Zorginstituut Nederland

Volgnummer: 2022029252

WAR CG notulen risdiplam (Evrysdi®)

risdiplam (Evrysdi®), eerste bespreking
11 april 2022

FT:
ZIN leidt het dossier in.
Voorgesteld wordt om de discussie eerst te voeren over SMA type 1, dan over SMA type 2 en 3 en vervolgens over presymptomatische patiënten.

WAR-leden:
Vraag 1:
- De referent is het ermee eens is dat risdiplam bij patiënten met SMA type 1 een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Of vijf seconden zonder steun kunnen zitten de doorslag moet geven weet hij niet, maar hij zag in het rapport dat er ook effecten zijn op (beademingsvrije) overleving, en op de CHOP-INTEND-score (motorische functie en kracht). Dat zijn goed invoelbare uitkomstmaten die ervoor pleiten dat risdiplam meer doet dan best ondersteunende zorg voor deze groep.
– Ook de tweede spreker meent dat dit middel een meerwaarde heeft voor het neurologisch functioneren bij SMA type 1 en dat vijf seconden zonder steun kunnen zitten een belangrijke neurologische parameter is.
De voorzitter concludeert dat vraag 1 naar tevredenheid is beantwoord.

Vraag 3:
ZIN vraagt of de WAR-leden het dan ook eens zijn met de stelling dat risdiplam gelijkwaardig is aan de andere middelen, binnen SMA type 1.
– Daar zou spreker niet toe neigen. Die onderlinge vergelijking kan men op dit moment niet maken. Dat wordt in het rapport ook uitgelegd. Risdiplam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar de waarde ten opzichte van nusinersen en onasemnogene abeparvovec is onbekend. Het is aan de behandelaar is om te kiezen welk middel voor een patiënt het meest geschikt is. De referent benoemt het risico van stapelen van behandelingen. Risdiplam, nusinersen en onasemnogene abeparvovec zijn nu allemaal een-op-een onderzocht. Met het oog op de budgettaire consequenties zou je eigenlijk maar één keuze moeten kunnen maken. Misschien moet de keuze voor optie 1, 2 of 3 heel strak worden ingeperkt en gemotiveerd en moet er maar één middel worden vergoed, als de regelgeving dat toestaat. De tweede referent voegt hieraan toe dat dan ook heel goed moet worden geregistreerd wat er gebeurt. Onderzoeken wat het effect is van stapelen van behandelingen is volgens de referenten aan de fabrikant. Het Zorginstituut geeft aan dat dit te verwerken is in het weesgeneesmiddelenarrangement. Men zou bijvoorbeeld kunnen vastleggen dat we er data over willen hebben wanneer dit soort overwegingen worden gemaakt om eerst het ene middel te gebruiken en vervolgens een ander, en dat dit alleen gebeurt in onderzoeksverband. Na bijvoorbeeld een scoliose-operatie zou men vermoedelijk willen switchen van nusinersen naar risdiplam. Maar ook daar is geen bewijs voor. Het Zorginstituut geeft aan de risdiplam en nusinersen qua werkingsmechanisme vergelijkbaar zijn en alleen de toedieningsvorm verschilt. Het zijn medicijnen die men moet blijven gebruiken, maar als men het ene middel niet meer kan gebruiken, zou men naar een ander middel moeten overstappen. Want het zijn chronische behandelingen.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

Vraag 2:
De meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij SMA type 2 en 3 is aangetoond. De waarde ten opzichte van nusinersen is onduidelijk. De WAR is het ermee eens dat het daarom aan de behandelaar is om per patiënt te bepalen welke behandeling het meest geschikt is.

Vraag 4:
De WAR kan zich vooralsnog niet vinden inde conclusie meerwaarde bij presymptomatische patiënten die is gebaseerd op enkel mechanistische argumentatie, aangezien er nu nog geen data voor is. Er loopt wel een studie. De WAR vraagt zich af waarom ze de studie niet eerst afmaken. Presymptomatische patiënten zouden risdiplam in studieverband kunnen krijgen.

Vraag 5:
– Ook voor patiënten ouder dan 25-jaar met SMA type 2 of 3 concludeert de WAR dat risdiplam niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk omdat er voor deze groep nog geen data zijn. Bovendien is er in de subgroep van 18- tot 25-jarigen al bijna geen effectverschil meer. Het is, gelet op het werkingsmechanisme van risdiplam ook logisch dat op deze leeftijd een minder grote winst te bereiken is, net als bij nusinersen.
– Het Zorginstituut geeft aan dat (vanwege bovenstaande conclusie) het mogelijk is om risdiplam beschikbaar te stellen voor patiënten die met de behandeling starten wanneer ze 26 jaar en ouder zijn via de voorwaardelijke toelating (VT). Aangezien er al een VT-traject loopt voor nusinersen voor patiënten die met de behandeling starten als 9,5 jaar en ouder zijn, kan risdiplam aan dit VT-traject worden toegevoegd. Wel geeft het Zorginstituut aan dat, als risdiplam wordt toegevoegd in de VT, het waarschijnlijk onmogelijk wordt om de effecten van de individuele middelen in de toekomst goed te kunnen beoordelen. De kans is namelijk aanwezig dat een deel van de patiënten die nu met nusinersen (intrathecale toediening die bij veel kinderen onder narcose wordt toegediend) behandeld worden, switchen naar risdiplam (orale toediening). Van deze patiënten zijn er geen baselinegegevens (als je wilt kijken naar het behandeleffect van risdiplam) of de follow-up duur is te kort (als je wilt kijken naar het behandeleffect van nusinersen). Daarnaast zijn er patiënten die niet met de behandeling met nusinersen gestart zijn, omdat zij niet in aanmerking kwam voor een intrathecale toediening vanwege een eerder rugoperatie (vanwege scoliose). Deze groep patiënten (~25 patiënten) hebben dus wel (onbehandelde) baselinegegevens voor de start van de behandeling met risdiplam, maar hebben al een veel langer ziektebeloop waardoor de kans groot is dat zij minder goed zullen reageren op een behandeling met risdiplam (i.t.t. patiënten met een kortere SMA ziekteduur). Een goede/eerlijke vergelijking tussen de behandeleffecten van deze twee middelen is dus niet mogelijk. De vraag is of de WAR akkoord kan gaan met een toekomstige beoordeling van de twee SMA-middelen gezamenlijk (= een SMA brede beoordeling) i.p.v. van nusinersen of risdiplam apart.
– Wat is daarbij het risico voor de fabrikant van de middelen?
– Het Zorginstituut geeft aan, dat als het werkingsmechanismen en/of het behandeleffect (erg) zou verschillen, dan de kans bestaat dat je een minder effectief middel gaat vergoeden (en visa versa). Daarnaast is de verwachting, dat als een middel (veel) minder effectief is, de behandelaar en/of patiënt dit merken en switchen naar het middel waar de patiënt beter op reageert.
– De WAR vraagt of het VT-verzoek van risdiplam weer een keer terugkomt in de

vergadering.
– Het VT-traject van nusinersen loopt als en circa 3 jaar geleden is de studieopzet door de WAR goedgekeurd. Daarom hoeft het onderzoeksvoorstel niet opnieuw beoordeeld te worden, als de WAR goedkeuring geeft om in de toekomst een SMA (brede) beoordeling te doen. Wel zal aan het onderzoeksvoorstel moeten worden toegevoegd dat bijgehouden zal worden hoeveel patiënten switchen naar risdiplam én hoeveel patiënten eventueel weer (terug)switchen naar nusineren.

De voorzitter constateert dat men zich kan vinden in de tot nu toe gedeelde overwegingen en dat er een akkoord is om in de toekomst de twee middelen gezamenlijk i.p.v. individueel te beoordelen na de VT.

De voorzitter vraagt of er nog mensen vragen hebben over het FT-gedeelte.
– Er wordt gevraagd duidelijk te beschrijven wat de klinische relevantiegrenzen zijn bij de beschrijving van een aantal cruciale uitkomstmaten.
– Het viel op dat in de voorlegger risdiplam als enigszins effectiever wordt beschreven dan nusinersen.
ZIN: Dat is in het model als aanname gedaan door de registratiehouder.Dat is ook een punt van kritiek van het Zorginstituut.

De voorzitter constateert dat het FT-gedeelte voldoende is behandeld.

BIA:
ZIN leidt het BIA rapport in.

WAR-leden
– Het was een duidelijk verhaal en alle stappen waren duidelijk. Gezien de discussie betreffende het FT heeft dit mogelijk consequenties voor de BIA die nu niet inzichtelijk zijn.
- Wat betreft de 50% marktpenetratie schat het WAR lid in, als zij het gesprek over FT beluistert, dat dat percentage hoger kan uitpakken als het middel zo veel prettiger is voor kinderen die anders onder narcose moeten, bij een gelijk werkingsmechanisme.
– Dat zou een vraag voor de beroepsgroep kunnen zijn, want het is misschien ook niet prettig om iedere dag pillen te moeten slikken.
– Het is moeilijk voor de WAR om over de marktpenetratie te adviseren.

ZIN: De klinisch expert vond het zelf ook moeilijk om de toekomstige behandeldynamiek in te schatten, ook voor de patiënten die mogelijk zullen overstappen.
Discussie:
– Het is wel moeilijk, als er net in het FT geconcludeerd is dat een gelijke therapeutische waarde tussen risdiplam en nusinersen niet bepaald kan worden, om dan een schatting te geven van patiënten die op het andere middel zullen overstappen. We weten het eigenlijk gewoon niet.
– Maar als je het niet weet is 50/50 misschien wel het beste om aan te nemen.
– En als je voor gebruiksgemak zou kiezen, zou je misschien ook tot een scenario van 100% kunnen komen. (ZIN: dat doen ze zelf ook, de fabrikant gaat uit van de aanname dat 90% van de patiënten risdiplam gebruikt in het derde jaar.)

De voorzitter merkt op dat er geconcludeerd kan worden dat de vragen van de WAR aan de beroepsgroep, zo klein als die is, scherp geformuleerd moeten

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

worden en om te kijken of het antwoord daarop behulpzaam is zodat daarmee in de volgende vergadering mee gegaan kan worden Hij vraagt of de BIA hiermee voldoende is bediscussieerd.
Dat wordt bevestigd.

FE:
ZIN leidt het FE-rapport in.

WAR-leden:
– Er zijn al veel kritiekpunten opgenomen in het FE-rapport. De WAR is het daarmee eens en heeft nog enkele aanvullende punten. De belangrijkste kritiek is dat er een enorm verschil in QALY´s en gewonnen levensjaren is, terwijl de middelen mogelijk een gelijke werking hebben, zoals er ook in FT is besproken. Alle scenarioanalyses duiden op ´beter en goedkoper´ in het voordeel van risdiplam. Geen enkele scenarioanalyse is daardoor informatief. Er was in één scenario bekeken wat de invloed is als er gelijke effectiviteit wordt verondersteld en daar kwam risdiplam niet zo gunstig uit; dat was opvallend. Het belangrijkste dat ZIN moet teruggegeven is dat de transitiekansen en effectiviteit mogelijk gelijk gesteld worden tussen de twee middelen. Ook zag het WAR-lid wat onlogische combinaties tussen utiliteiten, productiviteitskosten en informele zorg. Die informatie komt ook uit verschillende bronnen, dat maakt het moeilijk te vergelijken. De beide klinische experts zijn ook niet onafhankelijk van elkaar bevraagd. Er werd een hele rits aan kosten opgevoerd, maar niet waarom die dan (zo) over verschillende gezondheidstoestanden verdeeld zijn. Er is een betere uitleg nodig van de registratiehouder over de kosten. De informele zorg was bijna de grootste kostenpost in het model. De combinatie dat iemand zo veel informele zorg moet krijgen, maar ook aan het werk is en een hoge utiliteit heeft, lijkt tegenstrijdig en roept twijfel op aan de werking van het model. Ook zitten in de twee modellen verschillende utiliteiten voor soortgelijke toestanden.–. In het model (dat staat niet zo duidelijk in het dossier, ook niet in dat van de fabrikant) wordt de toestand van de patiënten in de eerste twee jaar verbeterd, daarna wordt het bevroren. Ze kunnen dan niet meer verslechteren, alleen nog doodgaan. Omdat de behandeling niet stopt maar levenslang doorgaat kan men daardoor niet verslechteren. De effectiviteit blijft dan gelijk. Ze worden makkelijk oud: 50, 60 of zelfs 80 jaar, dat is opmerkelijk. Maar uit de review van die zes studies komt wel dat ze deze leeftijd halen, dus misschien is het wel mogelijk. Het is vreemd dat het model zo gestructureerd is dat de HR op het overlijden alleen (ten gunste van risdiplam) wordt toegepast bij de patiënten die niet zitten en met permanente beademing. De overlijdenskansen zouden juist gehangen moeten worden aan de motorische toestand. Want als je eenmaal aan de beademing ligt maakt het wel of niet krijgen van risdiplam toch niet meer uit voor de sterftekans? Dus de hele structuur van het model is in dat opzicht vreemd. ZIN: Wat denkt de WAR over de vergelijking tussen risdiplam en nusinersen, gegeven de discussie in het FT-gedeelte?

Discussie:
– We hadden net al geconcludeerd dat we niets kunnen zeggen over de waarde (zelfs geen gelijke waarde) tussen beide middelen. Maar dan kunnen we daarvan ook geen kosteneffectiviteitsanalyse doen. Bij alle kritiekpunten die we geven, zelfs als daar iets mee wordt gedaan, blijft die vergelijking met nusinersen niet acceptabel. Als we de indirecte bewijzen niet accepteren, waar de hele economische evaluatie op drijft, dan kunnen we er ook niks mee in de

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

kosteneffectiviteitsanalyse.
Dan kunnen we misschien streven naar een analyse ten opzichte van best supported care, maar dat is dan geen goede weergave van de huidige behandelpraktijk. – Nieuwe data afwachten (die worden nu verzameld), dan weet je het.
De voorzitter: Dat zijn stevige conclusies.
– Ter aanvulling wellicht wat betreft de extrapolatiecurves: als er gekozen wordt voor een curve die niet goed aansluit op de data omdat de extrapolatie meer plausibel is, zou je ook nog kunnen overwegen om eerst de data zoals geobserveerd te gebruiken en daarna pas over te gaan op extrapolatie. Dat zou geen reden moeten zijn om ook een mis-fit in de data die je geobserveerd hebt te accepteren. In het eerder behandelde dossier komt nusinersen totaal niet overeen met nusinersen in dit dossier. Daar zat echt een aantal *life years* tussen, dat ging niet om cijfers achter de komma, terwijl het ook om type 1 en type 2 ging.

Conclusie:
– Er is een hele lijst aan punten gekomen. Dit dossier komt nogmaals terug in een volgende vergadering. We moeten heel zorgvuldig zijn in ons commentaar. Het advies is om verder te gaan met de vergelijking ten opzichte van best supportive care.

De voorzitter meent dat het wel consistent is met het FT en de BIA.

De voorzitter merkt op dat het doel van deze vergadering ook is om te kunnen zeggen dat we bij nader inzien tot de conclusie zijn gekomen dat het anders moet. Het is een wetenschappelijk advies dat uitgaat en dat we in gemeenschappelijkheid uitdragen.

De voorzitter bedankt de aanwezigen voor de inbreng.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

Antwoordbrieven

FT-rapport
ZIN leidt het FT rapport in., Daarbij wordt ingegaan op de antwoordbrieven.

WAR-leden:
Vraag 1:
De referent is het eens met het behouden van de conclusie dat risdiplam voor patiënten ouder dan 25 jaar (nog) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De effectiviteit bij de patiëntgroep 18-25 jaar is zeer beperkt. Daarnaast merkt de referent op dat patiënten ouder dan 25 jaar niet konden deelnemen aan de studie omdat ze werden geëxcludeerd door de fabrikant.
Vraag 2:
De referent was zich eerder niet bewust dat de RAINBOWFISH-studie niet is opgezet om effectiviteit bij presymptomatische patiënten aan te tonen. Data van presymptomatische patiënten >6 weken bij start van de behandeling zullen nooit verkregen worden. Het betreft de specifieke studie van neonaten van 42 dagen of jonger. Dat is dus een andere populatie. De RAINBOWFISH studie gaat dus nooit antwoord geven op de vraag of het bij presymptomatische mensen ouder dan 6 weken wat oplevert. Er is dus helemaal geen bewijs voor de presymptomatische groep ouder dan 6 weken. De referent zegt dan mee te kunnen gaan met de indirecte parallel met nusinersen. Daar loopt ook geen studie die op korte termijn antwoord gaat geven De referent concludeert dat risdiplam voor presymptomatische patiënten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
Vraag 3:
Ook voor SMA type 4 zou een studie goed zijn om de absolute verschillen in effect te zien. De referent is het eens met de conclusie van het Zorginstituut dat risdiplam bij patiënten met SMA type 4 én vier kopieën van het SMN2-gen niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Vraag 4:
De referent kan zich vinden in de antwoordbrieven. Er zijn mooie zinnen gebruikt. Nog wel een opmerking over het advies en de eindconclusie op pagina 42 en 43. Deze zijn niet overeenstemmend. De juiste formulering staat op pagina 43 bij het FK advies.

WAR-lid:
De tweede referent kan zich vinden in het voorgaande. Het is een soort extrapolatievraagstuk. Het WAR-lid kan zich vinden in de extrapolatie naar presymptomatische patiënten. De extrapolatie naar de groep symptomatische patiënten met SMA type 2 of type 3 en ouder dan 25 jaar is onvoldoende onderbouwd en daarom niet te maken.

Conclusie: Het wordt uitgebreid naar jong en de grens ligt bij 25 jaar. De conclusie wordt opnieuw geformuleerd.

BIA
ZIN leidt de BIA in.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
2 juli 2020

Onze referentie
2020029926

WAR-leden:
Beide referenten hebben inmiddels al schriftelijk geadviseerd om een scenario-analyse toe te voegen waarbij de patiënten ouder dan 25 jaar buiten beschouwing worden gelaten. In het rapport staat dat onduidelijk is hoeveel patiënten er ouder zijn dan 25 jaar, maar er zijn gegevens van de beroepsgroep. De conclusie van ZIN was ongeveer 50% van de prevalente groep. Het zal een redelijke impact op het budget hebben.

FE rapport
ZIN leidt het FE rapport in.

WAR-leden:
Er is een flinke aanpassing gedaan. Een van beide referenten heeft reeds schriftelijk gereageerd omdat ze vandaag niet aanwezig kon zijn. De andere referent kan zich vinden in de reactie in de antwoordbrief naar de registratiehouder betreffende de vergelijking tussen risdiplam en nusinersen, en ook in de extra toegevoegde tekst daarover in het FE-rapport.
Ondanks de uitleg van de registratiehouder blijft het zo dat er een onrealistische aanname wordt gedaan met betrekking tot de overall survival in de risdiplam groep door toepassing van de HR.
Als er veel lagere utiliteiten worden gebruikt krijgen we veel hogere ICERs. De onzekerheid rondom de juiste utiliteiten is groot en ze hebben een grote impact op de ICER, dit moet goed benadrukt worden in de conclusie.
De oude utiliteiten zullen dus worden gebruikt en de uitleg van de arts was dat de patiënten zich aanpassen en eigenlijk een hele hoge kwaliteit van leven hebben. Maar dat is niet hoe wij de kwaliteit van levensscores in Nederland toepassen. Toch kan de referent zich wel vinden in de antwoorden aan de registratiehouder. Ook wat betreft de aanpassingen en de eindconclusie.

ZIN: Het is lastig bij SMA om de kwaliteit van leven mee te nemen in het model. Er zijn weinig gegevens, dat was ook zo bij nusinersen en Zolgensma. Dat blijft een onzekere factor.
Wat betreft de hoogte van de utiliteiten. Dat valt in de niet mobiele stadia wel mee. Het gaat echt om de mobiele stadia. Met het nieuwe middel kom je daar levenslang in, dus het heeft veel impact op het winnen van QALY's. Dit zal in de brief naar de fabrikant meer benadrukt worden.

De voorzitter constateert dat er verder geen opmerkingen zijn t.a.v. dit agendapunt.