

## WAR CG notulen atidarsagene autotemcel (AA, Libmeldy®)

**atidarsagene autotemcel (AA, Libmeldy®) voor de behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD) gekenmerkt door bi-allelische mutaties in het arylfulfatase A-gen (ARSA-gen), wat leidt tot verminderde activiteit van ARSA bij kinderen met de vroeg-juvenile vorm, met vroege klinische manifestaties van de ziekte, die nog zelfstandig kunnen lopen en vóór het begin van cognitieve achteruitgang, eerste bespreking**

13 maart 2023

### Beoordelingsformulier onderzoeksvoorstel

De beoordelaar licht het VT-dossier en het beoordelingsformulier van het onderzoeksvoorstel toe.

### Reactie van de WAR

De WAR-leden zijn het ermee eens dat hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij vroeg-juvenile, vroeg-symptomatische (*early-juvenile, early symptomatic*; EJ ES) patiënten geen vergelijkende behandeling is. Deze groep kan wel worden geïnccludeerd in het controlecohort om het aantal patiënten in het controlecohort te verhogen.

De WAR-leden kunnen zich vinden in het accepteren van GMFC-MLD, waaronder *severe motor impairment free survival* (sMFS; interval van geboorte tot GMFC-MLD 5 of 6), als cruciale uitkomstmaat voor het meten van de motorische functie, in plaats van GMFM-88. Wel dient er in het dossier duidelijker onderscheid te worden gemaakt in primaire/secundaire of cruciale/belangrijke uitkomstmaten.

De WAR-leden zijn het ermee eens dat meer informatie over het controlecohort aan het VT-dossier moet worden toegevoegd. Enkel matchen op leeftijd lijkt onvoldoende. Een WAR-lid vraagt zich af hoe compleet de gegevensverzameling is voor de verschillende cruciale uitkomstmaten bij alle patiënten in het controlecohort. Ook is het belangrijk om te weten hoeveel patiënten in het controlecohort zouden hebben voldaan aan de criteria om voor AA in aanmerking te komen. Een ander WAR-lid wil weten of nieuwe patiënten nog steeds prospectief geïnccludeerd worden.

De WAR-leden zijn het ermee eens dat het in dit geval goed uit te leggen is dat een VT-duur van 14 jaar (maximale duur) wordt aangevraagd. Een WAR-lid merkt op dat de gemiddelde tijd vanaf het starten van de symptomen tot GMFC-MLD >1 (en vanaf dat moment niet meer in aanmerking komend voor AA) minder dan 7 maanden bedraagt. De inclusie zal hierdoor, naast het feit dat het een ultra-zeldzame aandoening betreft, zeer traag zijn. Dit moet nader worden toegelicht in het VT-dossier. Een ander WAR-lid vraagt welke *sample size* nodig is om een klinisch relevant effect aan te tonen en of dit haalbaar is binnen 14 jaar gezien de lage instroom van patiënten. Ook wordt opgemerkt dat een follow-up duur van 10 jaar per patiënt om een klinisch relevant effect op de overleving aan te tonen bij ES EJ patiënten een probleem is, omdat er zeer weinig patiënten zijn die deze follow-up binnen een periode van 14

jaar bereiken. Daarom zal er moeten worden gekeken naar andere cruciale uitkomstmaten, zoals SMFS, waarbij er naar verwachting een kortere follow-up duur (5 jaar) nodig is om een klinisch relevant effect aan te tonen. Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van de gegevens met langere follow-up duur die worden verzameld in de doorlopende registratiestudies. Ook wordt gevraagd of er mogelijkheden zijn om patiënten buiten de EU bij dit onderzoek te betrekken.

De WAR-leden zijn het ermee eens dat het met name vanwege de zeer trage en onvoorspelbare inclusie niet goed mogelijk is om op een vooraf vastgesteld tijdstip intermediaire uitkomstmaten met klinische relevantiegrenzen vast te stellen op basis waarvan besloten zal moeten worden of het VT-traject voortgezet kan worden. Ze kunnen zich vinden in het voorstel om de monitoring van dit langdurige VT-traject in eerste instantie te beperken tot de jaarlijkse voortgangsbijeenkomsten. Bij deze bijeenkomsten dient ook informatie te worden gegeven over patiënten die op een bepaald moment voldeden aan de criteria om AA te ontvangen, maar er uiteindelijk toch niet mee zijn behandeld, inclusief reden van niet-behandelen.

Tot slot merken verschillende WAR-leden op dat gegevens over de directe en informele zorgkosten verzameld moeten worden.

#### Conclusie

De indienende partijen dienen eerst een aantal vragen te beantwoorden, voordat er definitief kan worden besloten of AA een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating.

**atidarsagene autotemcel (AA, Libmeldy®) voor de behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD) gekenmerkt door bi-allelische mutaties in het arylsulfaatase A-gen (ARSA-gen), wat leidt tot verminderde activiteit van ARSA bij kinderen met de vroeg-juvenile vorm, met vroege klinische manifestaties van de ziekte, die nog zelfstandig kunnen lopen en vóór het begin van cognitieve achteruitgang, tweede bespreking**

Zorginstituut Nederland

17 april 2023

Beoordelingsformulier onderzoeksvoorstel

De beoordelaar licht het aangevulde VT-dossier en het aangepaste beoordelingsformulier van het onderzoeksvoorstel toe. Ook wordt toegelicht dat minister Kuipers op 12 april j.l. bekend heeft gemaakt dat er geen akkoord is bereikt bij de onderhandelingen over Libmeldy®. Dit houdt in dat er op dit moment geen VT kan starten. Wanneer het Zorginstituut en de WAR Libmeldy® toch als geschikte potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating beschouwen, zal het Zorginstituut waarschijnlijk wel een officiële kandidaatstelling doen. Op deze manier zal het VT-traject geen onnodige vertraging oplopen wanneer de onderhandelingen toch weer worden opgestart en er een akkoord wordt bereikt.

Reactie van de WAR

De WAR-leden zijn het er mee eens dat Libmeldy® een geschikte kandidaat is voor voorwaardelijke toelating. Het voorgestelde onderzoek is in deze situatie passend. Een referent merkt op dat er nog geen informatie in het VT-dossier is opgenomen betreffende de timing en frequentie van de meting van de primaire uitkomstmaat, zowel bij het MLDi-register als bij het historische controlecohort. Daarnaast wordt gevraagd in hoeverre sprake is van onafhankelijkheid in het geval van het onafhankelijke onderzoekscentrum dat betrokken is bij het VT-onderzoek.

Reactie beoordelaar

Er wordt toegelicht dat er sprake is van een onafhankelijk register (i.e. onafhankelijk van de registratiehouder). Bij het opstellen van het convenant zal rekening worden gehouden met de ontbrekende informatie over de primaire uitkomstmaat.

Conclusie

Libmeldy® wordt beschouwd als geschikte, potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating bij de behandeling van vroeg-symptomatische, vroeg-juvenile patiënten met metachromatische leukodystrofie (MLD).