



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland

Sector Zorg

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

2019029203

Datum 13 juni 2019
Betreft Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating
basispakket van nusinersen (Spinraza®) bij 5q spinale spieratrofie
(SMA) (top-down procedure)

Onze referentie 2019029203

Geachte heer Bruins,

Op 15 mei hebben partijen een aanvraag voor voorwaardelijke toelating bij het Zorginstituut ingediend voor voorwaardelijke toelating (VT) van nusinersen (Spinraza®) voor de behandeling van patiënten met SMA die 9,5 jaar en ouder via de herbeoordelingsprocedure. Op basis van de gegevens in het dossier en het advies van de WAR, deel ik u mee dat het Zorginstituut concludeert dat een behandeling met nusinersen bij deze specifieke groep van patiënten met SMA voldoet aan de primaire en secundaire criteria voor VT.

Aanvraag voor voorwaardelijke toelating nusinersen

Zorginstituut Nederland concludeerde in zijn advies van 5 februari 2018 dat nusinersen voor patiënten met SMA die 9,5 jaar en ouder zijn niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Nusinersen kan voor deze patiënten niet vergoed kan worden uit het basispakket van de Zorgverzekeringswet. In uw brief van 11 juli 2018 vroeg u het Zorginstituut om te adviseren of – op basis van het nog te ontwikkelen onderzoeksvoorstel van partijen – een voorwaardelijk toelatingstraject voor nusinersen wenselijk en mogelijk is binnen de vereisten van de VT.

Wij nodigden de betrokken partijen op 19 juli 2018 uit om een aanvraag (inclusief onderzoeksvoorstel) voor VT van de betreffende interventie in te dienen. De partijen gaven hieraan gehoor en dienden op 22 oktober 2018 een dossier in bij het Zorginstituut. Dit dossier is in december 2018 in een vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) besproken. De conclusie van de WAR was, dat de aanvraag nog niet voldeed aan de criteria van een voldoende onderbouwd onderzoeksvoorstel. Het Zorginstituut nam deze conclusie over. We nodigden op 15 januari 2019 partijen uit een nieuw dossier in te dienen. Op 15 mei hebben partijen een aangepast aanvraag en onderzoeksvoorstel ingediend bij het Zorginstituut.

Aandoening en beschikbare effectiviteitsgegevens

De ingediende aanvraag heeft betrekking op nusinersen voor de behandeling van patiënten met SMA die 9,5 jaar en ouder zijn. SMA is een relatief weinig voorkomende aandoening: voor de ingediende aanvraag gaat het om maximaal 170¹ patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling tijdens dit VT-traject. SMA is een ernstige, progressieve spierziekte die onder andere leidt tot sterk verminderde mobiliteit, verkromming van de ruggengraat, verlies van de arm- en handfuncties en verlamming van de ademhalingsspieren. Op basis van onderzoeksresultaten van enkele kleine studies zijn er aanwijzingen dat bij patiënten die 9,5 jaar en ouder dat nusinersen kan resulteren in ziektestabilisatie of vermindering van de achteruitgang van ziekte. Er bestaat op dit moment geen andere behandeling die (aantoonbaar) invloed heeft op de ziekteprogressie bij deze groep patiënten.

Zorginstituut Nederland
Sector Zorg

Datum
13 juni 2019

Onze referentie
2019029203

Advies Wetenschappelijke Adviesraad over kwaliteit onderzoeksvoorstel

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft het dossier twee keer beoordeeld. In mei 2019 bracht de WAR een positief advies uit over het dossier (inclusief de wetenschappelijke kwaliteit van het ingediende onderzoeksvoorstel) aan het Zorginstituut. De WAR heeft wel nog de volgende suggesties ter verbetering van het onderzoeksvoorstel. Ik formuleer deze bondig:

- Combineer de gegevens van het Nederlandse register met die van internationale register om de pakketvraag te beantwoorden;
- Voeg mantelzorg toe als uitkomstmaat;
- Voeg subgroep-analyses toe (o.a. SMA type; ziekte duur; leeftijd bij start behandeling);
- Overweeg om een aparte analyse voor patiënten met zeer hoge HFMSE scores uit te voeren;
- Overweeg om leeftijd als tijdsvariabele op te nemen in het model voor het bepalen van het natuurlijk beloop;
- Meet tijdens de convenantsfase bij zoveel mogelijk patiënten de HFMSE score;
- Verzamelen gegevens over het aantal patiënten dat de behandeling staakt (inclusief de reden waarom);
- Ontwikkel (voor het einde van het voorwaardelijke toelatingstraject) start- en stopcriteria die in de dagelijkse praktijk toegepast kunnen worden.

Beoordeling en conclusie van Zorginstituut Nederland

Op basis van de gegevens in het dossier en het advies van de WAR, kan ik meedelen dat het Zorginstituut concludeert dat een behandeling met nusinersen bij deze specifieke groep van patiënten met SMA voldoet aan de primaire en secundaire criteria voor VT.² Dit betekent dat:

- De behandeling volgens geschikt is voor VT;
- Het hoofdonderzoek in wetenschappelijk opzicht van voldoende kwaliteit is;
- De verwachting is dat met dit onderzoek een antwoord kan worden gegeven op de geïdentificeerde evidence gap(s);
- Het Zorginstituut verwacht dat het onderzoek binnen zes jaar en zes maanden kan worden afgerond.

¹ Dit is exclusief de circa 80 patiënten met scoliose die een fusietechniek hebben ondergaan voor 2010. Bij deze patiënten is toediening van nusinersen hoogstwaarschijnlijk niet mogelijk.

² Een overzicht van de primaire en secundaire criteria voor VT is te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief staat op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

Wij beschouwen dit onderwerp ook als een geschikt onderwerp voor VT, omdat het gaat om een geneesmiddel voor een ernstige, progressieve spierziekte waarvoor op dit moment geen behandelalternatief is. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een behandeling met nusinersen bij deze groep patiënten zou kunnen resulteren in ziektestabilisatie of vermindering van de achteruitgang van ziekte. Tenslotte hebben de partijen aangegeven op basis van dit onderzoek start- en stopcriteria te willen (door)ontwikkelen. Wij gaan er vanuit dat hiermee geborgd dat het geneesmiddel alleen wordt toegepast bij patiënten bij wie de behandeling een aantoonbaar klinisch relevant effect heeft.

In 2014 is een onderzoeksplicht gekoppeld aan de aanspraak op voorwaardelijk toegelaten zorg. Dit betekent dat patiënten slechts aanspraak hebben op vergoeding van de zorg als zij deelnemen aan het onderzoek naar de (kosten)effectiviteit ervan. In de praktijk is gebleken dat er patiënten zijn die niet de mogelijkheid hebben om aan het hoofdonderzoek deel te nemen (bv. als het hoofdonderzoek 'vol' zit). Omdat het gaat om een ernstige, progressieve spierziekte én het aantal meldingen van ernstige bijwerkingen relatief laag was in de gepubliceerde onderzoeken, adviseren wij om bij dit onderwerp een aanvullend (neven)onderzoek op te zetten als het hoofdonderzoek vol zit.

De gegevens waarop deze conclusies zijn gebaseerd en de overige informatie die voor de besluitvorming relevant is, treft u aan in het bijgevoegde bijlage.

Advies van Zorginstituut Nederland

Op basis van deze conclusies adviseren wij u om nusinersen als potentiële kandidaat voor VT tot het basispakket aan te merken bij patiënten met SMA bij wie de behandeling nog niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Als u dit advies overneemt, zullen wij de partijen vragen hun plannen verder uit te werken en de afspraken voor een zorgvuldig en succesvol verloop van het VT-traject in een convenant vast te leggen. U ontvangt hierna, ons vervolgadvisie op basis waarvan u uw definitieve besluitvorming over VT kunt baseren.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

cc De (hoofd)indiener van het onderzoeksvoorstel
Zorgverzekeraars Nederland

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Sector Zorg

Gegevens waarop conclusies betreffende VT zijn gebaseerd en overige informatie relevant voor besluitvorming VT

Datum
13 juni 2019

Onze referentie
2019029203

Titel	Nusinersen (Spinraza®) bij patiënten met SMA ³
Basis in Zvw	De interventie betreft zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering (geneeskundige zorg).
Dossier ingediend door	Biogen
Onderzoekscentrum en patiënten die zullen deelnemen aan het onderzoek	Het volgende universitaire ziekenhuis wil gaan deelnemen aan het onderzoek: Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Indien de capaciteit van het UMCU niet voldoende is om het maximaal aantal patiënten te behandelen gedurende de periode van VT, dan wordt mogelijk een nieuw behandelcentrum aangewezen als expertisecentrum. Dit centrum zal vervolgens ook deelnemen aan het onderzoek. Aan het onderzoek in het kader van voorwaardelijke toelating zullen patiënten met SMA deelnemen die 9,5 jaar en ouder zijn. Dit zijn voornamelijk patiënten met SMA type 2 en 3.
Kenmerken van de aandoening	SMA is een ernstige, progressieve spierziekte die onder andere kan leiden tot sterk verminderde mobiliteit, verkromming van de ruggengraat, verlies van de arm- en handfuncties en verlamming van de ademhalingsspieren. SMA is onderverdeeld in 4 typen (met daarbinnen weer verschillende subtypen), gebaseerd op de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden en de bereikte motorische functie/mijlpalen. ⁴
Maatschappelijke ziektelast	SMA is een aandoening met een breed klinisch spectrum van zeer ernstige tot minder ernstige ziekteprogressie. In het standpunt uit 2018 ⁵ zijn wij uitgegaan van een ziektelast van boven de 0,7 voor patiënten met SMA type 2 en 3.
Te onderzoeken interventie	Nusinersen. De aanbevolen dosis is 12 mg (5 ml) per toediening als een intrathecale bolusinjectie. Behandeling start met 4 oplaaddoses op dag 0, 14, 28 en 63. Daarna volgt een onderhoudsdosis elke 4 maanden. De noodzaak om de behandeling voort te zetten moet regelmatig worden herbeoordeeld en op individuele basis worden overwogen, afhankelijk van de klinische presentatie van de patiënt en diens respons op de behandeling. Nusinersen is erop gericht dat lichaam meer SMN-eiwit aanmaakt. Hierdoor kan het verlies van zenuwcellen mogelijk worden verminderd waardoor de spierkracht zou kunnen verbeteren.
Standaardzorg/ gebruikelijke zorg	Best ondersteunende zorg.
Beschikbare gegevens over werkzaamheid en veiligheid van de te onderzoeken	In een kleine studie met 5 SMA patiënten 9,5 jaar en ouder nam de HFMSE-score toe met gemiddeld 1 punt na 2 jaar behandelen, terwijl bij 79 onbehandelde patiënten de score

³ Alleen voor patiënten bij wie de behandeling nog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

⁴ SMA type 1 = debuit voor 6 maanden, leert niet zitten; SMA type 2 = debuit tussen 6-18 maanden, leert zitten; SMA type 3 = debuit na maand 18, leert los lopen; SMA type 4 = debuit van zwakte op volwassen leeftijd.

⁵ Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-nusinersen-spinraza-voor-de-behandeling-van-spinale-musculaire-atrofie-sma>

interventie	afname met 0,54 (-1,45 tot -0,36) na 2 jaar. In een andere kleine studie bij 13 volwassen patiënten leek het motorisch functioneren toe te nemen. Daarnaast zijn tijdens het American Academy of Neurology congres de eerste behandelresultaten van nusinersen bij 65 patiënten 12 jaar en ouder gepresenteerd. Bij een groot deel was er stabilisatie en bij sommige patiënten (milde) verbetering op verschillende uitkomstmaten. Er zijn dus aanwijzingen dat een behandeling met nusinersen kan resulteren in ziektestabilisatie of vermindering van de achteruitgang van ziekte. Verder leken 13 volwassenen de behandeling met nusinersen goed te verdragen. De meeste ongewenste effecten (bijv. hoofdpijn, braken, rugpijn) kunnen worden toegeschreven aan de ruggenprik. Bij patiënten die met nusinersen werden behandeld via lumbaalpunctie is ernstige infectie, zoals meningitis, waargenomen. Communicerende hydrocefalus is ook waargenomen. De frequentie van deze reacties is niet bekend aangezien ze in de post-marketingsetting werden gemeld.
Evidence gap(s)	Volgens het pakketadvies van 5 februari 2018 voldoet nusinersen bij een deel van de geregistreerde indicatie niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens.
Onderzoeksvoorstel	Het voorstel betreft een prospectief cohortonderzoek waarbij de onderzoeksresultaten zullen worden vergeleken met gegevens van een historisch Nederlands cohort. De primaire uitkomstmaat bij patiënten met een Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) score van 5 of meer punten is de afname in de HFMSSE gedurende 4 jaar follow-up. De MCID is een reductie van 75% in de gemiddelde afname t.o.v. het historisch cohort. Dit betekent dat, als in het historisch cohort de HFMSSE met gemiddeld 0,8 punten per jaar afneemt, er sprake is van een klinisch relevant verschil als HFMSSE score met gemiddeld 0,2 punten of minder per jaar afneemt. De secundaire uitkomstmaten zijn functioneren bovenlichaam (gemeten met de RULM), kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D, SF-36, PedsQL, SMA-FRS en vermoeidheidsvragenlijst), vermoeidheid (gemeten met de ES9HPT, ESBBT en ESWT), bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, budgetimpact en kosteneffectiviteit. Bij patiënten met een HFMSSE score van minder dan 5 punten is de RULM de primaire uitkomstmaat. In totaal zullen maximaal 170 patiënten behandeld worden met nusinersen en de resultaten van deze groep patiënten zal worden vergeleken met het (verwachte) effect zonder behandeling. De totale onderzoeksduur is 6,5 jaar. De onderzoeksvragen zijn exact geformuleerd en passen bij de vragen bij de evidence gap.
Periode van voorwaardelijke toelating	Zeven jaar. Inclusiefase: 24 maanden; follow-up fase: minimaal 48 maanden; analysefase: 6 maanden. Vervolgens zal het Zorginstituut binnen 6 maanden een uitspraak doen of de interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij deze patiëntengroepen. Wij adviseren om de duur van dit VT-traject langer te laten duren dan de maximale termijn van vier jaar, omdat het gaat om een weesindicatie en een relatief langzaam progressieve ziekte.
Kwaliteit van het onderzoek	De conclusie van WAR is voldoende. Desondanks heeft de WAR de volgende aandachtspunten benoemd (zie brief). Deze dienen – voor zover mogelijk – te worden geadresseerd in de voorbereidingsfase van de

Zorginstituut Nederland
Sector Zorg

Datum
13 juni 2019

Onze referentie
2019029203

	voorwaardelijke toelating, gesteld dat die fase gestart mag worden.
Verwachte meerwaarde effectiviteit	De indienende partij verwacht een reductie van minimaal 75% in de gemiddelde jaarlijkse ziekteprogressie (gemeten op de primaire uitkomstmaat). Mogelijk kan bij sommige patiënten de ziekteprogressie (tijdelijk) tot stilstand worden gebracht. Daarnaast hebben partijen aangegeven op basis van dit onderzoek start- en stopcriteria te willen (door)ontwikkelen waarmee geborgd kan worden dat het middel alleen wordt toegepast bij patiënten bij wie de behandeling een aantoonbaar klinisch relevant effect heeft.
Verwachte meerwaarde (kosteneffectiviteit en/of last resort)	Het is op dit moment de enige behandeling die de ziekteprogressie zou kunnen vertragen. De behandeling is echter – zonder prijsonderhandeling – naar onze verwachting niet kosteneffectief.
Nevenonderzoek	Het nevenonderzoek zal starten als het hoofdonderzoek vol zit. De inclusiecriteria zijn dezelfde als bij het hoofdonderzoek.
Veelbelovendheid	Het betreft een innovatieve interventie, die gezien de maatschappelijke ziektelast en mogelijke effecten op de ziekteprogressie, als veelbelovend kan worden betiteld. Daarnaast willen partijen op basis van dit onderzoek start- en stopcriteria (door)ontwikkelen. Score veelbelovendheid = 8 punten.
Andere studies	Er lijken op dit moment geen ander onderzoeken te lopen die een antwoord kunnen geven op de evidence gap. Wel lopen of starten er binnen Europa nationale registers. Wij bevelen aan om te kijken of het mogelijk is om gegevens van deze register te gebruiken voor het beantwoorden van de pakketvraag.
Kostenprognose	De prijsonderhandelingen over het geneesmiddel zijn geheim. Daarom hebben wij geen kostenprognose gemaakt voor de kosten van het geneesmiddel. ⁶ De kostenprognose van de toedieningskosten voor 170 patiënten gedurende het 7-jarige VT-traject is €2.601.994,50 (= 170 * 21 injecties * €728,85) ⁷ . Deze kosten zijn gebaseerd op de gegevens in het dossier zoals door Biogen aangeleverd. Inmiddels hebben wij vernomen dat de toedieningskosten bij SMA patiënten 9,5 jaar en jonger circa €18.000 per jaar gedragen. Tijdens de convenantsfase dienen de toedieningskosten verder te worden uitgewerkt voor deze patiëntengroep.
Ondersteund door beroepsgroep/patiëntenvereniging	Aanbeveling door Stichting Spierziekten Centrum Nederland. Aanbeveling door Spierziekten Nederland.

Zorginstituut Nederland
Sector Zorg

Datum
13 juni 2019

Onze referentie
2019029203

⁶ Op basis van de lijstprijs bedragen de kosten van het geneesmiddel voor 170 patiënten die gemiddeld 6 jaar behandeld worden: €297.381.000 (= 170 * 21 injecties * €83.300).

⁷ Hierbij zijn wij er van uitgegaan dat 50% van de patiënten gedurende het eerste kalenderjaar wordt geïncludeerd in het onderzoek en 50% van de patiënten tijdens het tweede kalenderjaar. Het percentage stakers is niet bekend. In deze berekening zijn wij er daarom van uitgegaan dat patiënten de behandeling continueren tot het einde van het VT-traject. Op basis van deze aannames wordt de gemiddelde behandelduur 6 jaar en het gemiddeld aantal injecties 21 (6 injecties in het eerste jaar + 3 injecties gedurende de opvolgende jaren).