

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) voor de behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD) gekenmerkt door bi-allelische mutaties in het arylsulfatase A-gen (ARSA-gen), wat leidt tot verminderde enzymatische activiteit van ARSA bij kinderen met laat-infantiele of vroeg-juvenile vormen, zonder klinische manifestaties van de ziekte.

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 19 augustus 2022 gesproken over de vraag of atidarsagene autotemcel (verder AA) bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenvereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingszieken (VKS), de beroepsgroep en de fabrikant Orchard Therapeutics gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen zij hebben ingebracht.

"De patiëntenvereniging licht toe dat behandeling met AA een groot verschil kan maken, onbehandeld gaan deze kinderen onherroepelijk dood. Kinderen die zijn behandeld met AA lijken zich (vrijwel) normaal te ontwikkelen en hebben geen intensieve zorg nodig. Daarnaast wordt de grote impact op het leven van familie en naasten verminderd. Tot slot verzoekt de patiëntenvereniging, vanwege een grijs gebied, de grens tussen presymptomatisch en symptomatisch niet te strikt te hanteren."

"De beroepsgroep gaat verder in op dat grijze gebied. Met AA is een grote stap voorwaarts gemaakt ten opzichte van hematopoietische stamceltransplantatie, doordat deze behandeling minder complicaties kent en beter werkt. Follow-up van enkele patiënten is inmiddels 10 jaar en de kinderen ontwikkelen zich normaal. De beroepsgroep wil ook graag 'vroegsymptomatische' kinderen (kinderen met minimale neurologische afwijkingen) behandelen met AA. Ondanks dat er bij deze kinderen sprake is van enige 'schade' laat stamceltransplantatie, net als enkele individuele patiënten die met AA zijn behandeld, goede resultaten zien. Europees is er een MLD-initiative opgezet, voor systematische dataverzameling in een onafhankelijk register met als doel verschillende behandelingen voor MLD te kunnen evalueren. Deze internationale overleggroep bespreekt alle nieuwe symptomatische MLD patiënten met de vraag of ze nog in aanmerking komen voor behandeling met stamceltransplantatie dan wel AA. De consensus is dat er geen proefbehandelingen gegeven worden aan alle kinderen vanuit de gedachte ieder kind een kans te geven. Daarvoor zijn de risico's en belasting door de behandeling te groot tegenover een ongunstige uitkomst als de ziekte al te ver gevorderd is. Maar: als de behandeling op tijd is, zal een kind met behandeling zich nagenoeg normaal kunnen ontwikkelen."

"De fabrikant Orchard Therapeutics is van mening dat de huidige beoordeling door het Zorginstituut geen recht doet aan de positieve impact van AA op het leven van patiënten en hun omgeving. Zeker niet voor de vroeg symptomatische patiënten die nu buiten de boot dreigen te vallen. Een ander punt dat de fabrikant wil maken, is dat zij van mening is dat het alternatieve base case van de kosteneffectiviteit naar haar mening erg conservatief is wat betreft de duur van het effect. Er zijn geen aanwijzingen dat het effect niet zal aanhouden. Inmiddels laten twee kinderen met follow up van 12 jaar nog altijd een normale ontwikkeling zien. De fabrikant wijst erop dat het op de markt brengen en houden van deze gentherapie erg kostbaar is en terugverdiend moet worden bij een zeer kleine groep patiënten. Tot slot geeft de fabrikant aan bereid te zijn tot een pay for performance afspraak, waarbij het risico voor non-respons bij de fabrikant komt te liggen en niet bij de maatschappij."

Vertrekpunt voor het advies van de commissie:

- AA betreft een in-vitro (beenmerg) gentherapie die ingrijpt op de onderliggende genetische oorzaak. Het betreft een eenmalige therapie.
- MLD betreft een zeer ernstige progressieve zeldzame aandoening (ziektelast 0,99 op een schaal van 0-1, waarbij 1 gelijk staat aan direct overlijden), waarbij kinderen veelal jong komen te overlijden.
- Behandeling van presymptomatische kinderen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De onderzoeksgegevens zijn beperkt, maar veelbelovend. Door behandeling met AA lijken de meeste kinderen met presymptomatische klachten zich (vrijwel) normaal te ontwikkelen, maar het is nog onbekend of dit effect levenslang aanhoudt.
- Voor aandoeningen met deze ziektelast geldt een referentiewaarde van €80.000 per QALY. Afhankelijk van de subgroep van patiënten ligt de ICER tussen de €225.400 en €462.632 per QALY en is een prijsreductie van tussen de 60-90% nodig om te kunnen spreken van een kosteneffectieve behandeling.
- De kosten voor deze eenmalige behandeling bedraagt bijna 2,9 miljoen euro. Door het geringe aantal patiënten zal de budgetimpact een kleine 6 miljoen euro zijn.

Gedachtevorming commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn daarnaast de volgende argumenten ingebracht:

- De commissie beseft dat dit ethisch gezien een complexe casus betreft.
- De commissie is het erover eens dat sprake is van een mooie innovatie.
- De prijs van de behandeling acht de commissie extreem hoog, ook voor een eenmalige behandeling. De commissie heeft uitgebreid gediscussieerd of het uitlegbaar is om een dergelijk hoog bedrag uit te geven voor de behandeling van één patiënt terwijl andere, mogelijk meer kosteneffectieve zorg, verdrongen wordt.
- De commissie is verheugd te vernemen dat de fabrikant open staat voor een pay for performance afspraak en acht een dergelijk afspraak van belang mede omdat lange-termijn effecten nog niet beschikbaar zijn.
- Het betreft een aandoening met een zeer hoge ziektelast, zowel wanneer gekeken wordt naar de proportional shortfall methode (de standaardmethode die het Zorginstituut hanteert bij het bepalen van de ziektelast), als de fair innings methode.
- De commissie begrijpt dat er een grijs gebied bestaat tussen presymptomatisch en symptomatisch. Presymptomatische behandeling met AA voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De commissie acht het van belang dat er startcriteria opgesteld worden waarbij de definitie van presymptomatisch enige vrijheid geeft om kinderen die 'vroegsymptomatisch' zijn, indien over behandeling consensus bestaat in de indicatiecommissie, te behandelen. Voorwaarde hiervoor is wel dat er een pay for performance afspraak is overeengekomen om zo het financiële risico voor de maatschappij af te dichten.
- De commissie vindt dat er sprake is van een unieke casus waarbij alle onderstaande argumenten tezamen reden zijn om een bedrag boven de gehanteerde referentiewaarde te accepteren:
 - het betreft jonge kinderen die lijden aan een zeer ernstige aandoening die zonder

- behandeling veelal jong komen te overlijden;
 - het gaat vaak om zwaar getroffen gezinnen omdat behandeling alleen in een vroeg stadium mogelijk is, als bij een ouder broertje of zusje de erfelijke ziekte al is geconstateerd, die al ernstig ziek is of overleden;
 - het betreft een innovatie, die mogelijk genezend werkt;
 - het betreft een aandoening die 'ultra zeldzaam' is (2-3 patiënten per jaar);
 - het betreft een behandeling met een beperkte budgetimpact.
- De commissie kan zich voorstellen dat met de huidige methode voor het bepalen van een maatschappelijk verantwoorde prijs een fabrikant geen goed businessmodel heeft doordat het een eenmalige behandeling betreft van een zeer zeldzame aandoening. Echter, het verdringingsvraagstuk mag ook niet uit het oog verloren worden, maar doordat de budgetimpact beperkt is, kent de commissie hieraan relatief minder gewicht toe.
- De vervolgvraag is hoeveel de commissie bereid is om boven de referentiewaarde van €80.000 per QALY te gaan zitten. Na enige discussie concludeert de commissie dat zij dit op dit moment niet nader kan concretiseren en dat dit ook niet los gezien kan worden van de pay for performance afspraak die gemaakt moet gaan worden. De commissie acht een forse prijsreductie wel aangewezen.

Advies

De commissie komt alles afwegende tot een negatief advies, tenzij een prijsreductie in combinatie met een pay for performance afspraak bereikt wordt. De commissie is vanwege de eerder genoemde argumenten van mening dat een prijs boven de referentiewaarde in dit unieke geval maatschappelijk verantwoord is. De commissie acht het echter niet mogelijk te onderbouwen hoe ver boven de referentiewaarde. De commissie adviseert om in overleg met de fabrikant op basis van de ontwikkelkosten en kosten van het op de markt houden van deze gentherapie tot een maatschappelijk aanvaardbare prijs in combinatie met een pay for performance afspraak te komen. De fabrikant heeft aangegeven zowel inzicht te willen geven in de kosten als een pay for performance afspraak te willen maken.

Omdat de commissie niet eerder een dergelijk advies heeft gegeven en ervan wil leren hoe dit uitpakt in de praktijk, verzoekt de commissie of het mogelijk is om op de hoogte te worden gesteld van de gemaakte afspraken en haar te betrekken bij het vaststellen van de prijsreductie.

Tot slot adviseert de commissie een weesgeneesmiddelen-arrangement op te stellen waarbij bij het opstellen van de startcriteria enige vrijheid gegeven wordt aan de behandelaars om kinderen die 'vroegsymptomatisch' zijn, indien over behandeling consensus bestaat in de internationale indicatiecommissie, te behandelen. Een pay for performance afspraak dient ervoor te zorgen dat het risico op nonresponders bij de fabrikant komt te liggen en niet bij de maatschappij. Een onderzoek naar pay for performance, uitgevoerd door Universiteit Utrecht, kan hier behulpzaam bij zijn. Ook afspraken over de internationale indicatiecommissie, en internationale dataverzameling en -analyse dienen vastgelegd te worden in het weesgeneesmiddelen-arrangement.