



# WAR CG notulen Voretigene neparvovec (Luxturna®)

## **Voretigene neparvovec (Luxturna®), eerste bespreking**

26 augustus 2019

### Farmacotherapie

#### Discussie

De beide referenten zijn het eens met de conclusie en de argumentatie van het conceptrapport. Ondanks de beperkingen van de fase 3 studie (Russell 2017) en het lage tot redelijke niveau van bewijs zijn een aantal belangrijke uitkomstmaten wel klinisch relevant en in lijn met de resultaten van de fase 1 studie en met elkaar (correlatie tussen FST en MLMT). Wel ziet men nog veel open eindjes zijn waar antwoorden op zullen moeten volgen, zowel van de kant van de fabrikant en de beroepsgroep. De WAR-leden zijn het in meer of mindere mate eens met de eindconclusie therapeutische meerwaarde. Dit varieert van de opvatting dat een WAR-lid zeker overtuigd is van de klinische relevantie van het gunstige effect tot de opinie dat het bewijs zeer mager is om tot conclusie meerwaarde te komen. De motivering die het laatstgenoemde WAR-lid geeft voor het zeer magere bewijs is: hoog risico op 'small sample bias', studiegroep is heterogeen m.b.t. leeftijd, een verbetering in 2 klinische uitkomsten waarbij voor beide twijfel bestaat over klinische relevantie, en geen verbetering in andere aspecten van visus, geen kennis over lange termijn en geen betrouwbare manier om patiënten te selecteren.

De aanwezigheid van voldoende levensvatbare retinacellen is een startcriterium om in aanmerking te komen voor behandeling. Een van de referenten meent dat dit als startcriterium moet worden vastgelegd zoals het in de studie van Russel, 2017 is geoperationaliseerd: dikte van het netvlies >100 micron binnen de achterste pool op spectraal-domein optische coherentie tomografie. Hier lijkt nu wel consensus over te zijn. Indien in de toekomst gezien de ontwikkelingen, zoals de expert schetst, betere maten beschikbaar komen, kan dit worden aangepast.

Een referent meent dat in de toekomst mogelijk ook leeftijd een rol bij gepast gebruik kan spelen. De andere referent stelt voor dit aan de beroepsgroep voor te leggen.

Een referent meent dat de behandeling gecentraliseerd moet worden in niet meer dan 1-2 centra. Deze pleit gezien het geringe aantal patiënten voor een internationale database en vraagt of de EMA hier nog een rol in kan spelen. Een WAR-lid voegt toe dat het gaat om zeer gecentraliseerde zorg en dat als dit relevant wordt geacht we internationale gegevensuitwisseling zeker mogen eisen.

Een referent stelt voor om aan de experts navraag te doen of de verschillende mutaties in het RPE-gen invloed hebben op de heterogeniteit van het ziektebeeld en mogelijk op het effect op VN behandeling. Een WAR-lid stelt voor om aan de experts te vragen op welke leeftijd (gemiddeld) men de interventie in de praktijk zal gaan toepassen. Een WAR-lid stelt voor om de experts te vragen naar het effect op het dagelijks functioneren door verbetering van MLMT en FST,

als gezichtsscherpte en gezichtsveld niet verbeteren. Een WAR-lid vraagt of toediening onder lokale anesthesie mogelijk is.

2 WAR-leden geven aan geen redenen te zien voor een nadere analyse (of beperken van de vergoeding) tot subgroepen, omdat dit gezien de kleine studiepopulatie dit niet statistisch onderbouwd kan worden.

2 WAR-leden menen dat 5 jaar arbitrair is als lange termijn bij een levenslange aandoening; gegevens na 3-4 jaar komen dan in de buurt als termijngegevens. Aan de andere kant is vanuit FE is een base-case van 20 jaar gehanteerd.

Een WAR-lid gaat in op de GRADE terminologie, die hier afwijkt van de tot nu toe gebruikelijke termen. Het secretariaat licht toe dat hier nieuwe GRADE terminologie is gebruikt vanuit een interne werkgroep-, die nieuwe uitgangspunten en terminologie voor de rapporten ontwikkelt; dit is nog in ontwikkeling. ZIN gaat dit nog intern overleggen en dit opnieuw bekijken.

Verder zijn diverse tekstuele opmerkingen gemaakt ter verwerking door het secretariaat. Ook is gewezen op inconsistenties in de tekst vanuit citaten uit de scopingbijeenkomst. Deze worden aan de beroepsgroep voorgelegd.

### Conclusie

De WAR deelt de conclusie van ZIN dat voretigene neparvovec bij visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties en met nog werkende netvliescellen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wel moet de beroepsgroep het begrip 'met nog werkende netvliescellen' nader operationaliseren als startcriterium. Dit startcriterium moet zo concreet en objectiveerbaar mogelijk worden vastgelegd en zo dicht mogelijk gerelateerd aan de oorspronkelijke evidence. Ook zijn langere termijn gegevens nodig voor inzicht in factoren waarom ogen wel of niet verbeteren, de duur van het effect, eventuele kans op invloed op retinale degeneratie en de impact op de kwaliteit van leven van deelnemers.

De openstaande vragen uit de voorlegger zullen worden aangevuld en aangepast, zoals aangegeven door de WAR-leden, en deze worden met de consultatie van de conceptrapporten aan de beroepsgroep en de fabrikant voorgelegd.

### Budget impact analyse (BIA)

#### Discussie

Beide referenten geven aan dat bij dit dossier het benoemen van de cumulatieve kosten in de BIA conclusie nuttiger is dan de informatie over de kosten in het derde jaar, aangezien het nog niet duidelijk is hoe de totale kosten verdeeld zullen worden over de eerste drie jaar na opname in het pakket.

Een referent benoemt dat in het BIA rapport een aantal keer wordt gesproken van een "therapeutische meerwaarde", maar in het FT rapport spreekt men alleen van voldoen aan stand van wetenschap en praktijk. De woordkeuze in het BIA rapport zal hier ook aan aangepast moeten worden. Dit punt geldt ook voor het FE rapport, ook daar wordt gesproken over therapeutische meerwaarde. Bovendien is een referent van mening dat in de conclusie benoemd moet worden dat er mogelijk

veel kosten bespaard kunnen worden als er minder spillage optreedt dan nu het geval is.

Een referent merkt op dat het percentage patiënten dat voldoende intacte retinacellen niet is benoemd bij de aannames.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2020010305

## Farmaco-economie

### Discussie

Beide referenten zijn het eens met de conclusie en de argumentatie van het conceptrapport. Een referent geeft aan dat de invloed van de startleeftijd op de ICER in een scenario-analyse wordt onderzocht, maar voor deze scenario-analyse worden verder dezelfde overgangskansen en startverdeling over de gezondheidstoestanden gebruikt. Essentieel is dat op de leeftijd van 28 jaar al veel meer patiënten in een vergevorderde gezondheidstoestand zijn en dat er dus veel minder gezondheidswinst valt te behalen. Het behandel-effect is mogelijk veel kleiner op hogere leeftijd. De kosteneffectiviteit is voor de huidige Nederlandse populatie dus mogelijk ook veel ongunstiger dan nu is berekend.

Een referent benadrukt dat de utiliteiten niet alleen extreem laag zijn in vergelijking met andere studies, maar dat het aantal gewonnen QALYs ook enorm beïnvloed wordt door de grote range in utiliteiten tussen de beste en slechtste gezondheidstoestand. De schaal van beste naar slechtst toestand loopt nu van 0,72 naar 0,12. Er valt dus veel QALY winst te behalen met het langer verblijven in de betere toestanden. Een betere onderbouwing en aanvullende scenarioanalyses zijn nodig. Bovendien wordt benadrukt dat de ziektelast mogelijk ook verandert als de utiliteiten in het model worden aangepast.

Een WAR-lid vindt het onrealistisch dat de kosten voor de meer ernstige ziektestadia, met een enorme kwaliteit van leven impact, hetzelfde of zelfs lager zijn dan de kosten van de minder ernstige stadia. Verder wordt benoemd dat de manier waarop de transities voor de lange termijn zijn geschat (de op Weibull en ander survival modellen gebaseerde schattingen) uitermate intransparant is. Deze kansen hebben veel invloed op de kosteneffectiviteit en zijn gebaseerd op VS data van een retrospectief cohort. Het moet inzichtelijk worden gemaakt in hoeverre de populatie van dit cohort vergelijkbaar is met de trial populatie.

In de PSA lijken sommige parameters niet te zijn meegenomen vanwege een te grote onzekerheid. Volgens een WAR-lid dienen deze parameters juist wel meegenomen te worden in de PSA.

Een WAR-lid benoemt dat de niet passende modelstructuur en de assumptie omtrent het lange termijn effect mogelijk meeste onzekerheden introduceren.

### Conclusie

De WAR deelt de conclusie van ZIN dat de farmaco-economische analyse van voretigene neparvovec bij visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties en met nog werkende netvliescellen van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

## Voretigene neparvovec (Luxturna®), tweede bespreking

28 oktober 2019

Zorginstituut Nederland  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

Onze referentie  
2020010305

### Antwoordbrieven

#### Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaars.

Gevraagd wordt of de WAR zich kan vinden in de wijze waarop de antwoorden en reacties van de fabrikanten en de beroepsgroep zijn verwerkt in het rapport, hoe de WAR aankijkt tegen spillage en het voorstel van de beroepsgroep om de toediening te verdelen over drie centra, en wat de WAR wil meegeven voor monitoring in het kader van het weesgeneesmiddelenarrangement.

#### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Uit de oplossing kunnen na de laatste verdunningsstap drie spuiten worden gehaald: twee voor behandeling en één voor het geval het misgaat. In het kader van spillage zou de beroepsgroep gedwongen moeten worden om twee van deze kostbare behandelingen achtereen uit te voeren zodat de reservedosering voor de volgend patiënt kan worden gebruikt. Ook als dit betekent dat bijna gelijktijdig een 2e patiënt op OK zou moeten klaarliggen, gezien de beperkte houdbaarheid van de aangemaakte injectievloeistof. Zeker bij het wegwerken van de wachtlijst zou dat moeten lukken, ook al is een aangemaakte spuit slechts 4 uur houdbaar. Verder is het onjuist om te veronderstellen dat apotheken niet bereid zouden zijn om het middel op stel en sprong klaar te maken.
- Qua logistiek is het makkelijker als de behandeling op één plek wordt gecentraliseerd, ook om de beperking van de spillage te realiseren (uit het vorige punt). Dat komt ook de ervaring en de routine ten goede. Voor patiënten heeft het geen meerwaarde om de behandeling in meerdere centra uit te voeren. De WAR adviseert om dit niet op zijn beloop te laten.  
De vraag rijst wie behandeling in één centrum kan afdwingen. De secretaris licht toe dat bij opname als weesgeneesmiddel, voorwaarden kunnen worden gesteld voor gepast gebruik. Ook moet het middel voor de maatschappelijke weging worden besproken in de Adviescommissie Pakket. Daar kunnen dergelijke punten eveneens aan de orde komen.
- De antwoorden op de brieven zijn goed, zij het dat de connotatie soms wat negatief is.
- Gevraagd wordt of er nog andere middelen op komst zijn die zijn gelieerd aan deze aandoening. De huidige patiëntenpopulatie is erg klein om een register op te starten. Maar misschien zijn er meer gentherapieën waarmee tot clustering kan worden overgegaan. Dan zou men nu al kunnen nadenken over de te registreren uitkomsten. Door ZIN wordt toegelicht dat er naast deze gentherapie twee concurrerende middelen waren. Die hadden echter minder gunstige studie-uitkomsten. Bij oogaandoeningen bestaan veel achterliggende

genetische afwijkingen en daar wordt aan gewerkt.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

### Conclusie

De WAR adviseert om de spillage te verminderen, behandelingen te combineren, en een goede registratie op te zetten.

**Onze referentie**  
2020010305

### FE Rapport en BIA

#### Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar. In de eerste bespreking werd geconstateerd dat de FE-analyse van onvoldoende van kwaliteit was. In de consultatie zijn de modelstructuur en utiliteiten niet aangepast door de fabrikant in de base-case analyse. ZIN is van mening dat een alternatieve modelstructuur met de huidige beschikbare data ook niet realistisch lijkt. Feit blijft dat de utiliteiten te laag zijn en de range tussen gezondheidstoestanden te groot is. Waarschijnlijk zal de kosteneffectiviteit ongunstiger uitpakken dan nu is berekend.

Gevraagd wordt of de WAR zich kan vinden in de aanpassingen in de BIA en de eindconclusie van het FE-rapport, in de referentiewaarde van € 50.000 per QALY, en in de reactiebrieven. Tevens ligt de vraag voor of de opmerking over de grote mate van spillage moet worden verwijderd uit de BIA.

#### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Er is meer duidelijkheid gegeven. Maar de belangrijkste bezwaren die de WAR vorige keer heeft uitgesproken, zijn niet weggenomen. De cosmetische aanpassingen zoals de scenarioanalyse op 28 jaar, zijn hiervoor geen oplossing. De modelstructuur in de kosteneffectiviteitsanalyse is niet gebaseerd op de belangrijkste uitkomstmaten van de registratiestudie. De methodologische kwaliteit blijft dan ook onvoldoende.
- Een ander probleem zijn de utiliteiten. Deze zijn erg laag en de range tussen de gezondheidstoestanden is groot. Dat heeft een enorm effect op de ICER. De utiliteiten wijken sterk af van reeds gepubliceerde utiliteiten bij blindheid in andere studies.
- Het huidige model heeft een enorme structurele onzekerheid, want het weerspiegelt niet de situatie die in de trial is gemeten. Dat zou duidelijker tot uitdrukking moeten komen in het rapport.
- De WAR kan geen antwoord geven op de vraag of het middel kosteneffectief is. Men ziet de meerwaarde in de FT, maar met het huidige model is het lastig om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit. Men wil aan de ACP niet de boodschap afgeven dat deze FE/BIA voldoende is. Daarmee zou bovendien een verkeerd signaal worden afgegeven naar andere fabrikanten. Een betere conclusie bij dit dossier is wellicht dat het model dermate grote structurele onzekerheden bevat dat men de kosteneffectiviteit niet kan bepalen. In dat geval zou ZIN ook geen ICER willen presenteren.
- Door de hoge kosten van het middel zal het waarschijnlijk niet snel kosteneffectief worden. Het middel is zeer duur terwijl er niet veel

- QALY's zijn te winnen met vertraging van het ziekteproces.
- De referentiewaarde van € 50.000 hangt op de QALY-gewichten. Zonder goede informatie over de kwaliteit van leven in de verschillende ziekte-toestanden, kan die berekening niet met zekerheid worden gemaakt. De berekening van ZIN lijkt redelijk, maar blijft onzeker.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2020010305

De secretaris merkt op dat er een herbeoordeling moet komen als er geen uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit. De Adviescommissie Pakket heeft eerder aangegeven dat ze geen dossiers wil bespreken waarbij geen uitspraken over de kosteneffectiviteit gedaan kunnen worden. De WAR is van mening dat het geen zin heeft om in dit geval de fabrikant om een herbeoordeling te vragen. De kosteneffectiviteit zal met het huidige model en de onzekerheid over de duur van het behandelings-effect niet duidelijk worden. Bovendien wordt opgemerkt dat het nu gaat om een eenmalige uitgave voor de prevalentie patiënten die in aanmerking komen voor behandeling. Daarna betreft het circa één patiënt per jaar, waardoor de budget impact in de loop van de jaren sterk zal afnemen.

De onzekerheid kan bij dit dossier niet alleen worden opgelost door meer data te verzamelen. De enige manier om het financiële risico te managen is een forse prijsdaling van het middel. Het risico moet voor een deel worden afgewenteld op de fabrikant. Onzekerheden over het behandelings-effect moet worden gemonitord om toekomstige patiënten te behoeden voor mogelijke nadelige gevolgen. De suggestie wordt gedaan om onderscheid te maken tussen kwantitatieve en kwalitatieve onzekerheid en daarbij een cap te zetten op het bedrag dat maximaal aan het middel mag worden uitgegeven. Wellicht kan worden nagedacht over een drempel die daarvoor in de toekomst kan worden gehanteerd.

#### Conclusie

De WAR kan de kosteneffectiviteit van dit middel niet beoordelen omdat de daartoe benodigde gegevens ontbreken