozen definitie. De referent stelt voor vast te houden aan de definities waar waarop het FT rapport zich op richt. Van belang is dat er onderbouwing voor is in (de subgroepanalyses van) het onderzoek dat met ofatumumab is gedaan .
- De beroepsgroep identificeert een categorie die niet door de registratiehouder wordt gevraagd, namelijk 'secundair progressieve MS'. De referent stelt voor om deze term niet te gebruiken, maar de term actieve relapsing MS te blijven hanteren in lijn met de claim van de registratiehouder en conform de terminologie bij andere tweedelijnsproducten. Anders bestaat het risico dat dit middel te laagdrempelig wordt ingezet in vergelijking met de andere middelen die daar wel voor zijn geregistreerd. Het alternatief is alle middelen te herwaarderen.

De commissie heeft geen verdere vragen en gaat akkoord met het voorstel van de tweede referent. Dit betekent de volgende omschrijving van de 2 subgroepen met actieve relapsing MS (RMS : a.) actieve RMS, met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel (DMD) of b.) behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar én met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of significant groter wordende T2-laesies op de MRI-scan.

ZIN past het rapport, incl de definitie van zeer actieve relapsing MS, aan naar aanleiding van deze bespreking.