Zorginstituut Nederland

Volgnummer: 2021007784

WAR CG notulen asfotase alfa (Strensiq®)

asfotase alfa (Strensiq®), eerste bespreking
24 september 2018

Inleiding
De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie
Een WAR-lid noemt nog een studie van Whyte waarin gegevens over algehele overleving van de historische controles zijn gepubliceerd (the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 2016) en adviseert deze in het rapport te betrekken. Het onderscheid in de PICO tussen de verschillende aanvang van de ziekte vindt het WAR-lid terecht. Er is een relatief tekort aan enzymen, en hoe groter het tekort, hoe groter de verstoring van de fysiologie, hoe eerder symptomen worden verwacht. Daarom is het terecht om de jonge groep, bij wie de eerste symptomen zijn opgetreden vóór de leeftijd van 6 maanden, apart te beschouwen. Het WAR-lid vraagt waarom in de tabel op pag. 15 de lengtegroei en de fracturen niet als uitkomstmaat zijn meegenomen in de groep van juveniele aanvang. Zorginstituut licht toe dat er heel veel parameters zijn gerapporteerd in verschillende studies. Groei is in 1-2 studies meegenomen maar de uitkomsten zijn niet duidelijk gerapporteerd per subgroep. Fracturen als separate parameter is de beoordelaar niet vaak tegengekomen, maar zal nagaan of er nog meer over te vinden is. Het WAR-lid is het eens met de motivering voor een therapeutische meerwaarde voor asfotase alfa bij HPP met perinatale / infantiele aanvang. Het WAR-lid neigt naar de conclusie minderwaarde voor HPP met een juveniele aanvang, op basis van te weinig evidence. Er loopt nog een gerandomiseerde studie, ENB-009-10, het WAR-lid denkt dat de uitkomst daarvan zou moeten worden afgewacht voordat een conclusie wordt geformuleerd. In de studie ENB-006-09 hebben 8 van 13 patiënten de juveniele vorm, maar de resultaten worden als één geheel geschreven. De fabrikant zal de gegevens moeten splitsen.

Een ander WAR-lid kan zich vinden in de nuancering die in het rapport staat aangegeven, vanwege de beperking in de onderzoeksgegevens. En is het eens met de conclusie therapeutische meerwaarde voor de jongste groep met ernstige ziekte. Het WAR-lid is het ook eens met de conclusie therapeutische minderwaarde bij de groep met juveniele aanvang door te weinig evidence.

Een ander WAR-lid denkt dat voor overtuigend bewijs beter kan worden gekeken naar de OS gegevens van 72 weken. Zorginstituut licht toe dat de resultaten van 72 weken niet zijn gepubliceerd, waarmee het bewijs minder hard is. 24 weken is wel gepubliceerd. Het WAR-lid adviseert om nog eens goed te kijken naar pag. 32 en 33 van het rapport, waar veel herhaling staat.

Een WAR-lid stelt voor om voorwaarden te koppelen aan de vergoeding. Toegelicht wordt dat als binnen de geregistreerde indicatie slechts een deel wordt toegekend, dan via een bijlage 2-voorwaarde restrictie in de

vergoeding kan worden aangebracht. Bovendien heeft Zorginstituut de mogelijkheid het mee te nemen in de weesgeneesmiddelen monitor met de mogelijkheid om het middel te volgen en te kijken wat er in de loop van de tijd gebeurt.

Conclusie
Het rapport zal worden voorgelegd aan de verschillende stakeholders inclusief de wetenschappelijke vereniging en wordt meegenomen in de weesgeneesmiddelen monitor.

FE-rapport en BIA
Inleiding
De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie
Een WAR-lid is het grotendeels eens met het methodologisch commentaar. In scenario 1 worden de resultaten getoond voor de patiëntenpopulatie met aanvang voor de leeftijd van 6 maanden. Daaruit blijkt dat in die groep de winst grotendeels wordt behaald door sterfte te voorkomen. Dat leidt tot de vraag of levenslange behandeling nodig is voor mensen bij wie de behandeling zo vroeg start, of zou een paar jaar behandeling voldoende zijn. Dat hangt ervan af of het hoge sterfterisico de rest van het leven in stand blijft. Dat liet zich echter niet gemakkelijk doorrekenen in het model. Het model veronderstelt dat patiënten na een bepaalde (korte) behandelperiode zoveel beter worden, dat ze goed gaan scoren op de 6 minutes walking test. Het Zorginstituut constateert dat er vreemde zaken gebeuren in het model. Als wordt gekozen voor kortere behandeling, wordt de schatting van de kosten (bijv. behandelkosten en ventilatiekosten) anders dan te verwachten is en blijven de effecten hetzelfde.

Een ander WAR-lid stelt dat het model computationele fouten bevat, en veel te optimistisch is voorgesteld. Er is een grote verwijsfout geconstateerd in het Excelbestand bij een van de belangrijkste criteria (overlevingscurve). Het model is niet voldoende gecontroleerd door de fabrikant en dient beter gevalideerd te worden met een goede uitgebreide rapportage over de kwaliteit ervan.
Een WAR-lid vroeg zich af of onderscheid naar leeftijd inderdaad niet is meegenomen in het model. Vanuit ZIN wordt toegelicht wat wordt bedoeld: dat in het model ervan uit wordt gegaan dat als iemand wordt behandeld met 5 jaar of met 15 jaar hetzelfde behandeleffect kan worden bereikt, ongeacht de leeftijd waarop men de diagnose heeft gekregen. Het lijkt echter logisch dat daar wel verschil in zou moeten zitten. Dat zal anders worden verwoord in het rapport. Het model bevat enkele zeer elementaire fouten. De gevolgen daarvan zijn voor de fabrikant, want op basis van onvoldoende informatie kan niet goed worden beoordeeld.
Een WAR-lid stelt voor om de procedure zodanig aan te passen, dat het Zorginstituut een dossier kan afwijzen als het dit soort elementaire fouten betreft. Het Zorginstituut licht toe dat dit de tweede versie is van het dossier en er al meerdere fouten uit zijn gehaald bij het vooroverleg en de eerste versie van het finale dossier.

Conclusie
Het model is onvoldoende onderbouwd vanwege drie grote kritiekpunten en een aantal andere kritiekpunten.

Farmacotherapie

Inleiding
De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie
Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De WAR deelt de conclusie uit de voorlegger dat de recente nieuwe publicaties (Whyte een Kishnani) afdoende in het rapport zijn verwerkt. Terecht is opgemerkt dat subgroepdata voor de groep met juveniele aanvang ontbreken, terwijl de WAR die had willen zien om de verschillen met de perinatale/infantiele groep in beeld te krijgen.
- Dat geldt ook voor de conclusie over de pijnscores. De nieuwe publicatie geeft geen aanleiding voor aanpassing De nieuwe studie naar de pijnscores was immers al eerder betrokken via de CSR. Bij de tekst over de beperkingen van de studie (pagina 26/51, regel 36) zijn al een aantal belangrijke punten genoemd, daar ontbreekt nog het punt dat de verschillen op baseline opvallend waren.
- De pijnscore op pagina 26 betreft het verschil t.o.v. de baseline (de delta), terwijl het lijkt alsof het de absolute score is.
- De voorgestelde afhandeling van de reactie en de antwoordbrieven aan partijen is akkoord. Wel volgen er nog enkele tekstuele suggesties.

Farmaco-economie
Het middel heeft een meerwaarde voor een kleine groep. Op basis van de incidentie is geschat dat elke twee jaar een patiënt wordt geboren. In de afgelopen jaren waren er geen nieuwe patiënten, maar momenteel zijn er twee zwangere vrouwen met een kind met perinatale HPP. De geschatte budget impact voor de groep waarvoor er een therapeutische meerwaarde is geconcludeerd is € 1,2 miljoen. Gezien de budgetimpact na drie jaar, is in dit geval geen FE verplicht.

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De patiëntenpopulatie is klein, maar de kinderen blijven het middel hun gehele leven gebruiken. De kosten per kind zijn erg hoog. Als patiënten langer blijven leven, nemen de kosten voor behandeling toe en wordt de grens voor de vrijstelling van een farmaco-economische analyse overschreden. Met de budgetimpact voor drie jaar, wordt het risico voor het systeem niet goed in kaart gebracht.
  Vanuit ZIN wordt aangegeven dat het huidige economische model minder geschikt is voor de perinatale/infantiele groep. De kinderen die het betreft worden meestal niet ouder dan een jaar.
  Waarschijnlijk zijn er geen patiënten ouder dan vijf jaar met perinatale of infantiele HPP.
- Een WAR-lid wijst erop dat het middel misschien vaker zal worden toegepast bij problemen in de eerste maanden van het leven waarvan nog niet zeker is dat het hypofosfatasia is. Dat leidt tot een groter aantal behandelingen. Daardoor komt men sneller bij de grens voor

een FE-vrijstelling. Een ander WAR-lid verwacht dat dit mee zal vallen: het ziektebeeld is immers redelijk helder omschreven.
- Met het gebruikte model kan wel de overlevingswinst worden doorgerekend. Dan daalt de ICER. Het is volgens ZIN de vraag of astofase alfa inderdaad zoveel effect heeft op overleving als de fabrikant claimt. Een WAR-lid wijst erop dat er evenmin bewijs is ten aanzien van verbetering van de kwaliteit van leven. Men weet niet of de kinderen gezonder worden door het middel.
- Het is lastig in te schatten wat het systeem de komende vijf tot tien jaar aan het middel uit zou geven, maar er zijn wel scenario-analyses mogelijk. Bij zo'n duur middel zouden die scenario's meegegeven moeten worden voor de gesprekken met de fabrikant.

Hoewel hier officieel geen FE wordt gedaan, zal wel worden meegegeven dat de WAR de budget impact erg hoog vindt. ZIN blijft de behandelingen monitoren.

Conclusie
De WAR handhaaft de eerdere conclusies over het FT en zal kritische opmerkingen meegeven over de BIA.