



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023048826

Datum 1 december 2023
Betreft Update pakketadvies sluisgeneesmiddel atidarsagene autotemcel (Libmeldy®)

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. S. Vijgen
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023048826

Geachte heer Kuipers,

Op verzoek van alle Beneluxa partners heeft het Zorginstituut gekeken naar nieuwe langere termijn data voor het sluisgeneesmiddel atidarsagene autotemcel (AA, Libmeldy®). In een brief van 27 september 2022 adviseerde het Zorginstituut u reeds over dit sluisgeneesmiddel voor de behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD). De aanleiding voor dat advies was de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut heeft de beoordeling in 2022 binnen het 'Beneluxa Initiative' uitgevoerd en daarin samengewerkt met België en Ierland.

Metachromatische leukodystrofie (MLD) is een autosomaal recessief overervende lysosomale opslagstoornis die wordt veroorzaakt door mutaties in het ARSA-gen die resulteren in een deficiënte activiteit van het lysosomale enzym arylsulfatase A (ARSA), klinisch onderverdeeld in 3 morbiditeitstypes, afhankelijk van moment van diagnose:

- late-infantile (LI) (≤ 30 maanden),
- juvenile (met early-juvenile (EJ) 30 maanden ≤ 7 jaar en late-juvenile 7- ≤ 16 jaar) en
- volwassen (leeftijd van begin na 16 jaar).

Dit is een zeer ernstige, erfelijke stofwisselingsziekte waarbij de opslag van bepaalde vetten ervoor zorgt dat myeline, wat de zenuwcellen beschermt, kapot gaat. Hierdoor ontstaat een progressieve ziekte die resulteert in verstandelijke beperking en achteruitgang van de motoriek. De meest ernstig aangedane patiënten overlijden binnen enkele jaren na het ontstaan van symptomen aan de ziekte.

AA is een innovatieve, veelbelovende en eenmalige behandeling die aangrijpt op de oorzaak van de ziekte (gentherapie) en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor presymptomatische patiënten. Er zijn echter onzekerheden over de effecten op de langere termijn: of het effect daadwerkelijk levenslang aanhoudt. Verder was de kosteneffectiviteit op basis van de toen beschikbare data onzeker en vooralsnog erg ongunstig. In 2022 adviseerde het Zorginstituut u om AA op te nemen in het verzekerde pakket voor presymptomatische patiënten onder voorwaarde dat een prijsreductie

werd bereikt en pay-for-performance afspraken werden gemaakt. Prijsonderhandelingen tussen de registratiehouder en het Bureau van Financiële Arrangementen van uw Ministerie hebben tot op heden niet tot een financiële overeenkomst geleid. Daarom is AA in Nederland nog steeds niet beschikbaar vanuit het verzekerde pakket.

De registratiehouder heeft daarom recentelijk nieuwe (langere termijn) data gedeeld met de Beneluxa partners met het verzoek deze data te reviewen en indien mogelijk de conclusies over de kosteneffectiviteit te herzien. Met deze brief willen wij u een update geven over onze visie van de langere termijn gegevens en wat dat betekent voor ons eerdere advies over de vergoeding van AA in Nederland.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 december 2023

Onze referentie
2023048826

Samenvatting van onze assessment en appraisal in 2022

De conclusies van de AA beoordeling in 2022 waren als volgt:

- *Effectiviteit:* De evidence was gebaseerd op 2 enkel-armige studies. Eén studie had een follow-up van 3 jaar en de ander van 1 jaar. Daarnaast waren er data van een compassionate use programma (CUP). In totaal waren er op dat moment in de studies 12 presymptomatische LI patiënten behandeld, 5 presymptomatische EJ patiënten en 7 symptomatische EJ patiënten. In het CUP werden 7 presymptomatische LI patiënten behandeld en 1 presymptomatische EJ patiënt. De GMFM score is de meest gebruikte uitkomstmaat voor het meten van de mobiliteit van MLD patiënten en de IQ-score voor het meten van de cognitieve functie. Vanwege grote effecten op korte termijn, die in onbehandelde patiënten met MLD niet of nauwelijks gezien worden, concludeerde het Beneluxa beoordelingsteam dat AA bij kinderen met LI of EJ, zonder klinische manifestaties van de ziekte voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor de MLD patiënten die volgens de criteria van de studie zijn aangemerkt als vroeg-symptomatisch waren onvoldoende gegevens om stand van de wetenschap en praktijk te kunnen concluderen.
- *Budget impact:* AA kost €2.875.000 per patiënt. De cumulatieve budget impact over drie jaar voor Nederland was €14.375.000 (gebaseerd op twee patiënten in jaar 1, een patiënt in jaar 2 en twee patiënten in jaar 3). De budget impact in het derde jaar was €5.750.000 in Nederland.
- *Kosteneffectiviteit:* De kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en het model van de registratiehouder waren methodologisch van voldoende kwaliteit. Wel was er onzekerheid over de langetermijneffecten van AA. De review groep kon zich niet vinden in de aannames die in het model gedaan werden door de registratiehouder en heeft daarom een alternatieve base case analyse gedaan. De alternatieve analyse verschilde van de analyse van de registratiehouder door de inclusie van de volgende aanname: 10 jaar na behandeling met AA vindt er een afname in effectiviteit plaats waarbij volledige en partieel stabiele responders een afname in GMFC-MLD status ervaren volgens de transitiekansen van onstabiele partiele responders. De review groep benadrukte dat de aanname over volledige genezing zeer onzeker was vanwege de beperkt beschikbare data. De uitvoering van deze alternatieve base case evalueerde de maximale impact van deze belangrijkste onzekerheid op de kosteneffectiviteitsresultaten. De kosteneffectiviteitsschattingen van de review groep lagen ver boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde en AA bleek daarom geen kosteneffectieve interventie. Voor de pre-symptomatische LI groep was de ICER: €462,632/QALY (ICER registratiehouder: €99.035/QALY)

en voor de pre-symptomatische EJ groep €225,400/QALY (ICER registratiehouder: €70.299/QALY). Bij een referentiewaarde van €80.000 zou de prijs met 85% respectievelijk 60% moeten zakken om kosteneffectief te zijn.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 december 2023

Onze referentie
2023048826

De Adviescommissie Pakket (ACP) was van mening dat een prijs boven de referentiewaarde in dit unieke geval maatschappelijk verantwoord was:

- het betreft jonge kinderen die lijden aan een zeer ernstige aandoening die zonder behandeling veelal jong komen te overlijden;
- het betreft een aandoening die 'ultra zeldzaam' is (maximaal 2-3 patiënten per jaar);
- het betreft een behandeling met een beperkte totale budgetimpact.

Het Zorginstituut adviseerde u daarom in 2022 om AA op te nemen in het verzekerde pakket voor presymptomatische patiënten onder voorwaarde dat een prijsreductie werd bereikt en pay-for-performance afspraken werden gemaakt.

Review van nieuwe lange termijn data ingediend in november 2023

De initiële beoordeling van AA was gebaseerd op een data cut off date (DCOD) van december 2019 van de pivotal trial (201222, NCT01560182). Dit waren allemaal patiënten die de *fresh formulation* variant van AA ontvingen. Er waren slechts beperkte data beschikbaar over de *marketed cryopreserved formulation* van AA (uit de studie 205756 (NCT03392987)). Maar deze laatste werden niet meegenomen in de gepoolde data van studie 201222, HE 205029, CU 206258, en CU 207394 of de KEA van de registratiehouder.

In november 2023 zijn er door de registratiehouder geactualiseerde data aangeleverd in de vorm van de volgende verschillende concept interim klinische studie rapportages (CSR):

- studie 201222 met een DCO van maart 2022,
- HE 205029 en CU 206258 met DCO van april 2022,
- CU 207394 met een DCO van maart 2022,
- en studie 205756 met een DCO juni 2022.
- een geactualiseerde CSR voor de TIGET studie met DCO van november 2021.

Er is echter geen update aangeleverd van de geïntegreerde effectiviteit analyses (pooling data van studie 201222, HE 205029, CU 206258, en CU 207394) zoals aangeleverd voor de initiële HTA. Alle resultaten staan slechts grafisch weergegeven in de CSR, zonder extra statistische analyses.

Op basis van deze nieuwe data heeft de review groep de veranderingen samengevat van deze nieuwe uitkomsten ten opzichte van de data die waren aangeleverd voor de initiële beoordeling. De mediane duur van de post-treatment follow-up van de pivotal trial (studie 201222) was 9,52 jaar (range 6,52 tot 11,03 jaar) voor de behandelde LI patiënten en 7,46 jaar (range 0,64 tot 10,61 jaar) voor de behandelde EJ patiënten in de geactualiseerde data. De follow-up duur van de HE/CU programma's is korter. Daarom is data tot 10 jaar alleen beschikbaar voor een kleine groep AA behandelde patiënten (n=5) en de lange termijn effectiviteit blijft daarom onzeker.

Uitkomsten voor met AA behandelde PS LI patiënten (studie 201222, HE205029 en CU 206258 in updated data (n=15))

Follow-up duur 10 jaar of langer: Van de vier patiënten met een follow-up duur

gelijk aan of langer dan 10 jaar bleek één patiënt na 10 jaar nog steeds stabiel als volledige responder. Eén partieel stabiele responder bleef op mobiliteit ook stabiel maar liet wel een kleine achteruitgang zien op cognitief gebied (van geen cognitieve beperking naar milde beperking). Twee andere volledige responders lieten 10 jaar na behandeling een kleine achteruitgang zien in mobiliteit (van GMFC-MLD stadium 0 naar 1) en een kleine cognitieve achteruitgang (van geen beperking naar matige beperking).

Follow-up duur 8 tot 10 jaar: beide patiënten (één partieel stabiele responder en één onstabiele responder) lieten een kleine verslechtering zien in mobiliteit.

Follow-up duur 6 tot 8 jaar: één volledige responder bleef stabiel en liet geen mobiele en cognitieve achteruitgang zien.

Follow-up duur 4 tot 6 jaar: twee volledige responders bleven stabiel en lieten geen achteruitgang zien. Vijf partieel stabiele responders bleven stabiel en lieten geen achteruitgang zien. Twee van hen lieten zelfs een verbetering zien op GMFC-MLD score (een ging van 1 naar 0 en een ging van 2 naar 1).

Uitkomsten voor met AA behandelde PS EJ patiënten (studie 201222 en CU 206258 in updated data (n=5))

Follow-up duur 8 tot 10 jaar: één volledige responder bleef stabiel en liet geen achteruitgang zien. Een andere volledige responder liet een kleine achteruitgang zien in mobiliteit van GMFC-MLD score 0 naar 1. Beide patiënten hadden geen cognitieve beperkingen.

Follow-up duur 6 tot 8 jaar: één volledige responder bleef stabiel en liet geen mobiele of cognitieve achteruitgang zien. Eén partieel stabiele responder verslechterde erg in mobiliteit (van GMFC-MLD score 2 naar 4). Er zijn van deze patiënt geen data beschikbaar over de cognitieve gesteldheid.

Conclusie en advies van het Zorginstituut

Uit de resultaten van de langere termijn data blijkt dat er met AA behandelde patiënten zijn die na langere follow-up duur stabiel blijven of verbeteren. Bij hen lijkt het erop dat het effect van de AA behandeling dus aanhoudt en er geen afname in effect heeft plaats gevonden. Aan de andere kant is ook te zien dat er patiënten zijn die op de langere termijn verslechteren en waarbij er dus afname in behandelingseffect plaatsvindt. Opgemerkt moet worden dat deze data gebaseerd zijn op kleine patiëntenaantallen omdat veel patiënten nog geen follow-up langer dan 8 jaar bereikt hebben.

De aanname van de registratiehouder over het aanhouden van het effect gedurende het hele leven van volledige responders en partieel responders vinden wij op basis van het voorgaande te optimistisch. De alternatieve ICER zoals eerder geschat door de review groep was een maximale schatting. De aanname was daarbij dat na 10 jaar de volledige en partieel stabiele responders eenzelfde achteruitgang laten zien als de onstabiele responders. Uit de recent aangeleverde data blijkt deze aanname ook niet reeel.

Op basis van bovenstaande concluderen wij dat de kosteneffectiviteit van AA bij de presymptomatische LI patiënten zich zal bevinden tussen de €99.035/QALY (ICER van de registratiehouder) en €462,632/QALY (ICER van de review groep in 2022). De kosteneffectiviteit van AA bij de presymptomatische EJ patiënten zal zich bevinden tussen de €70.299/QALY (ICER van de registratiehouder) en €225,400/QALY (ICER van de review groep in 2022).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 december 2023

Onze referentie
2023048826


Het Zorginstituut adviseert u om op basis van de inzichten uit de nieuw aangeleverde langere termijn data opnieuw in onderhandeling te gaan over de prijs van AA. De onzekerheid over de lange termijn effectiviteit blijft bestaan maar wordt op basis van de nieuw aangeleverde data kleiner. De verwachting is dat daardoor de kosteneffectiviteit gunstiger zal uitvallen dan in de initiële beoordeling door de review groep kon worden geschat. De benodigde prijsreductie zal daardoor lager uitvallen dan in ons eerdere advies. Hoewel wij het scenario van de fabrikant (0% prijsreductie) niet reëel vinden, komen wij op basis van de aanvullende langere termijn data tot een lagere prijskorting dan de initieel geadviseerde 60-85%. Wij adviseren u daarom op basis van deze nieuwe inzichten opnieuw in onderhandeling te gaan over de prijs van AA, en deze nieuwe informatie daarbij mee te nemen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 december 2023

Onze referentie
2023048826

Met vriendelijke groeten,



Sjaak Wijna
Voorzitter van de Raad van Bestuur

CC: Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), België
The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Ierland