

**ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar en ouder.**

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. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing 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 9 februari 2024 gesproken over de vraag of selumetinib bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

**Inspraak**

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN) en de fabrikant Alexion gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van beide insprekers opgenomen.

NFVN:

*"De inspreker licht toe dat neurofibromatose type 1 (NF1) een licht tot zeer ernstig beperkende progressieve en zeldzame aandoening is. NF1 veroorzaakt het ontstaan van neurofibromen, goedaardige gezwellen/tumoren rondom de zenuwen en kan leiden tot ernstige handicaps of levensbedreigende orgaanschade. Plexiforme neurofibromen (PN) groeien het hardst bij kinderen. De gezwellen zijn vaak ontsierend, wat psychische belasting geeft. Voor deze kinderen is geen behandeling beschikbaar die het gezwel zelf aanpakt. Selumetinib kan leiden tot afname van de grootte van de tumoren en verbeteringen in pijnreductie en kwaliteit van leven, maar draagt ook bij aan het welbevinden op alle vlakken op (pré)volwassenleeftijd. De NFVN is betrokken bij en ondersteunt het landelijk NF1 zorgnetwerk en kan zich vinden in toepassing van selumetinib alleen in het expertisecentrum. Vanwege de ernst van de bijwerkingen verwacht de NFVN dat alleen patiënten die ernstig zijn aangedaan in aanmerking willen komen voor deze behandeling. NFVN roept partijen op om hun uiterste best te doen in de prijsonderhandelingen zodat deze veelbelovende behandeling voor een ernstige en zeldzame aandoening bij kinderen beschikbaar komt vanuit het basispakket."*

Alexion:

*"De symptomen en klachten van plexiforme neurofibromen (PN) zijn uiteenlopend van pijn, misvormingen, bewegingsbeperkingen tot aan levensbedreigende gevolgen. Met name de behandeling van pijn bij deze kinderen is uitdagend. Tot de komst van selumetinib was er geen zicht op afname of genezing van PN. Met selumetinib krijgen deze kinderen een behandeling, die naast de afname van de tumor ook effect heeft op het verminderen van pijn in het dagelijks leven en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Selumetinib is een effectief middel met een grote impact op het leven van een kleine groep jonge kinderen en hun mantelzorgers. Er is net als bij vrijwel alle weesgeneesmiddelen sprake van onzekerheid, maar dat kan zowel naar boven als beneden uitpakken. Het hoogste*

*kosteneffectiviteitsscenario van het Zorginstituut is extreem conservatief. Het gaat om 40 patiënten met een budgetimpact van 6,8 miljoen. Alexion hoopt op korte termijn afspraken te kunnen maken, zodat Nederlandse patiëntjes niet langer hoeven te wachten op behandeling.”*

Op verzoek van de commissie heeft een arts, die veel NF1 patiënten (inclusief de groep waar het hier om gaat) behandelt, namens de beroepsgroep een aantal vragen van de commissieleden beantwoord tijdens de vergadering. De arts heeft uitgelegd dat vorming van (inoperabele) tumoren niet het enige symptoom is van de aandoening. De ziekte kan zich ook uiten in cognitieve problemen of een combinatie van tumoren en cognitieve problemen. De zorg voor patiënten met PN is georganiseerd in het NF1-zorgnetwerk. Voorlopig zal behandeling plaatsvinden in het expertisecentrum. Sinds juli 2021 hebben zeven kinderen op basis van 'compassionate use' (gefinancierd door Alexion) toegang tot dit geneesmiddel. De arts licht toe dat er momenteel gewerkt wordt aan gepast gebruik afspraken, want er is nog veel onduidelijk rondom de inzet van selumetinib. In de praktijk zal ervaring opgedaan moeten worden in een gecontroleerde setting: wanneer te starten met de behandeling (startcriteria), hoe lang door te behandelen, ook na het bereiken van de volwassen leeftijd (stopcriteria), en of het mogelijk is de behandeling te pauzeren dan wel de dosering aan te passen (doelmatige inzet). De praktijk wijst uit dat na ongeveer 9 maanden het effect op tumorkrimp meetbaar is. Als voortijdig duidelijk is dat de tumor blijft groeien of als er sprake is van ernstige bijwerkingen die niet opwegen tegen de voordelen, dan ligt het voor de hand de behandeling te staken. De arts benadrukt dat vanwege de kleine aantallen van symptomatische, inoperabele PN bij kinderen met NF1 internationale samenwerking van belang is ten behoeve van doelmatige inzet. Wat betreft de inschatting van het aantal patiënten verwacht de arts dat dit aantal aan de lage kant van de opgegeven range ligt. Op de vraag of in de toekomst ook operabele kinderen behandeld gaan worden, antwoordt de arts dat zij zich kan voorstellen dat kinderen waarbij een operatie mogelijk tot schade gaat leiden ook behandeld zullen gaan worden met selumetinib.

#### **Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:**

- Het betreft een weesgeneesmiddel voor een aandoening met een heterogeen ziektebeeld, waarvoor geen andere behandeling beschikbaar is die aangrijpt op de onderliggende ziekte. De gemiddelde ziektelast bedraagt 0,54. De fair-inningsmethode laat een QALY verlies van 35,15 zien.
- Selumetinib voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk, maar er is grote onzekerheid over de effectiviteit voor de hele groep patiënten. Bovendien is het middel voorwaardelijk toegelaten tot de markt door de EMA vanwege beperkte gegevens over de veiligheid. Er is dus sprake van onzekerheden over zowel de effectiviteit als de veiligheid.
- De budgetimpact is geschat op 6,8 miljoen euro in het derde jaar als een selecte groep patiënten wordt behandeld waar de beroepsgroep in Nederland nu een plaats voor ziet en 19,9 miljoen euro als de hele groep wordt behandeld waarvoor het middel is geregistreerd.
- De behandelkosten per patiënt zijn hoog en liggen tussen de 90.000 en 300.000 euro per patiënt per jaar.
- De kosteneffectiviteit is ongunstig bij een referentiewaarde van 50.000 euro per QALY die hoort bij deze ziektelast (0,54 proportional shortfall):
  - Range van de ICER bedraagt 170.000 (scenario A) tot 330.000 (scenario B) euro per QALY. Scenario B is een meer conservatief scenario dat door het Zorginstituut is opgesteld en als het meest waarschijnlijk wordt gezien.

#### **Overwegingen van de commissie:**

- Het betreft een innovatieve behandeling voor een patiëntengroep (kinderen vanaf 3 jaar) waarvoor op dit moment nog geen behandeling beschikbaar is die ingrijpt op de onderliggende ziekte.
- Er is sprake van grote onzekerheid over de grootte en de duur van effecten op de cruciale uitkomsten 'vermindering van symptomen' en 'kwaliteit van leven'. Doordat de schatting van de gezondheidswinst voornamelijk het resultaat is van extrapolaties in het farmaco-economisch model, is ook de schatting van de kosteneffectiviteit zeer onzeker. Ook

- bestaat er onzekerheid over de budgetimpact.
- Selumetinib is door de EMA voorwaardelijk ('conditional') toegelaten tot de markt, vanwege onzekerheden over de veiligheid. In maart 2028 dient de fabrikant aanvullende gegevens over de veiligheid bij de EMA aan te leveren.
  - Omdat het hier gaat om kinderen, schetst de berekening van de ziektelast volgens de gebruikelijke proportional shortfall methode (PS) wellicht een te rooskleurig beeld van de ziektelast. Deze kinderen verliezen ten opzichte van gezonde kinderen een groot aantal QALY's (ruim 35), voornamelijk als gevolg van een slechtere kwaliteit van leven.
  - De commissie acht de schatting van de kosteneffectiviteit in het door het Zorginstituut gepresenteerde meer conservatieve scenario B nog steeds te optimistisch. Hierin is voor het grootste deel van de patiënten gerekend met een behandelduur van 4,3 jaar (mediane behandelduur in de studie), maar dit zou in de praktijk weleens aanzienlijk langer kunnen zijn.
  - Selumetinib wordt inmiddels ook bij andere indicaties onderzocht. Het is echter op dit moment onzeker of die tot de markt toegelaten zullen gaan worden. Er zijn ook nog vergelijkbare middelen (MEK-remmers) in onderzoek voor dezelfde indicatie (PN). Dat zou in de toekomst voor concurrentie kunnen gaan zorgen.
  - Er is vertrouwen dat de beroepsgroep dit middel gepast zal gaan inzetten. Het vastleggen van deze afspraken in een weesgeneesmiddelen-arrangement acht de commissie gezien de grote onzekerheid van belang. Naast start- en stopcriteria en een indicatiecommissie is dataverzameling en evaluatie ook belangrijk. Naast tumorgrootte en complicaties zijn betere data over het effect van selumetinib op de kwaliteit van leven noodzakelijk. De commissie adviseert in het kader van cyclisch pakketbeheer te bekijken of deze toekomstige resultaten (weesgeneesmiddelen-arrangement en aanvullende gegevens van de fabrikant aan EMA) leiden tot andere conclusies.
  - Steeds meer middelen worden met een lagere bewijslast toegelaten tot de markt. Ook bij selumetinib is dit het geval.
  - Probleem is dat nu een zeer hoge prijs gevraagd wordt voor selumetinib. De kans op verdringing van zorg die meer gezondheidswinst oplevert, is aanzienlijk. Ook nieuwe middelen voor dit ziektebeeld zullen in de toekomst tegen dit middel afgezet gaan worden, terwijl we nu al zoveel onzekerheden kennen.  
De commissie uit hierover haar zorgen. Het Zorginstituut heeft met behulp van de Wetenschappelijk Adviesraad wel geprobeerd een scenario voor de kosteneffectiviteit te beschrijven waarbij conservatievere aannames zijn gedaan die aan een aantal onzekerheden tegemoetkomen.

### **Advies**

De commissie komt alles afwegende tot een negatief advies, tenzij een prijsreductie van ten minste 84% bereikt wordt, conform het meest waarschijnlijk scenario zoals uitgerekend door het Zorginstituut. Ondanks dat het gaat om een zeldzame aandoening bij kinderen, waarbij veel QALY's verloren gaan en er geen behandeling beschikbaar is die de oorzaak aanpakt acht de commissie de onzekerheden over de (kosten)effectiviteit, de kwaliteit van leven metingen en veiligheid dermate groot dat een prijsreductie van minder dan 84% maatschappelijk niet uitlegbaar is. De commissie spreekt van minstens 84% prijsreductie omdat zij niet uitsluit dat de kosteneffectiviteit in de praktijk nog ongunstiger zal zijn.

Ook als zo'n grote prijsreductie wordt gerealiseerd, acht de commissie vanwege de grote onzekerheid een weesgeneesmiddelen-arrangement noodzakelijk. Daarin kunnen afspraken gemaakt worden over start- en stopcriteria, het instellen van een indicatiecommissie, dataverzameling (over tenminste effect op tumorgrootte, complicaties ten gevolge van ziekte progressie, veiligheid en kwaliteit van leven) en over evaluatiemomenten. De commissie complimenteert de beroepsgroep dat hiermee reeds een start is gemaakt en gaat ervan uit dat deze afspraken op korte termijn vastgelegd kunnen worden in een weesgeneesmiddelen-arrangement. Indien er in de nabije toekomst een betere onderbouwing van de effecten (zowel veiligheid (in maart 2028), tumorgrootte, kwaliteit van leven, als kosteneffectiviteit) beschikbaar komt, adviseert de commissie het Zorginstituut om in het kader van cyclisch pakketbeheer te bekijken of deze op dat moment leiden tot andere conclusies.