

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55

# verslag

92  
Adviescommissie Pakket

**Datum**  
3 mei 2021

**Onze referentie**  
2021017260

---

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	23 april 2021, 10.45 uur
Vergaderplaats	Videoconference
Aanwezig	Romke van der Veen Jan van Busschbach Marcel Canoy Hans Gelderblom Carina Hilders Carla Hollak Cor Oosterwijk Jos Schols Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris, verslag) Angèl Link (plv. secretaris)

---

## 1 Opening, mededelingen en conflicterende belangen

- De voorzitter heet iedereen welkom bij de ACP vergadering. Hij verzoekt alle leden van de commissie de camera aan te doen en de microfoon uit en alle
- 5 deelnemers zowel de camera als de microfoon uit te doen. Hij zal de sprekers uitnodigen om de camera en microfoon aan te zetten wanneer het moment daar is. De secretaris meldt dat het Zorginstituut voor de bespreking van het geneesmiddel dat vandaag op de agenda staat drie inspraakverzoeken heeft
- 10 ontvangen van respectievelijk de patiëntenorganisatie Spierziekten Nederland, het Expertisecentrum SMA en de fabrikant Novartis.
- De voorzitter vraagt of er bij de leden sprake is van conflicterende belangen bij één van de agendapunten. Dat is niet het geval.

## 2 Verslag van de vergadering van 213 maart 2021 (91)

- 15 De leden hebben geen opmerkingen bij of naar aanleiding van het verslag. De voorzitter stelt het verslag vast.

## 3 Stukken ter kennisneming

- 20 De commissie heeft geen vragen naar aanleiding van de stukken ter kennisgeving.

#### 4 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) bij de behandeling van symptomatische spinale musculaire atrofie (SMA)

Zorginstituut Nederland  
Zorg I  
Oncologie

**Datum**  
3 mei 2021

**Onze referentie**  
2021017269

25

De voorzitter zegt dat hij vanwege de niet uit te spreken stofnaam van dit geneesmiddel bij wijze van uitzondering de merknaam Zolgensma zal gebruiken. Hij vraagt een medewerker van het Zorginstituut het onderwerp in te leiden. Zij doet dit aan de hand van een presentatie<sup>1</sup>. De voorzitter bedankt voor de

30

duidelijke presentatie en vraagt de leden of zij vragen hebben aan de medewerker. Marcel Verweij ziet dat de kosten van Zolgensma 2 miljoen euro bedragen, maar dat de kosten levenslang 4 miljoen euro bedragen. Komen er extra kosten voor andere zorg bij? De medewerker antwoordt dat een deel van de patiënten ook nusinersen heeft gekregen en dat in de kosten is meegenomen.

35

Carina Hilders dankt voor de duidelijke presentatie. Zij begrijpt dat presymptomatisch andere factoren dan alleen het gen bepalend kunnen zijn; welke zijn dat? De medewerker antwoordt bij presymptomatische patiënten het aantal SMN2 kopieën de belangrijkste voorspeller is van de klinische ernst en van de leeftijd waarop de eerste symptomen zich zullen manifesteren. Wat nog meer een rol speelt, weten we niet. Dit is wel een belangrijk punt. Zij stelt voor om deze vraag straks aan het Expertisecentrum voor te leggen.

40

De voorzitter bedankt de medewerker en vraagt haar om paraat te blijven, mochten zich later in de vergadering nog nieuwe vragen voordoen. Hij vraagt mevrouw Ria de Haas om namens Spierziekten Nederland als eerste in te spreken, nadat hij haar gevraagd heeft of er sprake is van conflicterende belangen. Zij antwoordt dat dit niet het geval is en spreekt in<sup>2</sup>. De voorzitter dankt mevrouw de Haas voor haar inbreng en zegt dat de commissie zich de ernst van de ziekte realiseert en ook het belang van deze behandeling voor patiënten. Hij vraagt of er leden zijn met vragen.

45

50

Cor Oosterwijk dankt de insprekerster voor de inbreng. Hij zegt dat hij het pleidooi voor het eerder opnemen van SMA in de hielprik heeft gehoord en dat hij dat bij het RIVM (hij is ook lid van een commissie die aan de RIVM adviseert) onder de aandacht zal brengen. Misschien kan worden gekeken of de procedure wat sneller kan. Hij onderschrijft het belang van de follow up. Hij vraagt de insprekerster of zij twijfel heeft of dit niet mogelijk is of niet goed zal gaan. Zij antwoordt dat er geen twijfel is, maar dat zij het belang wil benadrukken, gezien het feit dat het programma Regie op Registers ook het doel heeft gegevens te verzamelen en dit een grote rol kan gaan spelen bij toekomstige gentherapieën waar veel onzekerheid over is. Carla Hollak sluit zich aan bij de woorden van de voorzitter over de ernst van ziekte en het belang van deze behandeling. Zij hoort dat de insprekerster zegt dat de effecten op lange termijn goed gevolgd moeten worden. Ook hoort zij een oproep voor een realistische prijsafspraken. Wat voor een beeld heeft de insprekerster daarbij? Deze antwoordt dat haar organisatie zich bewust is van de hoge prijs. Zij zien graag dat het middel snel beschikbaar komt, gezien de data die er nu liggen bij symptomatische patiënten. Wanneer straks door de hielprik ook presymptomatische patiënten behandeld kunnen worden, denken zij dat het effect groter zal zijn. Maar zij zijn zich ook bewust van de onzekerheden. De voorzitter vraagt waarom opname van SMA in de hielprik pas in 2022 zal plaatsvinden. Hij neemt aan vanwege het proces van invoering? Kan dat versneld worden? Cor Oosterwijk zegt dat de argumentatie dat het niet sneller kan van technische aard is. Er moeten namelijk ook andere aandoeningen worden

55

60

65

70

<sup>1</sup> Presentatie gaat al bijlage 1 bij het verslag

<sup>2</sup> De inspraaktekst van Spierziekten Nederland gaat als bijlage 2 bij dit verslag

75 toegevoegd. Of het sneller kan weet hij niet, maar het is wel van belang om  
daarop aan te dringen. Als lid van de commissie die daarover gaat weet hij dat  
het heel complex is. Maar de oproep om het te versnellen heeft hij gehoord. Hij  
vindt zelf ook dat wellicht meer kan worden geanticipeerd op basis van gegevens  
uit de horizonscan. De voorzitter bedankt mevrouw de Haas voor haar inbreng en  
nodigt de heer Van der Pol uit in te spreken namens het Expertisecentrum SMA,  
nadat hij hem de vraag heeft gesteld of er sprake is van conflicterende belangen.  
80 Inspreker antwoordt dat dit niet het geval is, behalve dat hij wel eens is  
geconsulteerd voor ad hoc advies waarvoor zijn werkgever een vergoeding heeft  
ontvangen van Novartis. Hij spreekt vervolgens in.<sup>3</sup>

85 Carla Hollak bedankt de inspreker. Zij ondersteunt van harte wat deze heeft  
gezegd over het opstellen van een register en gepast gebruik. Daar hoort ook een  
financiering bij, daar is zij het volstrekt mee eens. Er zijn nu twee middelen voor  
SMA en er komt nog een derde middel aan naar zij heeft begrepen. Het  
behandelalgoritme zal een uitdaging worden. Hoe denkt het Expertisecentrum dat  
90 een richtlijn opgesteld kan worden over behandeling in de eerste, tweede en  
derde lijn? De inspreker antwoordt dat dit de belangrijkste vraag is in SMA land.  
En het eerlijke antwoord is dat we dat nog niet goed weten. Idealiter maak je een  
afweging op basis van relatieve effectiviteit, maar nieuwe gegevens uit klinische  
95 trials zullen daarbij niet gaan helpen. Er zijn wel een aantal ideeën over de  
behandeling. Hier is nu sprake van een niche indicatie presymptomatisch. Door de  
hieprik zal het aantal symptomatische patiënten substantieel afnemen. De vraag  
is of we het middel bij alle kinderen presymptomatisch zullen gaan gebruiken. Ook  
volgens ouders heeft eenmalige behandeling een voordeel. Men hoeft dan  
100 bijvoorbeeld niet regelmatig naar het ziekenhuis voor een ruggenprik of kinderen  
hoeven niet dagelijks een drankje te nemen. Het is belangrijk om na te gaan welk  
middel voor welke patiënt het beste is. Daar hebben we nog een weg te gaan. Het  
onderzoek van het Expertisecentrum richt zich daar steeds meer op.  
Carla Hollak zegt dat blijkbaar een deel van de kinderen alsnog nusinersen heeft  
gekregen. Is dat omdat er toch achteruitgang is of dat er te laat is behandeld? De  
105 inspreker zegt dat de fabrikant hier straks misschien meer over kan zeggen op  
basis van de trialgegevens. Zijn eigen reflectie is dat het middel is geïntroduceerd  
terwijl er al wel vergoeding was voor nusinersen. Misschien was de opvatting  
"meer is beter" en wordt het zekere voor het onzekere genomen. Er kan ook druk  
van ouders zijn geweest om dat te doen. Zelf heeft hij het idee dat dit onwenselijk  
is. Misschien is het zelfs wel onwenselijk om een te hoog SMN gehalte te hebben.  
110 Wellicht is de ernst van de ziekte onderschat en het effect van de behandeling  
overschat. Er is een kleine "window of opportunity". Daarna valt uiteindelijk de  
ontwikkeling naar zelfstandig bestaan niet meer te behalen. Hij heeft twijfel of de  
combinatie van beide middelen daarvoor een oplossing biedt. Carla Hollak vraagt  
of het mogelijk is om Zolgensma met een pay for performance afspraak toe te  
115 laten met als eindpunt dat de fabrikant terugbetaalt wanneer alsnog nusinersen  
wordt ingezet omdat Zolgensma heeft gefaald. De inspreker denkt dat dit een  
goed voorbeeld is hoe je dat zou kunnen inrichten. Daarbij moet wel een verschil  
worden gemaakt tussen presymptomatisch en symptomatisch. Voor de eerste  
groep moeten de data worden afgewacht hoe zich dat ontwikkelt, de groep  
120 symptomatische patiënten is er voor het komende jaar maar niet meer daarna.  
Hij vindt de motorische mijlpaal van het zitten een belangrijke voorspeller. Wordt  
die gehaald, dan wordt de toekomst beter. De kans op beademing lijkt daarmee

<sup>3</sup> De inspraaktekst van het Expertisecentrum SMA gaat als bijlage 3 bij dit verslag (PM)

125 samen te hangen. Cor Oosterwijk zegt dat expertisecentra die door de overheid  
worden aangewezen aan strenge criteria moeten voldoen. Het is een signaal dat  
zij die rol niet op kunnen pakken. Wereldwijd zijn er 1000 patiënten. Het is  
130 maatschappelijk onrechtvaardig dat de data die beschikbaar zijn gesteld alleen  
toegankelijk zijn voor de fabrikant en niet voor de artsen. Hij heeft gehoord dat er  
plannen zijn voor een Europees referentienetwerk. De inspreker antwoordt dat er  
hier gesprekken over worden gevoerd. De vraag is wie dat soort initiatieven  
135 financiert. Hij zou liever zien dat dit zonder de industrie gebeurt. Carina Hilders  
vraagt naar de mogelijkheid van overbehandeling wanneer SMA in de hielprik zit.  
De inspreker denkt niet dat daar een heel groot probleem ligt met de huidige  
criteria. Er is een beperking van 2-3 kopieën. Daarmee vang je het grootste  
140 gedeelte van de kinderen dat op de kinderleeftijd SMA symptomen zal  
ontwikkelen. We gaan ook kinderen opsporen met 4 kopieën. Daar worstel je  
natuurlijk mee, want wat is het beste moment om te gaan behandelen? Soms  
blijven kinderen wel 20 jaar zonder symptomen. Marcel Verweij heeft dezelfde  
vraag. Het gaat niet om zo maar een behandeling. Is er een hard criterium te  
145 bedenken waarmee kan worden gegarandeerd dat er geen kinderen worden  
behandeld die anders niet symptomatisch zouden worden? De inspreker  
antwoordt dat de geneeskunde nooit hard is. Er is een kans dat als je 3 kopieën  
hebt, je leert lopen, maar dat ook weer verliest. Bij vier kopieën is dat een ander  
verhaal. Daar zitten mensen bij met een relatief mild beloop, maar een deel ook  
niet, daar ligt het dilemma. 100% garanderen kan niet, maar ten aanzien van  
150 voorspellers is 3 kopieën een goede waterscheiding. Welke factoren nog meer een  
rol spelen, dat weten we niet zo goed.  
De voorzitter constateert dat er geen vragen meer zijn. Hij bedankt de heer Van  
der Pol voor zijn inbreng en nodigt de heer Karel Fol van de fabrikant Novartis uit  
om in te spreken. Hij vraagt eerst of er sprake van andere belangen dan dat hij  
werkt voor de fabrikant van dit geneesmiddel. Naar zijn weten heeft de heer Fol  
die niet. Hij spreekt vervolgens in.<sup>4</sup>

155 De voorzitter dankt de heer Fol voor zijn inbreng. Het aanbod voor een pay for  
performance afspraak heeft hij genoteerd. Hij vraagt de leden of zij vragen  
hebben voor de inspreker. Carla Hollak dankt de inspreker. Zij begrijpt dat er  
sprake was van extra behandeling met nusinersen alleen in de beginfase en niet  
op medische gronden. Dat vindt zij bijzonder merkwaardig. Maar zij begrijpt ook  
dat het niet waarschijnlijk is dat dit in de toekomst ook gebeurt. Inspreker geeft  
160 aan dat het middel altijd werkt, maar niet voor 100% van de patiënten. Hoe kan  
dat dan? In de beginfase was er sprake van een tweede behandeling. Ouders  
wensten een bijkomende behandeling, wat begrijpelijk is wanneer je het beste  
voor je kind wilt. Toen Zolgensma niet werd vergoed, was dat ook mogelijk. Nu  
wordt een tweede behandeling niet vergoed, dus wordt dat probleem vanzelf  
vermeden. In de toekomst is er geen reden een ander middel te geven zolang het  
165 effect aanhoudt. Het switchen van behandeling kan inderdaad als afkappunt voor  
een pay for performance worden gebruikt. Carla Hollak zegt dat de prijs duurzaam  
en betaalbaar moet zijn. De 2 miljoen euro die wordt gevraagd is gebaseerd op  
een waarde bepaling (value based) in vergelijking met nusinersen wat ook een  
kostbaar product is waarvoor een prijsafspraken is gemaakt. Die is bovendien niet  
170 openbaar. Daarom is het onmogelijk om te zeggen wat een reële prijs zou zijn.  
Wat zijn de investeringen geweest? Dit is een prachtige innovatie, maar waarom  
wordt niet op een andere manier naar de hoogte van de prijs gekeken? De

---

<sup>4</sup> De inspraaktekst van Novartis gaat als bijlage 4 bij dit verslag

inspreker antwoordt dat hij de huidige evaluatiesystemen volgt waarbij de kosteneffectiviteit en budgetimpact worden bepaald naast de klinische relevantie. Daarnaast heeft de behandeling ook impact op de familie en de behandelpraktijk en op termijn ook voor de maatschappij. Carla Hollak zegt dat zij dit begrijpt. Maar zij vraagt zich af of de prijs wel duurzaam en betaalbaar is. Deze is losgezongen van de ontwikkelkosten. Zij vindt het verder belangrijk om alle data beschikbaar te stellen. Dat vindt de heer Fol een hele terechte opmerking. Er is een wereldwijd register. Op Europees en op nationaal niveau wordt samenwerking gezocht. Carla Hollak zegt dat het haar gaat om de ruwe data waar eigen analyses mee kunnen worden gedaan. Dat is vaak het probleem. Het register beslist wat er met de data mag gebeuren. De inspreker begrijpt die vraag, maar zegt niet de details te kennen. Er zijn veel afspraken tussen centra over de data. Carla Hollak zegt dat de inspreker dit als een advies kan opvatten. Deze zegt dat er nog studies lopen en dat zij ook een smart studie gaan opzetten waarbij kinderen met een hoger gewicht tot 25 kg de behandeling krijgen. Doel is om te komen tot een ideaal behandelalgoritme. Cor Oosterwijk zegt dat inspreker in zijn betoog kort een verschil in aannames tussen het Zorginstituut en de eigen aannames aanstipt. De commissie moet vanzelfsprekend uitgaan van onafhankelijke analyses. Waarom vindt inspreker zijn aannames beter? De heer Fol zegt dat er verschil van inzicht is en niet dat zijn aannames beter zouden zijn. Het is niet de realiteit dat 40% van de patiënten ook nusinersen gebruikt. Dit kan onder controle gehouden worden en als er een tweede behandeling nodig is, kan dit mee worden genomen in de pay for performance afspraak. De tweede aanname is dat de prijs van nusinersen 85% lager moet zijn dan de lijstprijs. Hij denkt dat dit niet realistisch is. Dit zijn twee aannames die een gigantische impact hebben. Marcel Canoy vraagt het Zorginstituut om toe te lichten wat de ratio is van de aanname van 85% reductie van de prijs van nusinersen. De medewerker legt uit dat bij 85% korting op de prijs nusinersen kosteneffectief zou zijn. Ook wanneer dit percentage niet is gerealiseerd, moet hiermee worden gerekend omdat dan de behandeling pas kosteneffectief is. De voorzitter bedankt de medewerker voor deze toelichting en de heer Fol voor de inspraak. Hij wil graag de gedachtewisseling in de commissie openen over het advies dat de commissie aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut wil gaan geven.

Hij vat eerst samen welke aspecten al zijn genoemd:

- Het belang van eenmalige gentherapie: deze is veelbelovend en heeft gevolgen voor onze beoordeling;
- Een extra probleem is de grote onzekerheid over lange termijn effecten;
- Dat vraagt om aparte afspraken over de prijs.
- Verder zijn er opmerkingen geweest over de noodzaak tot data delen, en het bijhouden van de follow up. Dit deelt de hele commissie.
- Ook zijn er twee opmerkingen die niet direct het verzekerde pakket aangaan, maar die wellicht wel meegenomen kunnen worden. Namelijk kijken of de SMA vervroegd in de hielprik kan worden opgenomen en aandringen op ondersteuning van het expertisecentrum. Hoewel dit geen betrekking heeft op een pakketadvies, staat niets de commissie in de weg om die opmerkingen door te geven.

De voorzitter opent de discussie met de focus op de effectiviteit en de kosteneffectiviteit. Carina Hilders reageert dat zij ook graag de onzekerheid over mogelijke overbehandeling zou willen meenemen. Cor Oosterwijk zegt dat er

225 verschillende motieven zijn van partijen voor snelle besluitvorming. Maar dat wil de commissie ook graag. Ook houdt hij een pleidooi voor meer Europese samenwerking op het gebied van registervorming en op het gebied van inkoop. Bij vaccins is dat ook mogelijk gebleken. Bij geneesmiddelen is het landschap erg versnipperd en hoeveel meer tegenmacht kunnen we hebben bij een gezamenlijk optreden binnen Europa. De Minister zou, hoewel demissionair, kunnen proberen om de Beneluxa uit te breiden. Hij stelt vervolgens nog een vraag aan de medewerkster over de voorwaardelijke toelating door de EMA. Die heeft een jaarlijkse rapportage gevraagd. Kan dat nog iets betekenen ten aanzien van de te stellen voorwaarden of data? Die antwoordt dat de EMA weliswaar publiceert, maar dat de data ook deels vertrouwelijk zijn. Dit kan wel worden meegenomen in het weesgeneesmiddel arrangement. De voorzitter zegt dat de commissie het punt over de snelheid en de Europese samenwerking over neemt. Vervolgens is er de vraag over de kosteneffectiviteit. Wil de commissie daarin het Zorginstituut volgen dat er bij de vergelijkende behandeling wordt uit gegaan van een reductie van de prijs van 85%? Dat heeft immers grote gevolgen. Jan van Busschbach wil deze discussie wel openen. Op de eerste plaats spreekt hij complimenten uit over de internationale samenwerking binnen Beneluxa. Dit is een goede manier om dit vorm te geven. Ook dat het model is opengebrouwen en men zelf zaken heeft aangepast. Dat is mooi om te zien. Hij kan zich ook de stelling van de fabrikant wel voorstellen. Het gaat om een eenmalige behandeling die afdoende moet zijn in lengte van dagen. Maar dat moeten we maar afwachten. Mensen nemen het zekere voor het onzekere en doen nusinersen erbij. Het is heel realistisch en daarom ook om dat in te brengen in het model. Hij deelt dat er zeer optimistische aannames worden gedaan over de lange termijn. Hij is geen deskundige op het terrein van de gentherapie. Hij hoopt dat dat dit er inderdaad uit komt. Het is heel aannemelijk, maar waarom dan toch ook die andere behandeling ook doen? Hij vindt het goed te horen dat in Utrecht ook wordt gesproken met de ouders over de optie om niet te behandelen. Zelf was hij in verwarring over de conclusie dat dit Stand van de Wetenschap en Praktijk is, maar dat de evidence volgens GRADE zeer laag is. Daar worstelen we mee. Er is geen discussie dat het middel iets doet, maar er is hele grote onzekerheid. Als die er niet was, zou hij wel geïnteresseerd zijn in het middel bij deze prijs. Hij is positief over het voorstel om de onzekerheid terug te brengen naar de fabrikant, maar hij vindt toch dat deze vertaald moet worden in een lagere prijs. Marcel Canoy sluit zich hier voor een groot deel bij aan. Hij gaat even terug naar de principes van de commissie. Onafhankelijke wetenschappers komen tot een oordeel en daar gaat de commissie van uit. Het is niet de eerste keer dat de fabrikant rooskleurige plaatjes voorspiegelt en daarbij een hoge prijs vraagt. Dat vindt hij een trieste situatie. Er is een fantastische innovatieve therapie voor een hele nare ziekte bij een kwetsbare doelgroep en de fabrikant denkt daar dan 2 miljoen voor te kunnen vragen. De fabrikant zou ook zijn maatschappelijke verantwoordelijkheid kunnen nemen. Er is sprake van een sociaal contract tussen de samenleving en de fabrikant. Wij geven een deel van onze vrijheid op en verwachten dat de fabrikant daar iets moois mee doet. Als wij deze prijs betalen is dat fantastisch voor SMA patiënten, maar wordt een veelvoud aan andere patiënten gekort op hun zorg, en dus gaan zij in gezondheid achteruit. Dat verwacht hij niet van een fabrikant die een ethische code heeft ondertekend. De voorzitter merkt op dat Marcel Canoy wijst op het effect van verdringing. Hij vraagt hem vervolgens of de fabrikant niet impliciet blijkt geeft van maatschappelijke verantwoordelijkheid door het aanbieden van een pay for performance afspraak. Marcel Canoy vindt dit aanbod heel mooi, maar de vraag is waar we van uit gaan. De onzekerheid is maar één factor. Hij begrijpt dat Jan van

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie

**Datum**  
3 mei 2021

**Onze referentie**  
2021017269

Busschbach 2 miljoen euro zou willen betalen bij minder onzekerheid. Voor hem geldt dit niet omdat de fabrikant het volledige consumenten surplus opsoupeert. Dat vindt hij niet rechtvaardig. Het is mooi als de kosteneffectiviteit van dit product beter wordt, maar de fabrikant blijft de maximum prijs vragen. De voorzitter vraagt of dat betekent dat de prijs van het product blijft staan in de discussie en dat dit dus een korting van 91% betekent. Marcel Canoy zegt dat hij daar gewetensnood over heeft. Hij ziet een gevaar voor de consistentie. In eerdere situaties wanneer er een dermate groot gat was tussen wat de commissie als redelijk zag en wat de fabrikant vroeg, leverde dat een negatief advies op. Dan ging het wel vaak over een medicijn voor kanker waar ook alternatieven voor waren. Dus met een negatief advies werden patiënten niet ernstig gedupeerd. Hier hebben we te maken met een kwetsbare doelgroep van baby's die ernstig achteruit gaan als zij het middel niet krijgen. Dat is schrijnend. Hij vraagt zich daarom af hoe de fabrikant kan zeggen dat dit een maatschappelijk aanvaardbare prijs zou zijn. Het enige belang voor de fabrikant is dat van de aandeelhouders. Het is een verrot systeem. Hij begrijpt dat fabrikanten in de verleiding komen, maar het systeem deugt niet. Hij wil deze patiënten niet in de steek laten, maar hij wil ook niet meewerken aan deze perverse prikkels.

De voorzitter bevestigt dat het systeem onder druk komt te staan en de commissie buigt zich dan ook over consequenties. Maar zover zijn we nu nog niet en de vraag is wat dit betekent voor het advies over Zolgensma. Carla Hollak is het ermee eens dat we vast zitten in een bepaald systeem. Daar moeten we mee dealen. Zij wil wel benadrukken dat dit een belangrijke innovatie is. Zij ziet graag dat deze behandeling beschikbaar komt in Nederland binnen niet al te lange termijn. Uiteraard heeft zij bedenkingen zoals twijfel over lange termijn. Zij heeft wel het gevoel dat het meer effectief is dan nusinersen en dat de kans dat dit alsnog nodig is misschien klein is. Gezien de aard van de ziekte is presymptomatisch starten met de behandeling logisch: wanneer er eenmaal schade is, is die moeilijk terug te draaien. Zij wil het dus graag toelaten, maar een pay for performance afspraak is niet genoeg, maar wel een uitgangspunt. Welke prijsdaling redelijk is, weet ze niet. Maar 90% doet volgens haar onvoldoende recht aan het innovatieve karakter. Zij wil aan de pay for performance afspraak koppelen dat data van alle patiënten beschikbaar komen voor een onafhankelijke analyse. Dat is nodig voor het ontwikkelen van start- en stopcriteria. Er moeten onafhankelijke registers komen voor nusinersen, Zolgensma en het middel van de derde fabrikant. Zij heeft een groot vertrouwen in het expertisecentrum dat zij onafhankelijk opereren bij het ontwikkelen van een behandelalgoritme. De voorzitter concludeert dat een forse prijsreductie nodig is naast een pay for performance afspraak. Cor Oosterwijk zegt dat de 91% die het Zorginstituut heeft berekend uitgaat van de referentiewaarde. De commissie hamert er op dat 80.000 euro de referentiewaarde is, maar meestal niet in absolute zin. We kijken ook naar de budgetimpact. Als de fabrikant al voldoende winst maakt, kan het wel een tandje minder. We kunnen ook boven de referentiewaarde gaan vanwege het innovatieve karakter, maar die innovatie is niet door Novartis tot stand gebracht. Die heeft het bedrijf dat het product heeft ontwikkeld voor een schrikbarend hoog bedrag opgekocht. Als we deze prijs accepteren belonen we niet de innovatie maar het gedrag van de fabrikant. Dat is een argument om er niet boven te gaan zitten. Aan de andere kant wil je het mogelijk grote effect als straks SMA screening in de hielprik zit, toch belonen. Hij vindt in dit geval toch dat de referentiewaarde eerder aan de lage kant dan aan de hoge kant is. Marcel Verweij sluit zich aan bij de mening dat er sprake is van een bijzondere innovatie en dat deze toegankelijk moet worden. Wel is er een

330 extreem hoge prijs. Hij wil dat naar iedere burger kunnen rechtvaardigen die aan  
de kosten bijdraagt. Dit is een solidair systeem. Dat houden we in stand door  
grenzen te stellen. Maar zelfs wanneer deze behandeling meer kosteneffectief zou  
zijn, kan hij het uitgeven van twee miljoen euro aan één behandeling niet  
uitleggen aan ouders die bijvoorbeeld wachten op een GGZ-behandeling voor hun  
335 kind. Zou het perfect gesteld zijn met de gezondheidszorg in Nederland, dan is dit  
makkelijker te rechtvaardigen, maar dat is niet het geval. Carina Hilders vindt de  
innovatie van belang. Een pay for performance afspraak vindt zij ook  
aangewezen, plus het ombuigen van de prijs door een forse prijsreductie. Marcel  
Canoy reageert op hetgeen Cor Oosterwijk heeft ingebracht. Hij is het voor de  
340 helft eens. Er is namelijk iets voor te zeggen om hoger te gaan zitten dan de  
referentiewaarde vanwege de hoge effectiviteit en het innovatieve karakter,  
namelijk de niet symptomatische behandeling. Hij is het er niet mee eens dat het  
er toe doet of Novartis dit zelf bedacht of gekocht heeft. Je kan ook zeggen dat  
Novartis heel slim is geweest en het zo breed op de markt heeft kunnen zetten.  
345 Het maakt hem niet uit hoe het op de markt komt, zelf bedacht of gekocht. Hij  
maakt de vergelijking met I-phone onderdelen. Cor Oosterwijk is het er wel mee  
eens dat dat door het opkopen door Big pharma wereldwijd meer  
weesgeneesmiddelen beschikbaar zijn gekomen. In de overname zit echter wel de  
kans dat landen hoge prijzen moeten gaan betalen.

350 De voorzitter komt tot een conclusie. Hij gaat niet alles wat is gezegd herhalen.  
Het voorstel is "ja, mits" te adviseren. Ja om de innovatie te benadrukken, maar  
mits in ieder geval aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. Dat zijn:

- Het ter beschikking komen van data;
- een pay for performance afspraak ,wat bij gentherapie onvermijdelijk is;
- 355 • een forse prijsreductie. Dat is nog niet strak. Diverse leden vinden 91% een  
te forse reductie. Het stellen van een cost based prijs, daar zijn we nu niet.  
Maar de reductie moet wel fors zijn. Er mag een zekere beloning zijn voor  
innovatie, maar met een bovengrens.

360 Jos Schols vindt dit ook een innovatie, maar vindt ook dat de fabrikant zijn  
maatschappelijke verantwoordelijkheid moet nemen. Hij heeft het gevoel van een  
omgekeerde toeslagenaffaire en spreekt daar zijn afkeuring over uit. Er moet in  
ieder geval veel van de prijs af.

365 Marcel Canoy zegt dat de commissie in voorgaande situaties wanneer fabrikanten  
dermate extreem afwijken van de normen niet tot een " ja, mits" uitspraak kwam.  
Hij begrijpt het dilemma, maar de commissie zou dit dan wel moeten  
onderbouwen. Marcel Verweij voelt best voor de positieve formulering. Het is dan  
een "ja, mits" richting de patiënt, met in de "mits" een stevig oordeel over wat de  
fabrikant durft te vragen. De voorzitter verontschuldigt zich dat het kennelijk wat  
370 langer de tijd kost om tot een conclusie te komen. Hij constateert dat iedereen  
het eens is over een pay for performance afspraak. Jan van Busschbach zegt dat  
daarboven een prijsreductie moet komen vanwege:

- de onzekerheid;
- rechtvaardigheid: hij hoort leden zeggen dat ze het niet uit kunnen  
375 leggen, dat ze hun afkeuring uitspreken, dat alle benefits naar de  
fabrikant gaan;
- wat het maken van het middel heeft gekost: de commissie is met het  
uitwerken van dit argument nog bezig. Het zou de prijs in ieder geval  
drukken.

380



385 Cor Oosterwijk zegt ter verduidelijking dat "ja, mits" of "nee, tenzij" voor de snelheid waarmee patiënten toegang kunnen krijgen tot de behandeling niet uitmaakt. VWS is bij het maken van prijsafspraken gebonden aan geheimhouding. Hij zou wel graag geïnformeerd worden over de inhoud van de pay for performance in verband met toekomstige beoordelingen van getherapie. De voorzitter zegt dat een "nee, tenzij" consistent zou zijn. Wanneer gekozen wordt voor "ja, mits" vereist dat om de eigen beoordelingssystematiek tegen het licht te houden. Hij vraagt nog nadere duiding voor de prijsdaling die nodig zou zijn. Volgens het Zorginstituut is het 91%, maar de commissie ziet argumenten voor 390 een lager percentage. Hij verwijst naar een artikel uit "Value of health" dat met de stukken is meegestuurd. Hier komt men tot een percentage van 68%. Cor Oosterwijk suggereert om geen absoluut percentage, maar om een marge aan te geven. Carla Hollak kan zich daarin vinden. Het Zorginstituut heeft er rekening mee gehouden dat alsnog nusinersen wordt ingezet wanneer patiënten niet 395 verbeteren. Moet de commissie daar aan vasthouden? Dat is niet in het rapport op dezelfde manier gewogen, maar dat doet wel recht aan de discussie. In een pay for performance moet op zijn minst worden geëxploreerd om een onafhankelijk algoritme op te zetten. Daarvoor moeten data worden vrij gegeven.

400 De voorzitter stelt voor de discussie af te sluiten. Het advies is voor 99% rond. Naast de berekeningen van het Zorginstituut zijn er ook andere berekeningen mogelijk. Daar houden we het bij. Jan van Busschbach vraagt om eventueel toch een range aan te geven, 40-70% bijvoorbeeld. Hij zou niet tevreden zijn met een reductie van 10%. De commissie 405 moet wel transparant zijn welke korting zij wil. De voorzitter stelt voor: minimaal 40%, maar liever 60-70%. Cor Oosterwijk zegt dat er geen publicaties zijn die lager uitkomen dan 50%. Marcel Verweij zegt dat bij een prijsdaling van 50% zijn argument nog steeds overeind staat en dat dan nog stevig geduwd mag worden. De voorzitter komt tot een marge van 50% of meer, onder verwijzing naar de 410 onzekerheid en de literatuur hierover. Het secretariaat gaat het advies formuleren, waarna de leden het advies nog een keer terug zien. Hij sluit hiermee de discussie.

## **5 Signalement Wlz: Van meerzorg naar passende zorg**

415 De voorzitter zegt dat dit signalement zich richt op de grens van ons systeem. Hij verontschuldigt zich naar de medewerker dat voor het vorige agendapunt wat meer tijd nodig was. De medewerker antwoordt dat hij de commissie niet benijdt en zegt dat wat nu voorligt in feite een agenderingsvoorstel. De voorzitter begrijpt uit het stuk dat het systeem niet toereikend is. Daarom zijn er regelingen als 420 "meerzorg" en "extra kosten thuis" ontstaan. Jos Schols, die nauw betrokken is bij dit onderwerp, zegt dat iedereen er verschillend mee om gaat. De medewerker licht verder toe dat het hele systeem veranderen niet aan de orde is. Het gaat erom te zorgen dat de regelingen eenduidiger, uniformer, eenvoudiger, minder bureaucratisch en begrijpelijker voor patiënten en professionals worden. Marcel 425 Verweij vindt het een mooi stuk en hij vindt het terecht om dit punt aan te kaarten. Hij waarschuwt ervoor dat er ook ethische aspecten zitten aan elke keuze die gemaakt moet worden. Als je dat delegeert moet je zorgen voor moreel beraad in de praktijk en voor een uniform kader. Ethische aspecten moeten geëxpliciteerd worden. Jos Schols is het daarmee eens en zegt dat dit 430 meegenomen kan worden in het signalement. Marcel Canoy zegt dat het goed is om vast te stellen dat dit niet een incident is. Het is een fenomeen dat we vaker zien in de sociale zekerheid en in de zorg dat er regelingen worden bedacht en

opgetuigd met goede bedoelingen, maar dat ze vervolgens onuitvoerbaar zijn en de menselijke maat ontbreekt omdat we bang zijn voor misbruik. Dat punt zou hij  
435 ook willen maken. Er is een paradigma verandering voor nodig om te verhinderen dat we in dezelfde valkuil stappen. Dat is een maatschappelijk en politiek probleem. Hans Gelderblom is het daarmee eens. Het gaat om de houdbaarheid van het systeem. Wat is bijvoorbeeld de QALY van thuis blijven wonen? Hoogopgeleiden hebben meer toegang tot zorg. De aanvragen zijn ingewikkeld en  
440 er is sprake van een glijdende schaal. Hij maakt zich zorgen over het draagvlak om dit allemaal in stand te houden. De voorzitter is het ermee eens dat er veel meer nodig is. Jos Schols zegt dat voorlopig deze keuze is gemaakt maar het is niet verkeerd om het signaal af te geven. De voorzitter vraagt of je iets kunt repareren wanneer het fundament niet klopt. Carla Hollak vraagt naar de brief van de GGZ die is meegestuurd waarin staat dat de zorgprofielen in de ZZP zijn  
445 achterhaald. Nu zijn er kwaliteitstandaarden. Hoe verhoudt zich dat tot elkaar? De medewerker antwoordt dat het een gaat over de aanspraak en het andere over de bekostiging. Er is kritiek dat de omschrijving van de zorg die in ZZP zit is verouderd en dat daardoor een deel van de problemen wordt veroorzaakt. Het  
450 probleem is echter dat een deel van de zorgvraag van mensen zo bijzonder en complex is dat ze juist buiten de ZZP vallen en dat wordt ook benadrukt. De ZZP's moeten inderdaad herzien worden, want dat lost wellicht 70% van de problemen op. Maar het kader is juist nodig voor die bijzondere situaties. Carla Hollak had het gevoel dat het Zorginstituut een nieuw instrument gaat introduceren. De  
455 medewerker antwoordt dat die instrumenten er al zijn, maar dat ze procedureel zijn en niet inhoudelijk en daar heeft men behoefte aan. Wat vinden we als samenleving nou acceptabele kosten om iemand thuis te laten blijven en wat als iemand in een instelling verblijft? Jan van Busschbach heeft waardering voor het stuk. Dit is zo complex. Hij zou zich kunnen voorstellen om alles opnieuw te  
460 bedenken, maar waarschijnlijk zijn er dan weer nieuwe problemen. Zou het mogelijk zijn om beiden te doen? En ook een paragraaf te wijden aan hoe het geheel anders zou kunnen? De voorzitter komt tot een advies. Hij concludeert dat de leden de voorstellen begrijpen en ondersteunen. Maar zij wil ook de relatie met een fundamentele discussie leggen. En de commissie vindt dat er niet te lang  
465 moet worden gewacht met fundamentele doordenking. Cor Oosterwijk mist in het voorstel de rol van expertisecentra. Een substantieel deel van de patiënten met zeldzame aandoeningen zit ook in de Wlz. Ook de kennis van expertisecentra kan benut worden. De voorzitter zegt dat de conclusie die hij eerder formuleerde, wordt gedeeld. Hij hoopt het onderwerp snel terug te zien met een vervolg op  
470 deze discussie. Hij dankt de medewerker voor het verrichte werk.

## **6 Rondvraag en sluiting**

Er zijn geen vragen voor de rondvraag. De voorzitter zegt dat het tien over één is. De vergadering is dus iets uitgelopen. Het was een lange discussie maar die was  
475 onvermijdelijk. Hij dankt iedereen voor de inbreng en aanwezigheid en sluit de vergadering.

Zorginstituut Nederland

## Onasemnogene abeparovoc (Zolgensma®)

Behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA)

Sluisgeneesmiddel  
Beneluxa beoordeling

| Van goede zorg verzekerd |

### Officiële geregistreerde indicatie

Zolgensma® is geïndiceerd voor de behandeling van:

- patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) met een bi-allelische mutatie in het SMN1-gen en een klinische diagnose van SMA-type 1 of
- patiënten met 5q SMA met een bi-allelische mutatie in het SMN1-gen en maximaal 3 kopieën van het SMN2-gen.

**Aangevraagde vergoeding is smaller:**

1. Alle symptotische SMA type 1 patiënten
2. Presymptomatische SMA patiënten met maximaal 3 kopieën van het SMN2 gene.

### Onasemnogene abeparovoc (Zolgensma®)

Zolgensma®:

- Genetische oorzaak van SMA
- Nieuwe werkende kopie SMN1 gen
- Eenmalige intraveneuze injectie
- PRIME-designation en weesgeneesmiddelenstatus

Huidige behandeling: Nusinersen (Spinraza®)

- Verbeterd aanmaak SMN eiwit
- Wijziging splicing SMN2-transcript
- Elke 4 maanden intrathecale injectie via een lumbaalpunctie (ruggenprik)
- PRIME-designation en weesgeneesmiddelenstatus

GENE THERAPY FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA)

Source: Doolin P. News Feature. Gene therapy success point to better therapies. Proceedings of the National Academy of Sciences Nov 2019, 116 (48): 23866-23870; DOI:10.1073/pnas.1918056116

Per Jaar worden in Nederland 15-20 kindjes geboren met SMA, ongeveer de helft ontwikkelt type 1

### Symptomatische patiënten

Type	Leeftijd bij aanvang symptomen	Maximale motorische functie	Levensverwachting	Aantal SMN2 kopieën	
0	Fataal	Geen	Dagen - weken	1	
1	<i>catastrofaal / zeer ernstig</i>	< 6 maanden	Zal nooit kunnen zitten	< 2 jaar	1, 2, 3
2	<i>zeer ernstig - ernstig</i>	6 - 18 maanden	Zal nooit kunnen lopen	20-40 jaar	2, 3, 4,
3	<i>ernstig</i>	1.5 - 10 jaar	Kan lopen, maar gaat achteruit in capaciteit	Normaal	3, 4, 5
4	<i>mild</i>	> 35 jaar	Langzame achteruitgang in capaciteit	Normaal	4, 5

### Presymptomatische patiënten

- Presymptomatische patiënten kunnen worden gevonden via oudere broertjes/zusjes of via hielprikscreening
- Hielprikscreening start naar verwachting in NL in oktober 2022
- Het aantal SMN2 kopieën is de belangrijkste bepalende factor voor de ernst van SMA, maar niet de enige.

### Studies

Zolgensma®: 4 enkel-armige studies

Symptomatische patiënten:

- **START** (n=12)
- **SPRINT-US** (n=22)
- **SPRINT-EU** (n=33) *lopend*

Presymptomatic patiënten:

- **STRIVE** *lopend* (2x SMN2 n=14 ; 3x SMN2 n=15)

Long term follow-up:

- LT-001 (START patiënten)
- LT-002 (STRIVE en SPRINT patiënten)

Relevante nusinersen trials:

Symptomatische patiënten:

- **ENDEAR/SHINE** (RCT) (n=80)

Presymptomatic patiënten:

- **NURTURE** (single-arm) (2x SMN2 n=15 ; 3x SMN2 n=10)

Historische controle (best ondersteunende zorg)

Symptomatische patiënten

- PNCr (n=23)
- NeuroNext (n=16)

Geen presymptomatische historische controle

### Gunstige effecten in symptomatische patiënten

Vergelijking met nusinersen is lastig doordat de patiëntenpopulaties moeilijk te vergelijken zijn.

Zolgensma heeft, net als nusinersen ten opzichte van de best ondersteunende zorg:

- Klinisch relevant effect op overleving
- Klinisch relevant effect op overleving zonder dat permanente ventilatie nodig is
- Klinisch relevant effect op de motorische functie (gemeten met CHOP-INTEND en motor functie testen)

## Gunstige effecten in presymptomatische patiënten

Vergelijking met nusinersen is niet te maken omdat de Zolgensma® studies nog te immatuur zijn.

Mediane follow-up van laatste resultaten: 15 maanden

Alle patiënten die presymptomatisch werden behandeld met Zolgensma® waren bij de laatste publicatie van resultaten nog in leven zonder permanente beademing. Een groot deel van de patiënten behaalt motorische functies (zoals zelfstandig zitten en lopen) die patiënten uit de historische controle studies nooit behaalden. Er zijn echter ook patiënten die dit (nog) niet behaald hebben.

EU consensus document: zo vroeg mogelijk; liefst presymptomatische behandeling

7

## Ongunstige effecten

	Zolgensma®	Nusinersen
meest frequent (≥5%)	Verhoogde transaminases, trombocytopenie, overgeven, verhoging, verhoogde aspartaat aminotransferase, verhoogde alanine aminotransferase, verhoogd troponin-I.	Hoofdpijn, overgeven, rugpijn
Ernstig	Longontsteking, hydrocefalie (vorming waterhoofd), verhoogde transaminases.	

- EMA concludeert: tenminste vergelijkbaar
- Kinderen >13,5 kg: nog geen ervaring met de dosis die dan nodig is
- Lange termijn: nog niet bekend
  - Vooral veiligheid van genexpressie
  - Gebruik van AAV vector

8

## Gebruik van nusinersen na Zolgensma®

- In de praktijk: nusinersen ingezet na behandeling met Zolgensma®
- Het kan niet worden uitgesloten dat hier ook in de Nederlandse klinische praktijk naar gevraagd zal worden
  - Geen gepubliceerd bewijs dat combinatie superieur is
    - Er loopt wel een studie
  - Toepassing zou in studieverband moeten gebeuren

9

## Ziekteelast

De ziekteelast is berekend met de proportional shortfall en de fair innings methode

Ziekteelast: 0,94

Bij ziekteelast >0,7: referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant

Schatting ziekteelast SMA type 1	
Resterende QALYs voor patiënten met SMA type 1 zonder nieuwe behandeling (maar met standaardbehandeling nusinersen)	4,44
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	69,52
Absoluut QALY verlies (fair innings)	65,08
Proportional shortfall	0,94

10

## Budgetimpact & kosteneffectiviteit

- Budgetimpact: €11.000.000 in het 3<sup>e</sup> jaar
  - Hier is geen rekening gehouden met korting voor nusinersen
- Model van de fabrikant:
  - Optimistische aannames mbt lange termijn effectiviteit
  - Geen gebruik van nusinersen na toepassing Zolgensma®
- Alternatieve berekeningen door Review Group:
  - Gebruik van nusinersen na toepassing Zolgensma®
  - Betere schatting van de kosten van SMA behandeling
- Zolgensma® kost €1.945.000 per patiënt.
- De totale levenslange kosten vanuit maatschappelijke perspectief bedragen:
  - €2.811.870 alleen behandeling nusinersen
  - €4.129.150 Zolgensma® behandeling

11

## Kosteneffectiviteit

- Op basis van het model van de fabrikant is Zolgensma® *dominant* tov nusinersen
  - Betere effectiviteit en lagere kosten
- Op basis van het model van de Review Group is Zolgensma® *NIET kosteneffectief*
  - ICER: €263.389 per QALY versus nusinersen
  - Bij 85% korting op nusinersen (zoals geadviseerd door ZIN in 2018) zou 91% korting op Zolgensma® van toepassing zijn om kosteneffectief te zijn

	Prijsreductie	ICER
Zolgensma® vs nusinersen	0%	€263.389 per QALY
Nusinersen	85% (zoals geadviseerd door ZIN in 2018)	< €80.000 per QALY
Zolgensma®	91%	

12



### Onzekerheden in de beoordeling

- Geen directe vergelijking tussen Zolgensma® en nusinersen
  - ook een indirecte vergelijking is zeer moeilijk te maken.
- Lange termijn follow-up niet bekend
  - Onzekerheid rondom het aanhouden van het effect
  - Lange termijn ongunstige effecten onbekend
- Onzekerheid over toepassing nusinersen (en andere toekomstige middelen) na toediening Zolgensma®
- Bepalen van kwaliteit van leven is lastig bij deze jonge kindjes

13



### Conclusie beoordeling Zolgensma®

- Zolgensma® voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk ten opzichte van de best ondersteunende zorg.
  - In symptotatische patiënten lijkt Zolgensma® ten minste een vergelijkbaar effect te hebben als nusinersen op de cruciale uitkomstmaten.
  - In presymptomatische patiënten is de stand van wetenschap en praktijk nog niet vast te stellen op basis van de studie resultaten, maar wel op basis van:
    - Het werkingsmechanisme van Zolgensma®;
    - Het Europese consensus document waarin presymptomatische behandeling sterk wordt aanbevolen;
    - Het feit dat een groot deel van de patiënten met 3 kopieën van het SMN2 gen een (zeer) ernstige vorm van SMA zal ontwikkelen

14



### Pay for performance

Mogelijk advies: pay for performance afspraken

Relevante uitkomstmaten die hierbij een rol zouden kunnen spelen:

- Gebruik van nusinersen (of andere toekomstige middelen)
- Overleving (zonder beademing)
- Behalen van motorische mijlpalen

Weesgeneesmiddelarrangement voor nusinersen zal worden uitgebreid met Zolgensma en toekomstige middelen

Verder uit te werken in overleg

15



### Vragen aan de commissie

1. Heeft u alle argumenten om de pakketcriteria te wegen?
2. Wat is uw weging van deze argumenten?
3. Tot welk advies komt de commissie op basis van deze argumenten?

16

**Inspraaktekst namens de patiëntenorganisatie Spierziekten Nederland  
Betreft: Zinl-APC vergadering 23 april 2021 inzake Onasemnogene abeparvovec  
(Zolgensma®) bij spinale musculaire atrofie (SMA)**

Geachte leden van de Adviescommissie Pakket,

Hartelijk dank dat u Spierziekten Nederland de gelegenheid biedt om in deze vergadering in te spreken. Vandaag is een bijzondere dag: voor spierziekten is Zolgensma namelijk de eerste gentherapie. En binnen nu en 5 jaar komen er meer gentherapieën aan, zoals voor Duchenne, Limb-girdle spierdystrofie en de ziekte van Pompe. Deze mijlpaal markeert het begin van een nieuwe fase voor spierziektepatiënten. Voor onze zeldzame ziekten zijn immers nog maar zeer weinig werkzame medicijnen beschikbaar. Een nieuw medicijn biedt onze mensen een heel ander levensperspectief. Nú in het bijzonder voor de behandeling van Spinale Musculaire Atrofie, ofwel SMA.

De spierziekte SMA is een ernstige, progressieve spierziekte die gepaard gaat met ernstige klachten zoals spierzwakte en problemen met de ademhaling, wat kan leiden tot verlamming of zelfs overlijden. SMA is een ziekte die vrijwel zonder uitzondering op de (vroeg) kinderleeftijd begint. De helft van deze kinderen heeft SMA type 1 en wordt zonder behandeling gemiddeld 6-8 maanden oud. De andere helft van de kinderen heeft een langere levensverwachting, maar krijgt te maken met zeer ernstige beperkingen zoals toenemende spierzwakte, frequent ziekenhuisbezoek, mogelijke operaties aan de wervelkolom en wordt afhankelijk van ademhalingsapparatuur. Een diagnose SMA heeft hiermee natuurlijk impact op het hele gezinsleven. Als geen ander weten de patiënten en ouders van kinderen met SMA die vandaag bij deze bijeenkomst aanwezig zijn *hoe* je leven op zijn kop staat als je (kind) de diagnose SMA krijgt. En hoeveel uitzicht op een beter leven de komst van de gentherapie Zolgensma biedt: het geeft hoop.

Voor de meeste aanwezige patiënten hier komt Zolgensma te laat. Wij spreken vandaag dan ook vooral voor de baby's met SMA die nog geboren gaan worden en die via de hiepruk opgespoord gaan worden. Als Zolgensma haar belofte waarmaakt, zal het voor deze kinderen en hun toekomstige ouders het verschil gaan maken. Het zal u dan ook niet verbazen dat wij uitzien naar een snelle beschikbaarheid en vergoeding van Zolgensma voor alle kinderen voor wie het effectief en veilig kan worden ingezet.

Daarmee kom ik terug bij het advies. Wij delen de algemene conclusies van de rapporten en zijn blij dat de Wetenschappelijke Adviesraad – mede op ons aangeven – tot de conclusie is gekomen dat er op basis van de data geen onderscheid te maken is tussen presymptomatische patiënten met 2 of 3 SMN2-kopieën.

Er zijn twee zaken waar ik bij u extra aandacht voor wil vragen.

Allereerst willen we benadrukken dat een gedegen, gestandaardiseerde follow-up van alle patiënten die behandeld zijn met Zolgensma noodzakelijk is. Meer inzicht in de behandelresultaten op de lange termijn en in de bijwerkingen is nodig zodat ouders en behandelend arts ook in de verdere toekomst de juiste behandelkeuzes voor het kind kunnen maken.

Ons tweede punt van zorg is de aansluiting van deze nieuwe behandeling op de hieprukscreening. SMA zal worden toegevoegd aan deze screening, maar dat zal pas op zijn vroegst eind 2022 ingevoerd zijn. Zodra de ziekte SMA zich openbaart, zijn er meestal al ernstige klachten; baby's hebben daardoor onherstelbare schade opgelopen. Een vroeger behandeling – bij voorkeur voordat er symptomen zijn – is dus ontzettend belangrijk om onnodige schade te beperken. Spierziekten Nederland vindt het absoluut noodzakelijk dat de screening op SMA sneller start. Met een vroegtijdige behandeling in het vooruitzicht is het onverteerbaar dat er baby's geboren worden die onnodige schade oplopen omdat ze te laat een diagnose krijgen. Er is geen tijd te verliezen.

Wij hopen dat de hielprik voor SMA versneld ingevoerd zal worden en we willen u dringend verzoeken dit in uw advies mee te nemen.

Deze oproep geldt nú voor de hieprikscreening op SMA, maar ook voor de toekomst is een betere afstemming tussen nieuwe behandelingen en de hieprikscreening van groot belang. Een laatste punt van zorg. Bij de hieprikscreening worden ook kinderen met 4 of meer SMN2-kopieën gevonden. Zij vallen buiten de indicatiecriteria van de huidige EMA-registratie voor Zolgensma en kunnen dus niet behandeld worden. We vinden het belangrijk dat er ook voor deze groep een oplossing komt.

Geachte leden van de commissie,

Gentherapieën zijn de beloftevolle behandelingen van de toekomst, omdat zij de oorzaak van de ziekte aanpakken in plaats van de symptomen te bestrijden. De studies naar Zolgensma tot op heden laten zien wat de therapie voor symptomatische patiënten betekent. Bij deze patiënten hebben de eerste symptomen zich al geopenbaard en was de eerste onomkeerbare schade al geleden. Het échte effect gaan we straks zien als Zolgensma wordt ingezet bij presymptomatische kinderen die worden gevonden bij de hieprikscreening.

We realiseren ons dat de kosten van deze gentherapie hoog zijn. We roepen daarom alle betrokken partijen op om te komen tot realistische afspraken om deze nieuwe behandeling voor onze kinderen zo snel mogelijk beschikbaar te maken. Een gentherapie biedt de nieuwe generatie spierziektepatiënten een nieuw levensperspectief.

Ik dank u voor uw aandacht.

## Bijlage 4

Goede morgen,

Mijn naam is Karel Fol, ik ben de Country Manager voor Novartis Gene Therapies BeNeLux, en daarmee verantwoordelijk voor het product Zolgensma.

Hartelijk dank voor de mogelijkheid om hier vandaag te kunnen spreken.

Ik begrijp de maatschappelijke discussie die momenteel heerst over Zolgensma en ik ben me dan ook terdege bewust van onze maatschappelijke verantwoordelijkheid om de toegang tot deze gentherapie op een duurzaam betaalbare manier te realiseren.

Hoewel er sinds enkele jaren een behandeling beschikbaar is, blijft er een hoge medische nood om meer te doen tegen de ernstige erfelijke kinderziekte SMA. Het is dan ook belangrijk dat er een extra innovatieve behandeling beschikbaar gemaakt kan worden om de behandelingsmogelijkheden voor dokters en ouders van SMA-patiënten te vergroten

Daarom ook dat wij graag willen samenwerken om SMA-patiënten zo snel mogelijk toegang te bieden tot deze nieuwe behandeling.

Om te beginnen wil ik het graag hebben over het unieke aspect van een eenmalige gentherapie en de verschillen tussen chronische en eenmalige behandelingen.

- Met een eenmalige behandeling is een groot aantal ziekenhuisbezoeken, die momenteel nodig zijn voor de huidige chronische behandeling, niet meer nodig. Dit kan een enorm groot verschil maken voor patiënten en hun families. Maar ook voor de druk op ziekenhuizen die nu, zeker tijdens deze pandemie, is toegenomen.
- Deze éénmalige toediening creëert spanning met het huidige evaluatiesysteem dat is ingericht voor chronische behandelingen. Ons geneesmiddel moet momenteel worden vergeleken met de bestaande chronische behandeling die drie keer per jaar levenslang moet worden toegepast. Daarom moeten vele veronderstellingen of aannames worden genomen. Het is het verschil in die aannames tussen het rapport van ZIN en het door ons ingediende dossier, die zorgen voor een andere perceptie van de waarde en de prijsstelling van Zolgensma.

Dit brengt mij bij mijn tweede punt: de onzekerheid vermeld in het ZIN-rapport.

- Zolgensma is een nieuwe behandeling waarbij de evaluatie is gebaseerd op relatief beperkte klinische data.. We hebben momenteel 6 jaar follow-up en voor een behandeling dat verwacht wordt levenslang werkzaam te zijn, brengt dat inderdaad onzekerheid mee. Een gentherapie wordt echter ontworpen om de oorzaak van een ziekte aan te pakken en dus levenslang werkzaam te zijn.
- Maar ondertussen zijn er wereldwijd meer dan 1000 patiënten behandeld met Zolgensma. Dagelijks krijgen we nieuwe inzichten die aantonen dat deze eenmalige behandeling precies doet wat we ervan verwachten, namelijk het stoppen van de verdere ontwikkeling van de ziekte SMA.
- In het adviesrapport wordt gesproken over een aanvullende behandeling na onze gentherapie. Er wordt verwezen naar 4 van de 10 patiënten die een bijkomende behandeling nodig zouden hebben. Maar dit gaat over de follow-up van de 1<sup>ste</sup> START studie waar 4 van de (in totaal) 10 patiënten in de studie, op vraag van de ouders en niet uit medische noodzaak, na de studie een 2<sup>de</sup> behandeling kregen. Op dit moment, zowel in follow-up studies als in de klinische praktijk, zijn bij patiënten die behandeld zijn met Zolgensma, geen klinische aanwijzingen over een verminderde werkzaamheid, en dus geen nood voor een bijkomende behandeling. Een groep van internationale medische SMA-experts heeft in een 'consensus statement' ook aangegeven dat er geen bewijs is dat de combinatie van twee behandelingen (zoals gentherapie en chronische behandeling) superieur is t.o.v. 1 enkele behandeling. De consensus hierover was 100%.



Tenslotte: Om duurzame toegang te realiseren voor deze nieuwe gentherapie willen wij graag met de overheid overleggen door naar diverse vergoedingsoplossingen te kijken.

- Sinds Zolgensma goedgekeurd is door EMA is er al veel vraag geweest naar ons product, ondanks dat er al een goedgekeurd product voor SMA beschikbaar is. Binnen een jaar na deze Europese goedkeuring is er al toegang tot Zolgensma in 9 Europese landen die samen meer dan 25% van de Europese bevolking vertegenwoordigen.
- Om aan die medische nood te kunnen beantwoorden, hebben wij onlangs samen met het UMC Utrecht een Early Access Programma kunnen opstarten.

Als laatste punt wil ik meegeven dat

- We open staan om samen met de overheid naar de mogelijkheden te kijken om op een gepaste manier met die onzekerheden om te gaan, door bv de kosten over een aantal jaren te splitsen en/of afspraken te maken over een Pay-for-Performance systeem. Op deze manier zal er alleen betaald worden voor de werkelijke resultaten van de behandeling bij de patiënt. Wij hopen dit op korte termijn ook voor Nederland te realiseren via de BeNeLuxAI-procedure.

Het belangrijkste is dat patiënten zo snel mogelijk toegang krijgen tot deze behandeling.

Dank voor uw aandacht, en nu beantwoord ik graag nog eventuele vragen.