



WAR CG notulen atidarsagene autotemcel (Libmeldy®)

Volgnummer: 2022040682

atidarsagene autotemcel (Libmeldy®), eerste bespreking

14 februari 2022

FT-rapport

ZIN leidt dit onderwerp in. Het betreft een gentherapie voor patiënten met metachromatische leukodystrofie (MLD). Er zijn twee patiëntengroepen: *late infantile* en *early juvenile*. Het is een sluisgeneesmiddel. Het rapport is samen met België en Ierland opgesteld in het kader van het Beneluxa Initiative. Er zijn nog geen vijftig patiënten met het middel behandeld. Soms zijn stamceltransplantaties mogelijk bij deze patiënten. Er zijn grote onzekerheden omtrent de vergelijkingen. Data over natuurlijk beloop ontbreken. Er zijn geen goede vergelijkingen met patiënten die stamceltherapie hebben ondergaan. Bij MLD-patiënten wordt alleen maar achteruitgang geconstateerd. Er kan niets gezegd worden over de toegevoegde waarde van het middel. Er zijn alleen schattingen te maken. In Nederland, België en Ierland voldoet het middel niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de *early juvenile* vorm. Er is verder onderzoek nodig om vast te stellen of deze gentherapie een voordeel biedt.

Vraag aan de WAR: kunt u zich vinden in het rapport? Is een uitwerking in GRADE gewenst? Kunt u zich vinden in de beoordeling van het rapport?

WAR-leden:

- Het is moeilijk om eenduidig tot een conclusie over de therapeutische waarde te komen bij dit dossier. Het is duidelijk dat prognose van de aandoening heel slecht is en gezien de etiologie vanuit een enkel gendefect, een herstel hiervan via gentherapie een behandelmogelijkheid lijkt. Hoe eerder de eerste symptomen optreden, hoe groter het defect. Ook uit de data blijkt dat hoe eerder wordt ingezet hoe minder irreversibele schade en hoe 'normaler' de verdere ontwikkeling nadien. Met name dat de ontwikkeling in de groep zonder residuale ASA-activiteit (late-infantile) na behandeling bijna "normaal" blijft wijst duidelijk op een effect. Dat er voor deze groep sprake is van meerwaarde lijkt mij evident. Maar nog niet voor de presymptomatische early-juvenile gezien de korte follow-up voor een bruikbare intra-patiënt vergelijking. Deel van deze patiënten zou volgens natuurlijk beloop sowieso binnen 3 jaar nog geen symptomen kunnen hebben. Zou het een voorstel kunnen zijn om aan de fabrikant te vragen om over 3 jaar een data update met nieuwe follow-up data te geven?
- Enkel bij een aangedane eerste geborene zal het volgende kind via genetische screening vroeg ontdekt kunnen worden.
- Voor de oudere vroeg-symptomatische patiënten is de conclusie dat meerwaarde voor deze gedefinieerde groep nog geen stand van wetenschap en praktijk is. De effecten zijn zichtbaar minder groot (normalisatie lukt niet meer) en via de voorwaarde 'nog geen cognitieve verlies' is de waarde slechts gebaseerd op ervaringen bij 3 patiënten (immers 4 van de 7 patiënten vallende in de vroeg-symptomatische groep hadden wel al een achtergebleven IQ). Dit maakt de statistische

zeggingskracht onzeker. Hiernaast is voor de groep die op latere leeftijd wordt gediagnosticeerd een HSCT een serieuze behandelmogelijkheid. In het rapport wordt deze optie ook toegelicht als zijnde van waarde en door relatief gunstigere prognose is er ook nog meer tijd voor de zoektocht naar een geschikte donor. Dit alles overwegende denkt de WAR dat voor deze groep patiënten dus de vergelijking met HSCT uitkomsten eerst handen en voeten moet krijgen alvorens over eventuele meerwaarde te kunnen gaan spreken.

- Grofweg zal voor alle uitkomsten minimaal 2x afgewaardeerd worden (on nauwkeurigheid vanuit erg kleine sample sizes en indirectheid vanwege geen evidente controlegroep (HSCT mist bijvoorbeeld). Er zal niet meer dan een "mogelijke" meerwaarde kunnen worden geconcludeerd.
- De WAR is het eens met meerwaarde voor de presymptomatische groep (via screening opgespoord). Daarnaast is meer data nodig voor vroeg-symptomatische groep. In ieder geval over de vergelijking met HSCT. Tabel op pagina 8 vat de complexiteit goed samen.

BIA

ZIN leidt de BIA in. De BIA maakt deel uit van het *Pharmco-Economic Report* zoals opgesteld door NCPE, het betreft hoofdstuk 4. De gentherapie kost circa 2,9 miljoen euro per patiënt. In Nederland komen een à twee nieuwe patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling. Er is een MLDi-register in Nederland. De budgetimpact zal in het 3^e jaar circa 5,7 miljoen euro bedragen.

Vraag aan de WAR: kunt u zich vinden in de aanpak van de BIA? Dat is het geval. Een vraag van de WAR is wel nog wat de aantallen zouden zijn als er prenatale screening komt? Is dat nog iets om te onderzoeken? ZIN geeft aan dat er momenteel nog veel discussie is over opname van MLD in de screening, dus het is niet te verwachten dat dit binnen nu en 3 jaar gaat gebeuren. Er zal echter tekstueel wat over toegevoegd worden in de BIA.

FE-rapport

Ierland heeft bij dit rapport de *lead* gehad binnen het Beneluxa Initiative. De registratiehouder heeft Libmeldy vergeleken met de beste ondersteunende zorg in alle drie de subgroepen. De *early juvenile* patiënten in Nederland zijn ook vergeleken met patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Volgens de registratiehouder varieert het qua kosten van 71.000-170.000 euro per QALY. Alle in het model gemaakte keuzes en aannames zijn te optimistisch. De aanname is dat alle patiënten die behandeld worden met Libmeldy levenslang genezen zijn. Er lijkt in de KEA geen gebruik te zijn gemaakt van de meest recente gegevens, die wel gebruikt zijn in het FT rapport. Ook zijn er beperkingen in de classificatie van responders. Ierland heeft een alternatieve *base case*-analyse uitgevoerd. Daarin gaan ze er vanuit dat na tien jaar behandeling met Libmeldy er toch sprake zal zijn van een vermindering van motorisch functioneren. Deze alternatieve base case

analyse resulteert in ICERs tussen de €400.000 en €519.000 per QALY.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022040682

WAR-leden:

- De WAR kan zich vinden in de kritiekpunten op de KEA zoals genoemd in het FE-rapport. Ook kunnen ze zich vinden in de vragen die daarin zijn opgesteld voor de registratiehouder. De WAR is het eens met de conclusie dat er nu geen uitspraak gedaan kan worden over de kosteneffectiviteit van Libmeldy. De WAR geeft aan dat alle opmerkingen die ze hierna nog hebben enkel aanvullend zijn op het huidige rapport.
- De aannames over (geen) achteruitgang van 'full responders' én 'stable partial responders' lijken inderdaad te optimistisch (er zijn voorbeelden in de dataset van full of stable responders die wél nog achteruit gingen en meningen van clinical experts). Vragen die spelen (in overeenstemming met wat er in het FE rapport al genoemd wordt): Is een responder gelijk aan de gemiddelde populatie? Zijn er niet nog altijd health decrements? Slaat de behandeling altijd aan en is er dan nooit meer achteruitgang? Kunnen patiënten toch nog bepaalde uitingen van de ziekte krijgen? En zijn er geen (langdurige) bijwerkingen van AA die nadelige gezondheidsgevolgen hebben?
- De registratiehouder geeft aan dat MLD-related deaths alleen in de GMFC-MLD 6 voorkomen. In het model is de grootste groep de stable partial responders, die tonen geen progressie naar deze slechtste staat en kunnen dus niet overlijden aan MLD. Is het realistisch aan te nemen dat patiënten niet al eerder komen te overlijden aan MLD? Er is wél een correctie voor 'neurological disability'. Dat klinkt tegenstrijdig, dat is toch een gevolg van MLD?
- De utiliteit is problematisch en in sommige scenario's negatief. Pagina 39: de Review Group geeft aan dat ze de utilities te laag vinden; er zou adaptatie plaatsvinden en dus hogere utiliteiten te verwachten. Vinden wij dit in NL ook een argument? Societal values van de gezondheidstoestanden van deze kinderen moeten toch juist voorkomen dat er te hoge utiliteiten door adaptatie gevonden worden? Neemt niet weg dat de utiliteiten wel erg laag zijn in dit model (veel states met worse than death). In zelfde stuk tekst geeft de Review Group aan dat ze patient values willen i.p.v. general public. Dit blijkt een verkeerde formulering te zijn in het rapport, dus deze tekst wordt aangepast.
- BSC costs worden meegenomen in alle behandelarmen. Ook in de samenvatting staat: Pag 5-10: "BSC bestaat uit een breed spectrum van behandelingen voor symptoombestrijding." "Aangenomen wordt dat AA wordt toegevoegd aan BSC." Is het aannemelijk dat nog alle BSC kosten gemaakt worden in de AA groep? Het rijmt niet met de aanname dat een responder zelfde health heeft als de gemiddelde (gezonde) populatie.
- De vraag is of het scenario met stamceltransplantatie klopt: slechts 10% van de patiënten wordt daarin met HSCT behandeld. Graag een scenario toevoegen waarin 100% van de patiënten HSCT krijgt.
- Er zou nog een scenario met non-responders moeten komen als dat klinisch plausibel is.

- De productiviteitskosten zijn lastig te bepalen aangezien het om kleine kinderen gaat. Daarom heeft de registratiehouder voor de *human capital approach* gekozen. De WAR vindt dat ook hier vastgehouden moet worden aan de Nederlandse KE- richtlijn en in de *base case analyse* moet daarom de frictiekosten methode worden toegepast. Gebruik van de human capital kan dan in een scenario worden bekeken.
- Voor de ouders is er volgens de registratiehouder sprake van inkomensverlies in verband met de zorg. Dit moet niet worden meegenomen als inkomensverlies van familie, maar zoals de Nederlandse KE-richtlijn voorschrijft op basis van informele zorgkosten. Dus aantal uren besteedt aan informele zorg vermenigvuldigt met kosten per uur van een informele zorgverlener.
- De selectie van de scenario en sensitiviteitsanalyses zijn discutabel. Allen lijken geen invloed te hebben op de ICER. Zijn de juiste analyses gekozen door de registratiehouder? 20% variatie op een parameter, als de base case waarde niet goed gekozen is, is niet informatief. Mogelijk zitten de juiste waarden niet in die range. Geen rechtvaardiging voor de keuzes (bijv. utiliteiten met 20% gevarieerd). Dit zal als vraag worden voorgelegd aan de registratiehouder.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022040682

atidarsagene autotemcel (Libmeldy®), tweede bespreking

11 juli 2022

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022040682

FT

De beoordelaar licht het dossier toe.

De vraag aan de WAR is: Kunt u zich vinden in het feit dat de conclusie niet veranderd is ten opzichte van de vorige versie?

Reactie van de WAR:

- De beroepsgroep komt met een aanvullend argument en draagt aan dat HSCT een hogere belasting voor de patiënt kent dan genterapie. Wanneer een gelijke waarde op effectiviteit zou zijn aangetoond zou gebruiksgemak en ongunstige effecten tot een conclusie meerwaarde kunnen leiden. Echter moet de gelijke effectiviteit wel eerst aannemelijk gemaakt worden. Hier is nu nog onvoldoende data voor beschikbaar. Voor de symptomatisch vroeg-juvenile patiënten is nu enkel data beschikbaar van 7 patiënten waarvan er 2 zijn overleden binnen 3 jaar na de behandeling. De registratiehouder kan in zijn acces-programma patiënten uit deze groep opnemen en wanneer meer overtuigende data voorhanden is een dossier voor herbeoordeling indienen.
- Beroepsgroep draagt daarnaast het dilemma aan hoe om te gaan met patiënt die presymptomatisch de voorbereiding richting genterapie start maar symptomatisch wordt alvorens de therapie is uitgevoerd. Theoretisch zou dit scenario kunnen bestaan maar het is de vraag hoe groot deze groep zal zijn. Wanneer wel vergoeding zou volgen voor patiënten met vroege klinische manifestaties en vóór het begin van cognitieve achteruitgang zou dit fenomeen alleen maar worden verplaatst: hoe dan om te gaan met iemand waarbij cognitieve achteruitgang optreedt tijdens voorbereiding op genterapie.
- De Commissie is het eens met het behoud van de conclusie zoals deze in de vorige vergadering is besproken.

BIA

Op basis van de reacties van de geconsulteerde partijen is er niets veranderd aan de BIA ten opzichte van de vorige bespreking in de WAR.

FE

De beoordelaar licht het dossier toe.

De vraag aan de WAR luidt: Kunt u zich vinden in het aangepaste FE rapport en de eindconclusie?

Reactie WAR

- Een referent kan zich helemaal vinden in het rapport, in de eindconclusie kunnen de onzekerheidsaspecten nog iets stelliger en concreter naar voren komen.

- In de additionele analyses zoals uitgevoerd door het Beneluxa beoordelingsteam is het overduidelijk dat het middel niet kosteneffectief is.

De voorzitter concludeert dat het rapport vastgesteld kan worden.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2022040682