

Evaluatie van de antwoorden van de aanvrager op de vragen gesteld in het beoordelingsrapport 60 door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen

In haar antwoord op het D60-evaluatierapport herhaalt de firma eerst de voornaamste klinische studieresultaten, de geregistreerde indicaties evenals de farmaco-economische resultaten.

De firma verduidelijkt verder:

- De wijze waarop kosten als specifiek voor MS werden beschouwd
- De definitie voor relaps
- De kosten voor relaps indien EDSS-score groter dan 5: ze stelt hierbij dat niet zozeer deze kost een impact heeft op de economische analyse dan wel de progressie naar meer invaliderende toestanden
- De methode voor indirecte vergelijking van werkzaamheid met bèta-interferon
- De motivatie voor de geregistreerde subgroepen die uit veiligheidsoverwegingen door EMEA werden gevraagd (p.4 van het antwoord)

Er is geen afdoend antwoord op de opmerking dat de werkzaamheidsresultaten voor met interferon voorbehandelde patiënten, deze resultaten zijn eigenlijk hypothetisch is, want resultaten van combinatiebehandeling worden gebruikt voor monotherapie (aangezien combinatiebehandeling niet door EMEA werd goedgekeurd).

Vragen van de commissie aan de firma

1. Wat is de rationale voor een subgroepanalyse : patiënten met 2 of meer exacerbaties, met één of meer Gd-aankleurend letsels?

Antwoord van de aanvrager:

“Deze analyse is gebeurd op vraag van de _____ (na hearing) met een internationaal panel van experts; om een risico-baten evaluatie uit voeren teneinde Tysabri beschikbaar te maken voor die kleine groep patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS”

Commentaar

De aanvrager geeft in zijn antwoord op p.4 zelf aan dat de rationale voor deze beperking er gekomen is omwille van de veiligheidsproblematiek.

2.a Welke zijn de belangrijkste verschillen voor een MS- diagnose gebaseerd op de McDonalds criteria 2001 of 2005 ?

Antwoord van de firma :

Detectie van een nieuwe T2 laesie:

- 2001: na 3 maanden vergeleken met een referentiescan tenminste 30 dagen na het begin van het initiële klinisch event.
- 2005: op om het even welk moment wanneer deze verschijnt in de tijd

Aantal T2 laesies :

- 2001: Een ruggenmerg laesie wordt als gelijkwaardig beschouwd als een hersenlaesie
- 2005: Een ruggenmerg laesie wordt als gelijkwaardig beschouwd met een infratentoriale laesie, een aankleurende ruggenmerg laesie wordt als gelijkwaardig beschouwd met een aankleurende laesie in de hersenen en individuele ruggenmerg laesies kunnen samen met de laesies in de hersenen bijdragen tot het totale vereiste aantal T2 laesies.

Het doel van deze revisie was om een snellere diagnose (30 dagen versus 3 maand) toe te laten en het aantal vals positieve en vals negatieve diagnoses van MS te verminderen.”

b. Heeft dit een invloed op de epidemiologie?

Antwoord van de firma: “Er zijn geen data bekend of deze verandering van criteria invloed heeft op de epidemiologie

c. In welke mate zijn deze criteria verschillend van de Belgische vergoedingscriteria voor de interferonen-bèta

Antwoord van de firma: Geen invloed

3. Wanneer worden de lange-termijn gegevens beschikbaar?

Antwoord van de firma:

3 programma's zijn opgestart op gegevens te verzamelen over de doeltreffendheid en veiligheid van Tysabri over een langere periode. Eerste lange-termijn gegevens zullen beschikbaar zijn vanaf 2008.

Commentaar: Resultaten van de lange-termijn opvolging zullen deel uitmaken van de revisiecriteria.

4. De bijsluiter vermeldt dat "Voortgezette behandeling moet zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten waarbij na 6 maanden geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel is aangetoond."

Welk therapeutisch voordeel kan men verwachten na 6 maanden?

Antwoord van de aanvrager:

Deze vermelding is gebaseerd op de mogelijke ontwikkeling van neutraliserende natalizumab antilichamen (NAB's). Het snelle therapeutische effect kan ook gezien worden op de MRI. In de fase 2 studie van Miller (NEJM 2003) is met MRI aangetoond dat er onmiddellijk een reductie was in het gemiddelde aantal nieuwe GD +lesies ten opzichte van de placebo groep, wat vertaald kan worden als snel optredend effect na de start van de behandeling.

Commentaar: We hebben met dit antwoord rekening gehouden in de formulering van de terugbetalingsmodaliteiten.

5. Beschik de aanvrager over gegevens waaruit een gemiddelde duur van behandeling kan worden afgeleid?

Antwoord van de aanvrager:

"Andere data dan die uit de studies zijn nog niet beschikbaar. In de fase 3 studies werden de MS patiënten behandeld gedurende een periode van minimaal 2 jaar. Van een klein aantal patiënten zijn er 3-jaarsdata bekend (gepresenteerd tijdens de ECTRIMS 2006).

MS is een chronische ziekte, vandaar dat we met Tysabri, naar analogie met de interferonen en glatirameeracetaat ook een behandeling voor lange duur voor ogen hebben totdat de secundair progressieve fase van MS optreedt. Voor deze vorm van MS is Tysabri immers niet geregistreerd."

Commentaar: Het is spijtig dat de aanvrager niet gerefereerd heeft naar zijn farmaco-economische studie

6. Het optreden van persisterende antistoffen op natalizumab is een van de criteria om de behandeling met Tysabri te stoppen. In de bijsluiter wordt vermeld dat "Als de aanwezigheid van persisterende antilichamen, na ongeveer 6 maanden behandeling, wordt vermoed, op basis van de verminderde werkzaamheid of op basis van het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen, kunnen deze 6 weken na de eerste positieve test met een volgende test worden gedetecteerd en bevestigd. Daar bij een patiënt met persisterende antilichamen de werkzaamheid kan afnemen of de incidentie van overgevoeligheid of infusiegerelateerde bijwerkingen kan toenemen, moet de behandeling worden gestaakt bij patiënten die persisterende antilichamen ontwikkelen."

A. Hoe kan men een vermoeden van aanwezigheid van persisterende antistoffen zo duidelijk mogelijk definiëren?

Antwoord van de firma: Een vermoeden van persisterende antistoffen kan als volgt gedefinieerd worden:

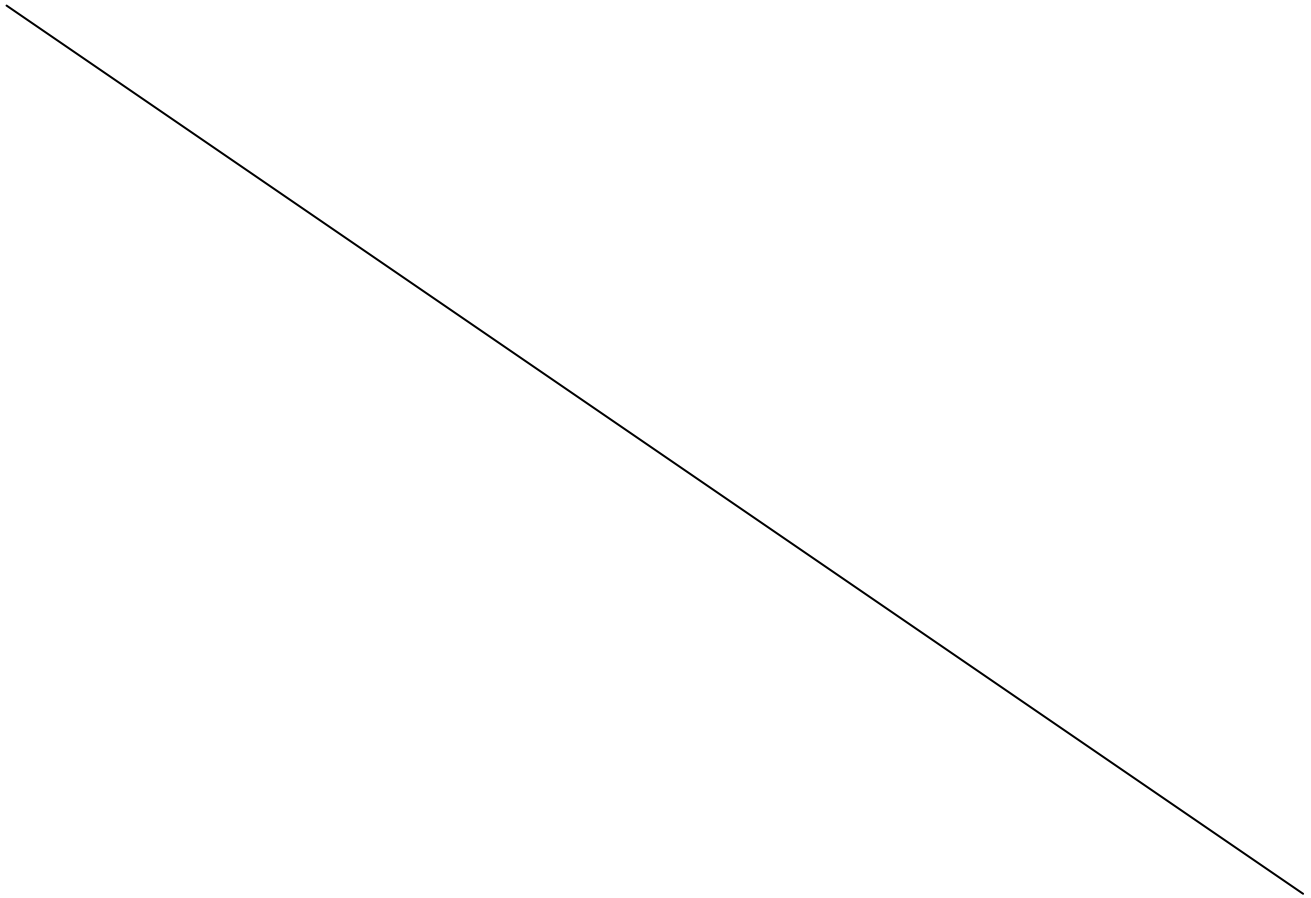
- verminderde werkzaamheid (relapses in de vroege fase van behandeling)
- en/of overgevoeligheidsreacties (b.v. jeuk, rash, flush, hypotensie)
- en een eerste positieve anti natalizuamb antistof test, na 6 weken bevestigd door een volgende positieve test.

B. Wat is de kostprijs van een analyse voor het opsporen van deze antistoffen?

Antwoord van de firma: "Zoals eerder aangegeven blijkt uit de SKP's van de interferonen (ingesloten in bijlage 7 van ons aanvraagdossier dd. 10.01.2007) daar de kans op neutraliserende antilichamen hoger is dan de 6% van Tysabri nl.:

Avonex	8%
Betaferon	29%
Rebif	24%

7. Farmaco-economie



8. Budgetberekening :



a. Hoe kan deze lage penetratie verklaard worden?



b. De aanvrager heeft geen cijfers gegeven over de duur van de behandeling.

Antwoord van de firma: "Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar waaruit de gemiddelde duur van de behandeling met Tysabri kan worden afgeleid"

Commentaar

Zie commentaar vraag 5.

C In de budgetberekening heeft de aanvrager geen rekening gehouden met het eventueel gebruik van Mitoxantrone in groep 2.

Antwoord van de firma : "Zoals hierboven reeds verschillende keren aangehaald en bevestigd door de Belgische KOL is het gebruik van mitoxantrone beperkt tot enkele tientallen patiënten over de afgelopen 10 jaren.

Mitoxantrone is in verschillende andere landen zelfs niet geregistreerd voor MS (UK en Nederland, in Duitsland is het wel geregistreerd maar enkel voor Secundair MS en progressief MS); in de landen waar het echter wel geregistreerd is, is het gebruik uiterst beperkt vanwege het grote gevaar voor cardiotoxiciteit, leukemie of maligniteiten. Wegens geringe toepassing van mitoxantrone en omdat natalizumab niet als een 'alternatief' voor deze molecule beschouwd wordt, werd geen rekening gehouden met gebruik van mitoxantrone in groep 2."

Commentaar

Mitoxantrone wordt door de experten-gemeenschap gezien als een alternatief bij zeer actieve en snel evoluerende RRMS, de gebruiksduur van een behandeling met mitoxantrone is evenwel beperkt in de tijd (maximaal 2 jaar).