Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 18 december 2017

49ste vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 6.
Fampridine (Fampyra®), herbeoordeling, eerste bespreking

FT-rapport

Inleiding

Het middel is voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket tot 1 april 2018. Voorwaarde voor de tijdelijke toelating was dat er extra onderzoek zou worden gedaan waaraan Nederlandse patiënten zouden deelnemen. Dat extra onderzoek bestond uit een RCT met een behandelduur van 24-weken (ENHANCE). De inclusie was al compleet op het moment van voorwaardelijke toelating, dat betekent dat er niet heel veel extra Nederlandse patiënten aan het onderzoek konden meedoen. Daarnaast zijn er twee observationele studies gedaan, wel met veel Nederlandse deelname, ten eerste de LIBERATE studie en daarnaast een register over gebruik van fampridine in de praktijk (TMP). De vraagstelling bij het TMP was: hoe lang wordt fampridine gebruikt in de praktijk en gebruiken patiënten fysio- of oefentherapie erbij of niet. Een cruciale uitkomstmaat was een verandering in lopen gemeten met de MSWS-12 vragenlijst. Uit gerandomiseerd onderzoek blijkt dat fampridine vergeleken met placebo een 11% grotere kans geeft op klinisch relevante respons in lopen. In het convenant dat is afgesproken bij de voorwaardelijke toelating werd een verschil van 14,5% relevant genoemd. In de RCT werden de patiënten 24 weken behandeld, terwijl in de registratietekst van het middel staat dat het toegepast moet worden op geleide van een proefbehandeling van 2-4 weken, en dat met het middel moet worden gestopt als er geen verbetering is in het lopen. In Nederland wordt fampridine langer gebruikt dan te verwachten is op grond van de vroege respons in de RCT, en in Nederland worden fysio- en oefentherapie vaker gebruikt dan bij de testgroep (veelal buitenlandse patiënten) in de RCT. Om die reden is het bewijs uit de RCT's gedowngrade met 1 punt. De conceptconclusie is dat fampridine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg, maar dat er maatregelen genomen zouden moeten worden voor gepast gebruik. In de GRADE-tabellen is een fout geconstateerd, er is een rij weggevallen tussen pag. 17 en 18; de getallen staan wel in de tekst maar de rij zal vanzelfsprekend worden toegevoegd.
Vragen aan de WAR zijn of de WAR zich kan vinden in de argumentatie en eindconclusie van het FT-rapport, en of de commissie van mening is dat er overall een dermate bescheiden gunstig effect is dat de vergoeding beperkt moet worden tot responders (dus gebonden aan bijlage 2-voorwaarden) of dat een algemene aanbeveling om tijdig te stoppen voldoende is.

Discussie

Een WAR-lid komt bij bestudering van dit dossier niet tot de conclusie van meerwaarde. Op de cruciale uitkomstmaat van lopen wordt het minimaal klinisch relevante verschil van 8 punten op de MSWS-12 niet gehaald. Vervolgens wordt gekeken naar responders, maar niet duidelijk is waarom daarvoor wordt gekozen. In het convenant werd een verschil van 14,5% relevant genoemd (d.w.z. 14,5% meer responders op fampridine dan placebo), en er is een verschil van 11% geconstateerd. De referent vraagt zich af hoe de kwaliteit van leven verandert bij responders (d.w.z. patiënten die met minstens 8 punten verbeteren op lopen). Toegelicht wordt dat dit niet bekend is, die cijfers zijn er niet.

Een ander WAR-lid vindt dat zowel in de samenvatting als het advies vermeld zou moeten worden dat na een proefbehandeling van 4 weken evaluatie plaatsvindt en na 24 weken een definitieve evaluatie. Het WAR-lid kan zich vinden in de argumentatie van de eindconclusie en vindt het niet onlogisch om te stellen dat de vergoeding wordt beperkt tot de responders. Daar is de hele redenering van het rapport op gebouwd. Gebruikelijk is overigens wel om te stoppen met een behandeling als die niet blijkt te werken na een zekere periode.

Een ander WAR-lid verwijst naar de discussie uit 2014. De behandelaren gaven daarbij aan dat ongeveer de helft van de patiënten reageert op fysio- of oefentherapie en 1/3 op de medicatie. Dat betekent dat er een attributieprobleem ontstaat, waar het effect precies vandaan komt als het naar de Nederlandse situatie wordt vertaald. In Nederland krijgt het merendeel van de patiënten fysiotherapie, en dat zou kunnen betekenen dat het effect van het geneesmiddel minder is. En omdat niet duidelijk is wat het best werkt, is ook niet zeker waarmee moet worden gestopt, met het middel of met de fysio- of oefentherapie.

Meerwaarde is op basis van deze discussie niet van toepassing, in het beste geval is er sprake van gelijke waarde. Minderwaarde zou moeten worden geconcludeerd als de data achterblijven bij best supportive care, dat is niet het geval, of dat de data onvoldoende volledig zijn, en dat is ook niet het geval. De toevoeging van een interventie aan best supportive care die niet leidt tot betere resultaten kan in termen van het GVS beoordelingskader (geen verbeterd effect ten opzichte van 'geen behandeling' toegevoegd aan best supportive care) echter niet anders worden beoordeeld dan met de term "therapeutische minderwaarde".

Er zijn redenen om minderwaarde te concluderen; het absolute effect is niet klinisch relevant. Het middel wordt herbeoordeeld op basis van het verzoek om meer Nederlandse patiënten in de studies op te nemen. Dat is uiteindelijk niet gebeurd in de RCT, de enige nieuwe studie waar loopfunctie werd gemeten. Een van de redenen voor dat verzoek was de andere behandelsituatie in Nederland; in de RCT's kreeg 6% van de patiënten fysiotherapie terwijl dat in Nederland veel meer is. Pas als duidelijk is wat het effect is van fampridine in een populatie met veel fysio- en oefentherapie, kan meerwaarde worden vastgesteld. In het convenant is niet afgesproken dat in het register zowel fysiotherapie als duur van het gebruik als MSWS12 moet worden gemeten. Ook als fysiotherapie buiten beschouwing wordt gelaten, blijft het feit dat er een verschil in aantal responders van 11% is geconstateerd terwijl in het convenant 14,5% als relevant is genoemd. De 14,5% is destijds bepaald aan de hand van een powerberekening, door de fabrikant aangegeven. Opgemerkt wordt nog dat het middel is geïndiceerd voor patiënten met een EDSS score van 4-7. De onderzochte groep zat niet aan de bovengrens van EDSS, dus er was in principe kans op een klinisch relevant effect, maar het is niet gevonden.

Conclusie
Het rapport zal worden aangepast; de eindconclusie is minderwaarde met de argumentatie zoals besproken (geen klinisch relevant effect; 11 versus 14,5%, mogelijke attributie aan fysio- of oefentherapie). Het rapport wordt nog voorgelegd voor een commentaarronde aan betrokken partijen.

BIA
Inleiding
Er zijn twee scenario-analyses; de fabrikant geeft aan dat er jaarlijks in Nederland 1.965 patiënten met het middel zullen worden behandeld, en dat aantal zal 3 jaar gelijk blijven. Daarvan uitgaande is de budget impact € 5,7 mln. voor drie jaar. ZIN heeft een tweede scenario berekend, dat uitkomt op ongeveer 5.000 patiënten. De budget impact hiervan is in het derde jaar € 18,5 mln. Dat is het maximale scenario, en wellicht is er sprake van overschatting. Door de kosten die gepaard gaan met een extra bezoek aan de neuroloog, o.a. om de effectiviteit van het middel aan te tonen na 2-4 weken, stijgt de budget impact in het eerste scenario tot € 5,9 mln. en in het tweede tot € 19 mln. Vragen aan de WAR zijn of de WAR zich kan vinden in de gekozen scenarioanalyses en de argumentatie en conclusie van de BIA.

Discussie
Een WAR-lid vraagt waarom ZIN denkt dat de aantallen uit de registers mogelijk een onderschatting geven. Toegelicht wordt dat de drempel om mee te doen aan het onderzoek (treatment monitoring program) laag was. Het onderzoek is pas een jaar gaande, dus de vraag rijst of alle patiënten geïncludeerd waren. Het blijft lastig om dit te beargumenteren.

Het belangrijkste dat in het rapport terug moet komen is dat de patiënten-aantallen misschien dichter bij 2.000 komen. Het WAR-lid denkt dat de BIA sterker wordt als de redenatie om een tweede scenario toe te voegen, wordt opgenomen. De fabrikant heeft beloofd om te onderzoeken hoe het middel in Nederland gebruikt wordt, dus moet er informatie komen over doelmatig gebruik, en dus moet de fabrikant inzicht hebben in welke mate het middel wordt voorgeschreven aan in aanmerking komende patiënten. Dat kan worden nagevraagd bij de fabrikant of de beroepsgroep.

Een ander WAR-lid merkt op dat in scenario 2 patiënten herhaald stoppen met het middel, en de vraag is of dat klopt. Toegelicht wordt dat als patiënten stoppen omdat er geen klinische verbetering aan te tonen is, ze twee weken stoppen met het gebruik, en dan opnieuw beginnen waarna opnieuw gemeten wordt.

Conclusie
Het maximale scenario zal in de BIA worden aangehouden, en aan de beroepsgroep zal worden gevraagd daar een blik op te werpen. Als dat leidt tot weer andere cijfers, is dat misschien aanleiding voor een derde scenario.

FE-rapport
Inleiding
De fabrikant rapporteert een ICER van € 20.303 per QALY. Daarover kan echter gediscussieerd worden, omdat een aantal fundamentele klinische aannames omtrent het ziektebeloop niet kloppen en omdat er kwaliteit van leven gegevens zijn die aantonen dat het middel over het algemeen niet effectief is. Mede hierdoor is de gerapporteerde ICER niet stabiel en kan sterk variëren wanneer deze aspecten aangepast worden.
Vragen aan de WAR zijn of de WAR zich kan vinden in de gevraagde aanpassingen in de base-case analyse en of de WAR zich kan vinden in de argumentatie en conclusie van het FE-rapport.

Discussie
Een WAR-lid is van mening dat de fabrikant zichzelf tegenspreekt waar het gaat om het ziektebeloop. Het effect van het middel is na 6-8 weken het grootst, blijkend uit de studie van Cameron en na 6 maanden is het effect alweer veel minder.
Tabel 5 moet nog worden aangepast; bij de secundaire uitkomstmaten gaat het om absolute cijfers. Bij de discussie in par. 2.4.4.1 (pag. 32/67) zou de zin moeten stoppen na '…na 10 jaar', omdat na 10 jaar iedereen stopt met het middel.
Bij de discussie in par. 2.4.5.1. (pag. 33/67) aanpassen: '*…zoals gebruikt in het model…*' moet zijn '*… zoals voorspeld in het model…*'.
Voor het onderzoek is aan artsen en patiënten een aantal zaken gevraagd, waaronder de T25FW-score en zorggebruik, dat is cross-sectioneel. Vervolgens wordt de informatie gebruikt alsof deze longitudinaal is.

Een ander WAR-lid stelt voor de consequenties voor de verzekerden iets opener te formuleren, om te voorkomen dat er automatisch een aanspraak komt. Toegelicht wordt dat de voorlegger niet wordt meegezonden naar partijen.

Conclusie
De tekst zal worden aangepast aan de hand van de discussie en voor commentaar worden voorgelegd aan betrokken partijen.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 26 februari 2018

50ste vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 4.
Fampridine (Fampyra®), tweede bespreking

FT-rapport

Inleiding

Bij de eerste bespreking van het conceptadvies was de conclusie van de commissie therapeutische minderwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. De eerste vergadering was in december, daarna heeft de fabrikant een klokstop aangevraagd, en inmiddels hebben alle consultatiepartijen gereageerd. De zorgverzekeraars waren het eens met de conceptconclusie, patiëntenverenigingen en de fabrikant niet. Er is ook een reactie ontvangen van de beroepsgroep, die geen expliciete uitspraak heeft gedaan maar wel de vragen heeft beantwoord die de commissie had gesteld. Het FT-rapport is op sommige punten aangepast naar aanleiding van de reacties, maar de eindconclusie is nog steeds therapeutische minderwaarde.
Voor de cruciale uitkomstmaat van lopen wordt het aantal responders niet meer als een risicoverschil aangeduid maar als een risicoratio. Voordeel van een risicoratio is dat het geïnterpreteerd kan worden aan de hand van door ZIN geaccepteerde klinische relevantiegrenzen, 0,75 en 1,25. Ook toegevoegd aan het rapport is informatie van de beroepsgroep, over de (on)mogelijkheden voor responderselectie in de praktijk. Tenslotte is geprobeerd om de discussie over gepast gebruik los te koppelen van de vraag over therapeutische waarde, maar dit moet nog scherper doorgevoerd worden in het rapport. Om de discussie in de WAR te voeden is in de voorlegger een tabel toegevoegd met argumenten die leiden tot therapeutische minderwaarde maar ook argumenten die leiden tot therapeutische meerwaarde.
Vragen aan de WAR zijn of de WAR het eens is met het opnemen van een risicoratio in plaats van een risicoverschil; of de WAR een voorkeur heeft voor een van de twee argumentatielijnen over therapeutische waarde en de mogelijkheden voor responderselectie; of de WAR – indien de WAR zich kan vinden in de conclusie therapeutische minderwaarde – het eens is met de aanpassingen in het rapport, en of de WAR zich in dat geval kan vinden in de antwoordbrieven aan de consultatiepartijen.

Discussie

Een WAR-lid staat nog steeds achter het oordeel therapeutische minderwaarde. Niet duidelijk is of vooraf kan worden bepaald wie responder is, en of dat kan worden meegenomen in de standpuntbepaling. Het WAR-lid heeft bezwaar tegen het beoordelen op basis van responders, omdat niet vaststaat dat de respons tot stand komt op grond van het feit dat de patiënt het geneesmiddel heeft gekregen. Als van te voren kan worden bepaald wie responder zal zijn, dan kan het WAR-lid zich daarin vinden maar als bij een trial alleen wordt gekeken naar responders is dat niet correct. Bovendien is het zo destijds niet afgesproken in het VT-convenant. Het eerste punt in de tabel (effect van fampridine versus placebo, op groepsniveau) ondersteunt naar de mening van het WAR-lid therapeutische minderwaarde. Bij het tweede punt (percentage responders op fampridine versus placebo) vindt het WAR-lid de presentatie als een risicoratio wat vreemd; in het convenant is een verschil van 14,5% gesteld als klinisch relevant, en 11%, het gevonden verschil, is kleiner. Bovendien zegt een risicoratio minder dan een absoluut verschil. Ook het derde punt uit de tabel, de kwaliteit van leven bij mensen die responderen op fampridine, ondersteunt de conclusie therapeutische minderwaarde. Datzelfde geldt voor het vierde punt. Bij het vijfde punt, het effect van fampridine op gebruik van fysio- en

oefentherapie, vindt het WAR-lid dat de argumentatie van de fabrikant geen stand houdt. En stel dat er effect zou zijn, dan is het klein. Het zesde punt, de MSWS-12 meting gaat over het onderscheiden van responders en niet-responders. Dat het lastig om te meten is, vindt het WAR-lid geen sterk argument, maar wel het argument dat het onmogelijk is om te meten. Het WAR-lid kan de argumentatielijn van therapeutische minderwaarde ondersteunen. Inzake de eindconclusie (pag. 37) merkt het WAR-lid op dat '*..heeft zeer beperkte gunstige effecten…*' geen GRADE-terminologie is, en adviseert de tekst aan te passen ('*weinig vertrouwen in de klinisch relevante effecten van fampridine'*).

Een ander WAR-lid komt tot dezelfde conclusie. Bij het eerste punt komt het WAR-lid tot de conclusie therapeutische minderwaarde. Bij het tweede punt vindt het WAR-lid het feit dat de risicoratio mogelijk klinisch relevant is, niet voldoende voor een positief oordeel maar wel een niet-doorslaggevend argument voor meerwaarde. Bij punt 3 is het WAR-lid van mening dat het feit dat de responders zich beter voelen, duidt op therapeutische meerwaarde. Aan de observationele data, genoemd onder punt 4, kan naar de mening van het WAR-lid geen conclusie worden verbonden omdat er veel te veel mensen uitvallen. Bij punt 5 is het WAR-lid het ermee eens dat het effect van toename gebruik fysiotherapie verwaarloosbaar is. Een belangrijk punt is dat fysiotherapie wel nut kan hebben, en als het heel veel wordt gegeven in deze groep dan kan niet meer worden bepaald waardoor het effect ontstaat. In het buitenland wordt geen fysiotherapie gegeven, en voor de Nederlandse situatie is moeilijk te zeggen wat fampridine nog toevoegt aan de fysiotherapie. Er zijn geen data voor de Nederlandse situatie, daarom komt het WAR-lid tot therapeutische minderwaarde. Inzake het 6de punt, MSWS-12 meten, *merkt het WAR-lid op dat in studies na 24 weken* de balans werd opgemaakt, en dat is te meten. De redenering dat dit veel werk is, is een zwak argument. Dat alles leidt voor het WAR-lid tot de conclusie therapeutische minderwaarde. Er zijn patiënten die zich beter voelen, maar voor de Nederlandse situatie kan niet worden aangetoond dat dit door fampridine komt. Het WAR-lid adviseert om in de brieven zowel naar fabrikant, beroepsgroep als patiëntenvereniging het argument 'vaststellen respons bij individuele patiënten kunnen we niet waarmaken' weg te halen.

Een ander WAR-lid wijst erop dat fysiotherapie invloed heeft, maar dat kan ook negatief zijn; de dag na fysiotherapie kan iemand misschien niet eens bewegen. Dat het meten veel werk is, is geen goed argument maar dat is ook het probleem niet. Het WAR-lid sluit aan bij de vorige sprekers en pleit voor therapeutische minderwaarde.

Een ander WAR-lid ondersteunde in eerste instantie de argumentatielijn meerwaarde, mits de uitvoering hiervan op een of andere wijze geoperationaliseerd kan worden, zodat alleen de responders de therapie vergoed krijgen.

Conclusie
De WAR kan zich vinden in de conclusie therapeutische minderwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.

BIA
Inleiding
De budget impact analyse (BIA) is niet heel erg veranderd ten opzichte van de vorige bespreking. Belangrijk verschil is dat nu gerekend is met de apotheekinkoopprijs (AIP) omdat blijkbaar bij de eerste BIA niet de AIP als uitgangspunt was genomen maar een door de fabrikant voorgestelde gereduceerde prijs. Hierdoor stijgt de budget impact aanzienlijk bij beide scenario's.
Het belangrijkste kritiekpunt met betrekking tot de budget impact was de

onzekerheid over de aantallen patiënten. De beroepsgroep heeft in reactie op de vraag ter zake aangegeven dat ook zij dit niet weten. Daarom is in de conclusie aangegeven dat gezien de onzekerheid over de aantallen patiënten en omdat scenario 2 het maximale scenario is, de uiteindelijke budget impact zal liggen tussen de waardes van scenario 1 en scenario 2. Vraag aan de WAR is of de WAR het eens is met die conclusie.

Discussie:
Een WAR-lid is het eens met die conclusie gezien de onzekerheid over de aantallen patiënten en het verschil in de AIP. De fabrikant geeft wel aan dat over de prijs kan worden onderhandeld, misschien moet daarover iets worden opgenomen in het rapport. Het opnemen van bereidheid tot prijsonderhandeling hoort binnen de assessment echter niet thuis en kan dus in het rapport geen plaats krijgen.

Conclusie
De WAR kan zich vinden in de conclusie.

FE-rapport
Inleiding
Aan de fabrikant is gevraagd om een aantal wijzigingen aan te brengen met betrekking tot de base case analyse. De fabrikant heeft deze aanpassingen niet uitgevoerd, reden waarom het Zorginstituut zelf heeft uitgerekend wat de impact van de gevraagde aanpassingen is op de ICER. In het voorliggende rapport wordt als eindconclusie aangegeven dat het Zorginstituut geen vertrouwen heeft in de gerapporteerde ICER, omdat het model van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Vraag aan de WAR is of de WAR zich kan vinden in deze conclusie, en of het dan belangrijk is om die specifieke getallen uit de eindconclusie te halen.

Discussie
Een WAR-lid is van mening dat nu de fabrikant niet ingaat op de uitnodiging om een aantal her-analyses te doen, het zaak is dat overtuigend wordt aangetoond dat de ICER enorm omhoog gaat. Vanuit die optiek moeten de kosten per QALY die de fabrikant noemt, inderdaad worden opgenomen in de conclusie, en is het zaak ook de andere getallen beter naar voren te laten komen met alle onzekerheden die er zijn. Benadrukt mag worden dat het aantal QALY's dat wordt gewonnen in 30 jaar enorm klein is. De reden voor de vraag aan de WAR was dat het niet gebruikelijk is om ICER's te rapporteren in de eindconclusie als het model onvoldoende methodologisch onderbouwd is. Het WAR-lid merkt nog op dat in het rapport de non-evidence based veronderstelling is dat non-respondenten geen goede groep zouden zijn. Non-responders zijn in de definitie van de fabrikant patiënten die de 8 punten niet halen. Het kan dus nog steeds dat iemand binnen de groep non-responders wel vooruit gaat. Die suggestie moet dus uit het rapport. De formule op pag. 29 van 74 is goed overgenomen maar het gevolg van een verkeerde formulering in het rapport van de fabrikant. Het WAR-lid stelt voor die formulering te corrigeren.

Conclusie
De WAR concludeert dat fampridine een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.