

# verslag

104  
Adviescommissie Pakket

**Datum**  
19 augustus 2022

**Onze referentie**  
2022034036

---

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	19 augustus 2022, 10.00 uur
Vergaderplaats	Kentaurus/Venus en online
Aanwezig	Romke van der Veen (voorzitter) Jan van Busschbach Marcel Canoy Carla Hollak (tot en met agendapunt 5) Cor Oosterwijk Jos Schols Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris, verslag) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	Hans Gelderblom Carina Hilders

---

## 1 Opening en mededelingen

- De leden Carina Hilders en Hans Gelderblom zijn vandaag niet aanwezig;
- 5 • Carla Hollak zal de vergadering verlaten bij agendapunt 6 vanwege een conflicterend belang;
- Er is een nagekomen reactie van de patiëntenorganisatie aan de leden gestuurd, horend bij agendapunt 6. Deze reactie is ook toegevoegd aan de stukken die op de website zijn gepubliceerd,
- 10 • Er zijn verzoeken om inspraak gedaan door de patiëntenorganisatie en de fabrikant bij agendapunt 4, door de fabrikant bij agendapunt 5 en door de patiëntenorganisatie, beroepsgroep en de fabrikant bij agendapunt 6. Bij agendapunt 4 heeft de beroepsgroep zich bereid verklaard eventuele vragen van de commissie te beantwoorden.
- 15 • Het zal een uitdaging worden om de vergadering binnen de gestelde tijd af te ronden. Na ieder agendapunt zal een korte pauze zijn zodat mensen de zaal kunnen verlaten en anderen binnen kunnen komen.

## 2 Verslag van de vergadering van 8 juli 2022 (103)(ACP 104-2)

20 Er zijn geen opmerkingen bij het verslag. Het verslag wordt vastgesteld.

## 3 Stukken ter kennisgeving (ACP 104-3)

Er zijn geen vragen of opmerkingen.

25 **4 Sluisgeneesmiddel pegcetacoplan (Aspaveli®) (ACP 104-4)**

Een medewerkster leidt het agendapunt kort in aan de hand van een presentatie (bijlage 1). De commissie heeft de volgende vragen gesteld:

- Er is onduidelijkheid of het alternatief waarmee wordt vergeleken niet werkt bij de patiënten die in aanmerking komen voor pegcetacoplan. De  
30 medewerkster antwoordt dat de vergelijkende behandeling wel werkt, maar niet in voldoende mate.
- Hoe wordt verklaard dat de aandoening veel en ernstige klachten geeft, maar toch een relatief lage ziektelast heeft. Het antwoord is dat dit de ziektelast is na behandeling met een C5-remmer zoals eculizumab. Ook al werkt  
35 eculizumab onvoldoende, is er toch een verlichting van de klachten. Een ander lid vult aan dat een deel van de patiënten anemisch blijft ondanks de behandeling met eculizumab. Voor hen is dit een extra goede behandeling. Het middel werkt net op een andere manier (grijpt in op C3 niveau van het complementsysteem) dan eculizumab (C5-niveau). Het lid kan zich  
40 voorstellen dat er op den duur een verschuiving zal plaatsvinden naar de overige PNH-patiënten. Het lid vraagt zich wel af of er stopcriteria zijn opgesteld indien blijkt dat dit middel toch niet de gewenste oplossing is.

45 De voorzitter geeft vervolgens het woord aan de eerste spreker, de heer Koekkoek van de AA&PNH contactgroep. Hij heeft geen conflicterende belangen. De inspraaktekst is bijgevoegd als bijlage 2. Er zijn geen vragen van de commissie aan de heer Koekkoek. De voorzitter dankt hem voor zijn heldere bijdrage. Een ander lid bedankt de heer Koekkoek voor zijn oproep aan de fabrikant om het middel internationaal beschikbaar te maken, ook in minder rijke  
50 landen.

Vervolgens geeft de voorzitter het woord aan mevrouw Langeveld om namens de fabrikant (Swedish Orphan Biovitrum AB) in te spreken (bijlage 3). Zij heeft geen conflicterende belangen anders dan dat zij voor de fabrikant werkt. De commissie heeft geen vragen voor haar en de voorzitter bedankt haar voor haar  
55 bijdrage.

Behandelend arts mevrouw Langemeijer heeft zich bereid verklaard om online namens de beroepsgroep vragen te beantwoorden. De commissie heeft de volgende vragen:

- Op de vraag of het risico bestaat dat het middel breder ingezet gaat worden, antwoordt mevrouw Langemeijer dat zij dit niet verwacht. Op dit moment wordt er voor eculizumab ook met een indicatiecommissie kritisch gekeken of  
60 behandeling met eculizumab is aangewezen.
- Wat is de indruk van de beroepsgroep van de middelen die eraan komen? Mevrouw Langemeijer verwacht hiervan een vergelijkbaar resultaat. Wel kan de toedieningswijze verschillen. Die kan ook subcutaan of oraal zijn.
- Is er een indicatiecommissie en zijn er stopcriteria geformuleerd? Er is nog  
65 geen indicatiecommissie voor dit middel, wel voor eculizumab. Als expertisecentrum zijn zij daar voorzitter van. In een maandelijkse vergadering worden alle patiënten besproken. Het zou logisch zijn hierbij aan te sluiten voor pegcetacoplan. Anemie kent ook andere oorzaken. Er wordt dus altijd kritisch gekeken. Een lid merkt op dat een aanbeveling kan zijn ook stopcriteria te incorporeren in de indicatiecommissie. Een ander lid merkt op dat het Zorginstituut een weesgeneesmiddelarrangement heeft  
70 afgesloten. Daar komt de indicatiecommissie uit voort. Het weesgeneesmiddelen-arrangement zal met dit middel uitgebreid worden. Dat  
75

is niet vrijblijvend.

- Op een vraag of ook tijdelijk gestopt kan worden met dit middel zoals met eculizumab gebeurt bij aHUS, luidt het antwoord dat dit hier niet kan; dit is een wezenlijk ander ziektebeeld.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
19 augustus 2022

**Onze referentie**  
2022034036

De voorzitter vat de informatie die de basis vormt voor de discussie als volgt samen. Er is sprake van een middel met meerwaarde bij deze indicatie. De vraag ligt voor of het middel opgenomen zou moeten worden bij deze prijs (met een referentiewaarde van 20.000 euro per QALY). Zo nee, hoe hoog de korting zou moeten zijn, wetende dat destijds voor eculizumab een korting van 90% is geadviseerd. De voorzitter vraagt wie hij als eerste het woord mag geven voor de discussie. Daarin brengen de leden de volgende punten naar voren:

- De commissie is positief over het feit dat het middel meerwaarde heeft voor een subgroep en dat gepaste inzet via een arrangement is gewaarborgd.
- Er is gediscussieerd over de hoogte van de prijs, waarbij het de vraag was of in het advies over pegcetacoplan de onderhandelde prijs van eculizumab als referentie zou moeten gelden of de door de ACP geadviseerde prijs over eculizumab.
- De door het ministerie onderhandelde prijs is vertrouwelijk. De commissie houdt er echter rekening mee dat de geadviseerde prijsreductie van 90% niet is gehaald. In dat geval is eculizumab met een ongunstige kosteneffectiviteit ingestroomd. Als de commissie de onderhandelde prijs als uitgangspunt zou nemen, gaat de commissie hierin mee en dat is niet consistent met eerdere adviezen. De geadviseerde prijs over eculizumab zou daarom als referentie genomen dienen te worden.
- De fabrikant heeft enig inzicht gegeven in hoe de prijs tot stand komt, namelijk gekoppeld aan de prijs van eculizumab. Dat is vanuit maatschappelijk oogpunt niet logisch want eculizumab was al te duur.
- Er zijn redenen om te verwachten dat de prijs van eculizumab zal gaan dalen. Er komen namelijk biosimilars voor eculizumab aan en er lopen onderzoeken naar nieuwe middelen. De commissie is van mening dat als bekend is dat de prijs van eculizumab gaat dalen door de komst van biosimilars en concurrerende middelen, het niet logisch is om naar de oude prijs van eculizumab te kijken.
- Een prijsdaling van 85% acht een lid niet realistisch en is van mening dat je consistent moet zijn en moet adviseren dit middel niet te vergoeden. Op de vraag van de voorzitter of vasthouden aan de voor eculizumab geadviseerde korting een optie is, antwoordt het lid dat in dat geval alle surplus naar de fabrikant gaat. Nederland schiet daar niets mee op;
- Ook speelt in de discussie mee dat de ziektelast van deze subgroep van patiënten niet hoog is en dat er al een behandeling is. De relatief lage ziektelast komt doordat er geen sprake is van sterfte in deze populatie. Het gaat dus alleen over kwaliteit van leven;

De voorzitter concludeert dat het advies zou kunnen luiden om het middel niet op te nemen, tenzij er een prijsdaling is van minimaal hetgeen de ACP voor eculizumab heeft geadviseerd. Met daarnaast de opmerkingen dat er nieuwe middelen aan komen en dat wordt aangesloten bij het reeds bestaande weesgeneesmiddelarrangement. Een lid verduidelijkt voor de aanwezigen dat niet opnemen, tenzij een prijskorting wordt gehaald, een algemene formulering is voor veel pakketadviezen van de ACP. De voorzitter voegt daaraan toe dat de commissie daarmee een dubbele boodschap wil afgeven. Namelijk dat we deze

130 middelen wel in het pakket willen, maar niet met deze prijs. Tot slot zegt een lid  
zijn zorg te willen uitspreken dat dit middel illustratief is van wat er kan gebeuren  
wanneer er geen transparantie is over de (onderhandelde) prijs. De voorzitter  
zegt dat de commissie dat eerder heeft gedaan en dat nu ook zal doen. Hiermee  
sluit hij het agendapunt af.

135 **5 GVS-geneesmiddel icosapent ethyl (Vazkepa®) (ACP 104-5)**

Een medewerkster leidt het agendapunt kort in aan de hand van een presentatie  
(bijlage 4). De commissie heeft de volgende vragen gesteld:

- 140 • Op dit moment wordt de Europese richtlijn gevolgd en niet de Nederlandse.  
Zal dat in de toekomst zo blijven? De medewerker zegt dat dit nu niet  
duidelijk is.
- 145 • De kosteneffectiviteit van beide indicaties ligt ver uiteen en daarom ook de  
benodigde prijskorting voor beide situaties. Op de vraag of het mogelijk is  
om verschillende percentages per indicatie te hanteren, antwoordt een ander  
lid dat de commissie op zich alles kan adviseren, maar de vraag is of een  
dergelijk advies uitvoerbaar is.
- 150 • Een vraag die gesteld is, is waarom het patent in de Verenigde Staten  
ongeldig is verklaard. Deze vraag zal later aan de fabrikant gesteld worden.
- 155 • Op de vraag of leefstijlinterventies voor deze patiënten relevant is, antwoordt  
de medewerkster dat dat het geval is. De vervolgvraag die dat oproept is hoe  
je voorkomt dat het verlagen van één risicofactor invloed heeft op andere  
interventies. De medewerkster antwoordt dat het een gerandomiseerde  
studie betrof waarbij er een effect van het middel gevonden werd, dus de  
vraag is hoe groot dat mogelijke negatieve effect is.
- 160 • Het betreft gezuiverde visolie en in de studie wordt een vrij groot effect  
gevonden. Dat is gerelateerd aan de spiegels, maar niet aan de triglyceride-  
spiegels. Het lid vraagt hoe dat kan. Een medewerkster antwoordt dat er  
meerdere hypothesen zijn, maar dat het precieze werkingsmechanisme  
onduidelijk is.

160 De voorzitter nodigt de heer Giesen namens de fabrikant Amarin uit om in te  
spreken. Hij heeft geen conflicterende belangen anders dan dat hij werkzaam is  
voor de fabrikant. Zijn inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 5. De commissie  
heeft de volgende vragen gesteld:

- 165 • De fabrikant stelt methodologische vraagtekens bij de bepaling van de  
kosteneffectiviteit door het Zorginstituut. Het lid geeft aan dat de commissie  
hierin geen rol speelt en dat dit onderdeel uitmaakt van het WAR-traject. Het  
lid vraagt of de fabrikant deze opmerkingen ook tijdens het WAR traject  
heeft gemaakt of dat deze nieuw zijn. De fabrikant geeft aan dat de discussie  
is gevoerd, maar dat het Zorginstituut bij haar standpunt is gebleven en  
170 hierin verschilt van de NICE. Het lid vraagt de medewerker om haar reactie.  
De medewerker antwoordt dat de WAR hierin blijkbaar kritischer is dan de  
NICE.
- 175 • Op de vraag waarom het patent in de Verenigde Staten ongeldig is verklaard,  
antwoordt de inspreker dit niet te weten. Zijn collega licht toe dat het middel  
in de VS al langer op de markt is (sinds 2013) voor meerdere indicatie en dat  
niet het hele patent is afgekeurd. Alleen voor de daar als eerste  
geregistreerde indicatie is het patent afgekeurd en niet voor de indicatie die  
nu voor ligt. Waarom het precies is afgekeurd weet de collega niet. Een lid  
reageert dat het te maken had met het feit dat het een gezuiverde vorm van  
180 visolie betreft en dat er al eerder onderzoeken naar de effectiviteit van dit

bestanddeel zijn gepubliceerd voordat het patent werd aangevraagd. Dat is de reden geweest dat het patent is afgekeurd.

Er zijn geen verder vragen. De voorzitter bedankt de inspreker voor zijn bijdrage.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
19 augustus 2022

**Onze referentie**  
2022034036

185 De voorzitter vat de belangrijkste punten van het dossier als volgt samen:

- Behandeling voldoet zowel voor beide subgroepen tezamen als voor elk afzonderlijk aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- Gezien de lage ziektelast geldt een referentiewaarde van €20.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.
- Een prijsreductie van 45-50% is noodzakelijk om te kunnen spreken van een kosteneffectieve behandeling voor de gehele populatie.

De voorzitter opent de gedachtevorming waarin de volgende punten zijn besproken:

- 195 • Er is uitgebreid gediscussieerd over of het mogelijke negatieve effect van het middel op andere interventies, zoals leefstijlinterventies van belang is. Een deel van de commissie vindt van wel en verwacht dat een mogelijk effect is dat de motivatie van patiënten voor leefstijlinterventies afneemt omdat er een pilletje is. Het geneesmiddel ondervangt slechts één risicofactor  
200 waardoor leefstijlinterventies van belang blijven. Bij een deel van de commissie bestaat de angst dat het opnemen van het geneesmiddel, zeker bij de primaire preventie groep (diabetes), hierdoor uiteindelijk een negatief effect heeft. Op de vraag wat dit betekent voor een eventueel advies,  
205 antwoordt een lid dat het effect in de studie mogelijk is overschat en de prijs nog verder zou moeten dalen. Over dit argument blijkt geen consensus te bestaan in de commissie. Een lid licht toe dat deze patiënten al jarenlang onder behandeling zijn en zij verwacht dan ook geen negatief effect op bijvoorbeeld leefstijlinterventies. Diabetespatiënten gebruiken daarnaast veel meer geneesmiddelen die ook van invloed zijn op cardiovasculaire events.  
210 Ook bestaat er geen onderbouwing voor het genoemde argument. Het lid pleit ervoor dit daarom niet op te nemen in het advies. Een deel van de commissie sluit zich aan bij deze argumentatie. Uiteindelijk bestaat er consensus over het voorstel dat dit argument geen deel zal uitmaken van het advies.
- 215 • Een lid meldt dat er bij de primaire preventiegroep slechts sprake is van een zeer klein effect, namelijk 1 maand winst in goede gezondheid (0,08 QALY winst). Het lid geeft aan dat bijvoorbeeld binnen de oncologie enkel overgegaan wordt tot een positief advies door de beroepsgroep indien er sprake is van een winst van ten minste drie maanden. Daarnaast is dit effect  
220 ook nog onzeker. Het voorstel om het middel voor de primaire patiëntengroep niet op te nemen, conform het standpunt in meerdere andere landen, wordt breed gedeeld. Het voldoet weliswaar aan de stand van de wetenschap en praktijk maar de commissie acht het effect dermate klein en de kosteneffectiviteit dusdanig ongunstig dat vergoeding vanuit publieke middelen niet is aangewezen. Een lid voegt toe dat dit de onderhandeling van het ministerie ook zal vergemakkelijken.
- 225 • Over de vergoeding van het middel bij de groep patiënten waarbij sprake is van secundaire preventie is de commissie het eens; vergoeding is niet aangewezen, tenzij de door het Zorginstituut benodigde korting van 25-30%  
230 wordt behaald. De commissie ziet namelijk geen redenen om een bedrag boven de referentiewaarde te accepteren vanwege verdringingseffecten.

235 De voorzitter stelt vast dat de leden zich kunnen vinden in zijn samenvatting van  
de feiten en zal die dan ook niet herhalen. Het uiteindelijke advies luidt dat alles  
afwegende de commissie tot het advies komt om icosapent ethyl voor de primaire  
preventie groep niet op te nemen in de basisverzekering. Voor de secundaire  
preventiegroep acht de commissie vergoeding eveneens niet aangewezen, tenzij  
de prijs met 25-30% daalt. De leden kunnen zich vinden in deze samenvatting  
van het advies.

## 240 **6 Sluisgeneesmiddel atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) (ACP 104-6)**

245 Na een korte pauze vervolgt de voorzitter de vergadering. Carla Hollak heeft de  
vergadering verlaten vanwege conflicterende belangen. De voorzitter nodigt de  
medewerkster uit om het agendapunt in te leiden (bijlage 6). De volgende vragen  
zijn aan de medewerkster gesteld:

- 250 • Behandeling van symptomatische patiënten voldoet niet aan de stand van de  
wetenschap en praktijk. Er wordt gesproken van minderwaarde. Een lid  
vraagt of hij correct uitlegt dat hiermee bedoeld is dat het wetenschappelijke  
bewijs onvoldoende was om te kunnen spreken van meerwaarde en niet dat  
is aangetoond dat het een minderwaarde heeft. Nieuwe studies kunnen in de  
toekomst leiden tot een positief standpunt wat betreft de stand van de  
wetenschap en praktijk. De medewerkster bevestigt dat dit een juiste uitleg  
is.
- 255 • Op de vraag of presymptomatische patiënten gevonden worden doordat een  
broer/zus een diagnose krijgt, antwoordt de medewerkster dat dat het geval  
is. Mogelijk dat in de toekomst MLD wordt opgenomen in de hielprik, maar  
dat is onzeker en zeker niet op korte termijn.
- 260 • Een lid geeft aan dat één van zijn zorgen is, dat het tijdelijk werkt of in  
beperkte mate werkt. De levensverwachting is dan weliswaar langer, maar  
mogelijk met veel beperkingen en een hoge ziektelast. De medewerkster  
antwoordt dat dat onbekend is. Net als bij andere therapieën laten de  
onderzoekresultaten wel zien dat eerder behandelen tot betere effecten  
leidt.

265 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter nodigt mevrouw Dekker uit om in te  
spreken namens de patiëntenvereniging VKS (patiëntenvereniging voor  
stofwisselingsziekten). Zij heeft geen conflicterende belangen. Haar insprektekst  
is bijgevoegd als bijlage 7 en werd ondersteund door een korte film. Ook was een  
270 vertegenwoordiger van de Ierse patiëntenvereniging, de heer Martin, online  
aanwezig voor een korte inspraak en om vragen te beantwoorden.

De voorzitter bedankt de sprekers voor hun ingrijpende verhaal. De voorzitter  
licht toe dat de commissie zich beperkt tot bespreking van de presymptomatische  
indicatie. De conclusies van de WAR zijn het vertrekpunt van de commissie.

- 275 • De inspreker reageert dat het onderscheid tussen presymptomatisch en  
vroeg-symptomatisch in de praktijk bijna niet te maken is.
- De commissie is van mening dat, ongeacht of het middel al dan niet thuis  
hoort in de sluis, bespreking van een dergelijk casus in de commissie is  
aangewezen.
- 280 • Een lid van de commissie stelt de vraag hoe de experts omgaan met het  
verschil tussen presymptomatisch en symptomatisch. De heer Martin  
reageert dat toen na lange tijd de diagnose MLD bij zijn oudste zoontje werd  
vastgesteld, hij niet meer in aanmerking kwam voor behandeling met AA in  
onderzoekverband. Zijn jongere zoontje werd getest en bleek ook MLD te

285 hebben. Bij nader onderzoek bleek dat hij toch ook al wat symptomen  
vertoonde die niet eerder waren opgemerkt. De onderzoekers van de studie  
vonden, kijkend naar de inclusiecriteria, dat het jongetje een twijfelgeval was  
en lieten de keuze voor deelname aan de studie aan de ouders. Zij hebben  
besloten deel te nemen aan de studie en hun zoontje ontwikkelt zich nog  
290 steeds vrijwel normaal (op spalken voor zijn benen na, omdat het enige tijd  
duurt voordat de therapie gaat werken was er toch enige schade ontstaan)  
en behandeling is inmiddels vijf jaar geleden. De commissie zal dezelfde  
vraag ook nog stellen aan de beroepsgroep.

295 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter nodigt mevrouw Wolf uit namens de  
beroepsgroep om in te spreken (online). Haar tekst is bijgevoegd als bijlage 8.  
Naast haar inspraak licht ze nog toe dat neonatale screening een wens is en  
technisch mogelijk is, maar dat wel weer andere vragen oproept, bijvoorbeeld hoe  
vroeg van late vormen van MLD te onderscheiden.

300 • Een lid vraagt of hij goed begrepen heeft dat de behandeling niet effectief is  
als de aandoening te ver gevorderd is. De inspreker bevestigt dat. Het lid  
vraagt of een strakke indeling in presymptomatisch en symptomatische  
mogelijk is. De inspreker antwoordt dat er internationaal consensus  
bestaat over welke kinderen te behandelen. Hiermee is reeds ervaring  
305 opgedaan bij stamceltransplantatie. De experts zijn het erover eens bij welke  
lichte symptomen behandeling meerwaarde heeft en wanneer het te laat is  
en de patiënt teveel symptomen vertoont. Die patiënten willen de artsen ook  
niet behandelen omdat de ervaring leert dat de voordelen niet opwegen  
tegen de nadelen. De scheiding tussen symptomatisch en presymptomatisch  
310 is in de praktijk niet zo strikt te maken.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter nodigt de heer Schuil van de fabrikant  
Orchard Therapeutics uit om in te spreken. Zijn tekst is bijgevoegd als bijlage 9.  
De inspreker heeft geen conflicterende belangen, anders dan dat hij werkzaam is  
315 voor de fabrikant. De commissie heeft de volgende vragen gesteld.

• Een lid is blij om te horen dat de fabrikant bereid is om een pay for  
performance afspraak te sluiten. Het lid vraagt of dat ook het geval is voor  
vroegsymptomatische patiënten. De inspreker antwoordt dat dat het geval is.  
• Een lid vraagt de medewerker van het Zorginstituut of het klopt dat bepaalde  
320 besparingen niet zijn meegenomen die door de NICE wel zijn meegenomen.  
De medewerker antwoordt dat het maatschappelijk perspectief is  
gehanteerd zoals de Nederlandse economische richtlijnen is voorgeschreven  
en deze besparingen zijn meegenomen.

325 Een behandelend kinderarts van het UMC Utrecht, de heer Van Hasselt, vraagt de  
voorzitter of hij nog een korte toelichting mag geven. De voorzitter staat dit bij  
hoge uitzondering toe. De heer Van Hasselt licht toe dat het UMC Utrecht  
stamceltransplantaties bij deze patiënten uitvoert. Er bestaat consensus welke  
patiënten al dan niet te behandelen en zij gaan daar ook niet overheen, want dat  
330 leidt tot minderwaarde voor de patiënt. Vroeg symptomatisch is een subjectief  
begrip en hij vindt het onethisch om deze kleine subpopulatie uit te sluiten. De  
voorzitter dankt de heer Van Hasselt en geeft aan te begrijpen dat deze grijze  
gebieden ethisch ingewikkeld zijn.

335 De voorzitter opent de gedachtevorming. De voorzitter licht toe dat de vraag is  
waar de grens ligt tussen presymptomatisch, vroegsymptomatisch en

- symptomatisch , waarbij de voorzitter aangeeft niet op de stoel van de WAR te willen gaan zitten. De voorzitter waardeert de toezegging van de fabrikant dat zij open staat voor pay for performance afspraken, dat is behulpzaam in de discussie. De voorzitter vervolgt dat het om een ethisch complexe casus gaat. De voorzitter vraagt de leden om te reageren. De volgende punten zijn genoemd:
- 340 • Een lid wil de toehoorders laten weten dat ongeacht de uitkomst, dit niet betekent dat de waarde van het leven van een kind voor de commissie niet van belang is.
  - 345 • Het betreft een mooie innovatie die mogelijk genezend is voor een ernstige aandoening.
  - De vraagprijs is met 2,9 miljoen euro extreem hoog.
  - De vraag die de commissie zich gesteld heeft, is hoe de commissie het vergoeden van een behandeling met een dergelijk hoge prijs kan uitleggen aan patiënten die bijvoorbeeld hierdoor een jaar langer moeten wachten op hun behandeling. Een pay for performance afspraak voorkomt wel dat kosten van behandeling bij patiënten bij wie het niet werkt ten laste komen van de maatschappij, maar voorkomt verdringing van andere zorg niet. De commissie acht dit een reden om een aanzienlijke prijskorting te adviseren.
  - 350 • Voor wat betreft de uitvoering wil de commissie, alle partijen horende, het Zorginstituut adviseren om een weesgeneesmiddelen-arrangement op te stellen met daarin afspraken over de definitie presymptomatisch, maar daarbij enige soepelheid te hanteren. Een pay for performance afspraak is daarbij wel van belang zodat het financiële risico niet bij de maatschappij komt te liggen maar bij de fabrikant.
  - 355 • De commissie constateert dat er sprake is van een unieke situatie. Het gaat om jonge kinderen die zonder behandeling jong komen te overlijden, vaak uit gezinnen waarbij soms al oudere kinderen zijn komen te overlijden. De korte termijn effecten zijn veelbelovend, mogelijk is de behandeling zelfs genezend. Ook betreft het een zeer zeldzame indicatie, waarbij naast dat de kosten terugverdiend dienen te worden bij een kleine populatie het ook om een éénmalige behandeling gaat. De commissie is dan ook van mening dat de gangbare methode om te komen tot een maatschappelijk verantwoorde prijs, hierbij niet werkbaar is. Maar zelfs als je de fabrikant gelooft dat er geen businessmodel mogelijk is, lost dat het verdringingsprobleem niet op. De commissie is van mening dat prijsonderhandeling nodig is en vindt dat in overleg met de fabrikant gekeken moet worden naar de ontwikkelkosten en de kosten van het op de markt houden om zo tot een eerlijke prijs te komen.
  - 360 • Gezien het feit dat het een unieke casus betreft, is de commissie van mening dat een prijs boven de referentiewaarde van €80.000 per QALY die geldt voor de hoge ziektelast van toepassing is. Na enige discussie hoeveel hoger, komt de commissie tot de conclusie dat zij niet kan onderbouwen hoeveel hoger. Duidelijk is wel dat er een grens is en dat prijsreductie nodig is om verdringing zoveel als mogelijk te beperken. De commissie is van mening dat de hoogte van de prijs ook afhankelijk is van welke pay for performance afspraak er wordt gemaakt. Omdat de commissie niet eerder een dergelijk advies heeft gegeven en ervan wil leren hoe dit uitpakt in de praktijk, verzoekt de commissie of het mogelijk is om op de hoogte te worden gesteld van de gemaakte afspraken en haar te betrekken bij het vaststellen van de prijsreductie.
  - 365 • Tot slot eindigt de commissie de gedachtevorming dat dergelijke zorginnovaties eigenlijk op een andere manier beloofd zouden moeten worden dan de prijs van het product.
  - 370
  - 375
  - 380
  - 385



390 De voorzitter geeft aan, gezien de tijd, niet in herhalingen te willen vallen en vat  
het advies als volgt samen. De commissie adviseert het geneesmiddel niet te  
vergoeden tenzij prijsonderhandeling tot een maatschappelijk verantwoord bedrag  
leidt. Ook een pay for performance afspraak is aangewezen. Doordat er sprake is  
395 van een unieke casus is de commissie van mening dat een bedrag boven de  
referentiewaarde uitlegbaar is, maar kan niet onderbouwen hoeveel hoger. Omdat  
de commissie niet eerder een dergelijk advies heeft gegeven en ervan wil leren  
hoe dit uitpakt in de praktijk, verzoekt de commissie of het mogelijk is om op de  
hoogte te worden gesteld van de gemaakte afspraken en haar te betrekken bij het  
vaststellen van de prijsreductie. Met deze samenvatting van het advies sluit de  
400 voorzitter dit agendapunt af.

## **7 Rondvraag en sluiting**

Er zijn geen vragen voor de rondvraag. De voorzitter bedankt de insprekers  
nogmaals voor hun inbreng en sluit de vergadering 45 minuten later dan gepland.

405

# Bijlage 1 bij verslag ACP 104

Zorginstituut Nederland

**Pegcetacoplan  
(Aspaveli®)**

Sluisgeneesmiddel

Annemieke van der Waal,  
Mariëtte Nederlof,  
Reva Efe

| Van goede zorg verzekerd |

## Te bespreken indicatie

Pegcetacoplan is geïndiceerd bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn

2

## paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

Niet erfelijke zeldzame beenmergziekte met zeer variabel klinisch beeld.

Soort klachten:

- ernstige vermoeidheid,
- benauwdheid,
- buikpijn,
- erectiele dysfunctie,
- slikstoornis,
- geelzucht en donkere verkleuring van de urine.

Onbehandeld: verkorte levensverwachting.

Manifesteert voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar)

Manifesteert voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar)

In de Nederlandse PNH registratie (onderdeel van de internationale PNH registratie):

- tot begin 2016 125 patiënten geïncludeerd (waarschijnlijk onderschatting).
- Van deze patiënten werd ongeveer de helft behandeld met eculizumab.

3

## Behandelingsalgoritme (Nederlandse Vereniging voor Hematologie)

4

## Gunstige effecten pegcetacoplan

Een gerandomiseerde studie met directe vergelijking tov eculizumab: bij patiënten met een hemoglobinewaarde <6,5mmol/L

	Pegcetacoplan (N=41)	Eculizumab (N=39)
Transfusie-onafhankelijkheid	35/41 (85%)	6/39 (15%)
Mate van hemolyse (hemoglobine spiegel normalisatie)	14/41 (34%)	0/39 (0%)
Mate van hemolyse (gemiddelde verandering in hemoglobinewaarde van baseline tot week 16)	2,37 g/dl	-1,47 g/dl
Mate van hemolyse (LDH spiegel normalisatie)	29/41 (71%)	6/39 (15%)
Mate van hemolyse (gemiddeld percentage verandering in LDH spiegel)	-15 ± 43 U/l (non-inferioriteit niet aangetoond)	-10 ± 71 U/l

Kwaliteit van leven: niet getest op non-inferioriteit. Numeriek werd er een klinisch relevante verbetering gezien op de FACIT-Fatigue score.

Tevens een klinisch relevante verbetering verwacht ten opzichte van ravulizumab

5

## Ongunstige effecten pegcetacoplan

Bijwerkingen:

- Met name ongunstige effecten op de injectieplaats.
- De incidentie van de interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers is laag en de studieduur kort. Dit beperkt de mogelijkheid om de ongunstige effecten te kunnen vergelijken

6

# Bijlage 1 bij verslag ACP 104



## Stand van de wetenschap en praktijk


Pegcetacoplan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met PNH die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn met een hemoglobinewaarde <6,5mmol/L.

**Onzekerheden:**

- Het is onduidelijk wat het effect van pegcetacoplan is op de kwaliteit van leven ten opzichte van eculizumab.
- Veiligheid op langere termijn
- Pegcetacoplan is niet onderzocht ten opzichte van ravulizumab.

NB: er loopt een studie bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met een C5-remmer

7



## Volume en kosten pegcetacoplan

Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling met pegcetacoplan in aanmerking komt	24
Kosten pegcetacoplan per patiënt per jaar, 1 <sup>e</sup> jaar vervolgjaren	1 <sup>e</sup> jaar: €346.898+ Vervolgjaren: €316.050
De totale kostenbesparing in het derde jaar na opname*	€0,6 miljoen

\*op basis van de bruto (niet-onderhandelde) prijs;  
\*Kosten 1<sup>e</sup> jaar hoger i.v.m. opblaasdoos


8



## Kosteneffectiviteit pegcetacoplan

Ziektebelasting	0,19
Referentiewaarde	€20.000 per QALY
ICER	Dominant (-€247.126/QALY)
Scenario: 90%* prijskorting eculizumab	De prijs van eculizumab zou ongeveer 84% moeten dalen om onder de referentiewaarde te blijven
<small>*Gebaseerd op het pakketadvies ACP van eculizumab uit 2017</small>	
Voorbeeld: 35%* prijskorting eculizumab	De prijs van pegcetacoplan zou ongeveer 25% moeten dalen om onder de referentiewaarde te blijven
<small>*Gebaseerd op de gemiddelde berekende prijskorting van het jaar waarin een financieel arrangement is afgesproken voor eculizumab</small>	

9 Afbelingen: ACP, advies commissie pakket, ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year



## Conclusie pegcetacoplan

- Pegcetacoplan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor patiënten met de genoemde indicatie met een hemoglobinewaarde <6,5 mmol/L
  - Therapeutische meerwaarde t.o.v. de huidige behandeling
- De kostenbesparingen worden geraamd op €0,6 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar
  - Pegcetacoplan is dominant t.o.v. de huidige behandeling.
    - obv de lijstprijs van eculizumab
  - Scenarioanalyses waarbij een prijskorting voor eculizumab is toegepast (90% en 35%) tonen aan dat de prijs van pegcetacoplan met ongeveer 84% respectievelijk 25% zou moeten dalen om onder de referentiewaarde te blijven.
  - Er worden biosimilars verwacht voor eculizumab

10

Vrijdag 19 augustus ZiNL pegcetacoplan\_Aspaveli® rapporten.  
Namens de stichting AA&PNH

Goedemorgen aanwezig.

Mijn naam is Cor Koekkoek; ik ben voorzitter van de stichting AA & PNH Contactgroep en bestuurslid van de PNH Global Alliance, een wereldwijd samenwerkingsverband bestaande uit 11 patiëntenverenigingen.

Ik ben in 2004 gediagnosticeerd met PNH. Ik heb ruim 2 jaar ervaring met het gebruik van Eculizumab en 4 jaar met Ravulizumab. Desondanks hoor ik tot de 29% van de gebruikers van C5 remmers die lage bloedwaarden blijft houden.

Ik ben dus een PNH-ervaringsdeskundige en was ook betrokken bij de dossiers Eculizumab en Ravulizumab.

Ik wil mijn spreektijd graag gebruiken om onze aandachtspunten m.b.t. pegcetacoplan onder uw aandacht te brengen. Maar ook om mijn zorgen te uiten over de beschikbaarheid en toegankelijkheid van PNH-medicatie in het algemeen. Op dit moment lopen er meerdere fase 3 studies voor nieuwe medicijnen. Er komen dus meerdere producten op de markt en wij vinden het erg jammer dat dit allemaal sluis medicijnen zijn of worden. Dit bemoeilijkt en vertraagt de toegang tot deze medicatie voor onze patiënten. Daarnaast houden farmaceuten de prijzen voorlopig hoog. Dit heeft impact op de verspreiding van toegang tot PNH-medicatie wereldwijd. Vanuit de Global Alliance vinden wij dat de medicatie beschikbaar moet komen voor alle PNH-patiënten en niet alleen voor patiënten uit de zogenaamde “rijke” landen. Wij weten dat de farmaceutische industrie meekijkt of luistert met deze vergadering en roepen hierbij op tot het nemen van verantwoordelijkheid in het toegankelijk maken van PNH-medicatie voor *alle* patiënten in deze wereld.

Wij juichen de komst van pegcetacoplan toe omdat er innovatie in de medicatie zit, het is zowel een C3 als een C5 remmer.

De rapportages waren voor de stichting zeer duidelijk en inmiddels vernemen wij via diverse kanalen dat ondanks de korte fase 3 studie dat de patiënten die overgestapt zijn op deze medicatie enorm enthousiast reageren wanneer hun bloedwaarden weer naar redelijke normale waarden stijgen en de vermoeidheid en overige medische beslommingen minder worden of verdwijnen. Pegcetacoplan is dus duidelijk een verbetering voor de doelgroep t.o.v. van de eerdergenoemde C5 remmers.

Ook in de toediening is een stap voorwaarts gezet, de patiënt is minder afhankelijk van kostbare en soms moeilijk planbare medische zorg.

Samengevat zien wij de volgende voordelen van pegcetacoplan:

- grote kans op verbetering van de bloedwaarden, in het bijzonder voor patiënten die onvoldoende baat hebben bij de C5 remmers
- geen 2 of 8-wekelijks bezoek meer aan het ziekenhuis,
- de patiënt kan zelf thuis op de bank 2x per week het medicijn gedurende 30 minuten toedienen.
- geen verzuim of opname van vrije dagen meer van het werk,
- geen of veel minder reistijd dus lagere reiskosten,
- en mindere belasting van de zorg.

Namens de PNH-patiënten en de stichting zien wij argumenten genoeg om pegcetacoplan in het basispakket op te nemen.

Ik wil u bedanken voor de spreektijd.

**Diemen, 19 augustus 2022**

**ACP inspreektekst inzake pegcetacoplan**

Geachte leden van de ACP, Geachte overige aanwezigen,

Bedankt voor de mogelijkheid om in te spreken. Mijn naam is Merel Langenfeld en ik ben verantwoordelijk voor de vergoeding en toegang van geneesmiddelen bij Sobi.

Sobi, Swedish Orphan Biovitrum, is een klein bedrijf. In Nederland werken we met 10 collega's aan weesgeneesmiddelen binnen de immunologie en hematologie. We werken allemaal vanuit huis; we hebben geen kantoor en geen artsenbezoekers in dienst.

Voorafgaand aan mijn betoog wil ik ook ZIN bedanken voor de tijd en energie die is gestoken in het beoordelen van het dossier van pegcetacoplan, en voor de rapporten die hieruit zijn voortgekomen. Vandaag lichten we graag nog enkele punten uit.

Voor de niet-medici onder u: PNH is een niet-erfelijke, zeldzame en soms levensbedreigende beenmergziekte waarbij de rode bloedcellen worden afgebroken door een onderdeel van het eigen immuunsysteem, namelijk het complement systeem. Die afbraak van rode bloedcellen wordt ook wel hemolyse genoemd. Het klinisch beeld is zeer variabel; de belangrijkste kenmerken zijn aanvallen van hemolyse, een sterk verhoogde kans op trombose (bloedstolsels), bloedarmoede en/of beenmergfalen, waarbij het lichaam te weinig bloedcellen maakt.

De PNH patiënten die nu worden behandeld met een complementremmer (op dit moment eculizumab of ravulizumab) ervaren daarmee veelal een flinke verbetering. Als die complementremmer toch niet toereikend blijkt en patiënten last van bloedarmoede blijven houden, dan komt pegcetacoplan in beeld. Pegcetacoplan is ook een complementremmer, maar grijpt in op een ander niveau in het systeem en heeft daardoor een bredere werking. Bij starten van deze behandeling kan dus ook de eerdere complementremmer worden gestaakt.

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat pegcetacoplan een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. eculizumab op basis van een direct vergelijkende fase 3 studie. De 16-weeks resultaten daarvan zijn gepubliceerd in het prestigieuze New England Journal of Medicine en de 48-weeks data zijn daarmee in lijn en inmiddels gepresenteerd op verschillende congressen. Behandeling met pegcetacoplan leidt tot minder hemolyse en daardoor een forse verbetering van de bloedarmoede waardoor ook veel minder bloedtransfusies nodig zijn. Een derde van de gebruikers haalde zelfs normale hemoglobinewaarden! De gunstige effecten van eculizumab, bijvoorbeeld op het tromboserisico, blijven behouden met pegcetacoplan. De meerwaarde wordt ook verondersteld ten opzichte van ravulizumab, wat nog niet commercieel beschikbaar is in Nederland. Daarbij is het prettig dat pegcetacoplan subcutaan wordt toegediend, wat de patiënt zelf thuis kan doen, tegenover intraveneuze toediening van eculizumab door een zorgverlener.

Aangezien een zeer beperkte groep patiënten voor behandeling met pegcetacoplan in aanmerking komt, blijft de budget impact bescheiden. Volledigheidshalve melden we dat de prijs in Nederland enkele honderden euro's lager is dan in andere landen.

Zelfs als in het 1<sup>e</sup> jaar al alle patiënten, die mogelijk in aanmerking komen, ook daadwerkelijk starten, blijven de kosten voor deze behandeling beperkt tot € 7,8 miljoen in het 1<sup>e</sup> jaar en € 7,3 miljoen in de daaropvolgende jaren. Hier valt nog aan toe te voegen dat behandeling met pegcetacoplan zelfs kostenbesparend is (oftewel een negatieve budget impact heeft), aangezien de behandeling met eculizumab vervangen wordt.

Het is interessant dat de kosten onder de sluis grens van € 10 miljoen blijven, maar we zijn zeker blij dat we met alle partijen, dus inclusief ZIN en ACP, zorgvuldig vaststellen wat de waarde is van het opnemen van pegcetacoplan in het behandelarsenaal.

De resultaten van het gezondheidseconomisch model hebben aangetoond dat pegcetacoplan een kosteneffectieve behandeling is, de resultaten waren zelfs dominant: lagere kosten en meer effect.

We realiseren ons dat de vergelijking is gebaseerd op de lijstprijs, terwijl we weten dat er een confidentiële korting is voor eculizumab, en dat er momenteel over de prijs van ravulizumab wordt onderhandeld. ZIN heeft in dat verband twee scenario's uitgewerkt: een met een geschatte korting voor eculizumab op basis van de gemiddelde korting die wordt gegeven in alle lopende financiële arrangementen (gebaseerd op de geaggregeerde data die de Minister jaarlijks publiceert) en een op basis van een korting van 90% op de huidige lijstprijzen. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat het ZIN advies van 90% korting voor eculizumab was gebaseerd op de hogere lijstprijs van eculizumab destijds. Wat daar ook van zij, SOBI is van mening dat gezien de meerwaarde van pegcetacoplan een hogere netto prijs is aangewezen dan die geldt voor eculizumab.

Ik dank u voor uw aandacht en ik houd mij graag beschikbaar voor vragen, samen met mijn collega Mieke Bastiaanse, die vanuit de medische afdeling betrokken is bij pegcetacoplan. Daarmee geef ik het woord terug aan de voorzitter.

# Bijlage 4 bij verslag ACP 104

Zorginstituut Nederland

**Icosapent ethyl  
(IPE; Vazkepa®)**

GVS-geneesmiddel

Annemieke van der Waal  
Kenneth Watson  
Riam al Dulaimi  
Leonie Huis in 't Veld

| Van goede zorg verzekerd |

### Te bespreken indicatie

Het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met

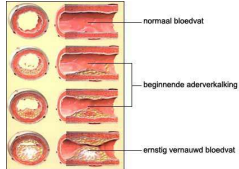
- een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceride ( $\geq 1,70$  mmol/l) en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, **of**
- diabetes mellitus, **en** minstens één andere cardiovasculaire risicofactor

Registratiehouder vraagt vergoeding voor deze indicatie

### Aandoening

Atherogene dyslipidemie:

- Verhoogde triglyceride-niveaus (hypertriglyceridemie)
- Leidt tot atherosclerose
- Leidt tot hartinfarct en beroerte



Geschatte prevalentie: 131.696

### Behandelalgoritme

**Nederlandse CVRM richtlijn (2018):**

- Geen aanbeveling voor behandeling hypertriglyceridemie

**Europese richtlijn:**

Stap 1: Statine (voor LDL-C en TG-verlaging)  
Stap 2: intensifieer statine behandeling  
Stap 3: voeg ezetimib toe  
LDL < streefwaarde, maar TG nog verhoogd  
→ Toevoegen icosapent ethyl

### Effectiviteit van icosapent ethyl vs. placebo

**Uitkomsten harde eindpunten:  
Cardiovasculaire voorvallen (5p-MACE)**

Primaire analyse	IPE	Placebo
RRR		24,8%
NNT		21 over 4,9 jaar

Subgroep analyse	IPE	Placebo
Primaire preventie cohort		
RRR		12,4%
NNT		70 over 4,9 jaar
Secundaire preventie cohort		
RRR		27,4%
NNT		16 over 4,9 jaar

Verskil tussen beide subgroepen is niet statistisch significant

5 RRR: relatieve risico reductie; NNT: number needed to treat

### Bijwerkingen van IPE vs. placebo

Meest voorkomende ongunstige effecten:

- Bloedingen (11,8%)
- Perifeer oedeem (7,8%)
- Atriumfibrilleren (5,8%)

## Bijlage 4 bij verslag ACP 104

### Stand van de wetenschap en praktijk

IPE voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk

Onzekerheden:

- Enige klinische studie waar een omega-3-vetzuur component effectief is gebleken
- Placebopil bevatte minerale olie wat mogelijk een negatief behandelingseffect heeft gehad
- Onzekerheid over het verschil in effectiviteit tussen de primaire en secundaire preventie groep

7

### Volume en kosten

Totaal aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking komt in het 3 <sup>e</sup> jaar na opname	16.462
Kosten per patiënt per jaar	€2.433,33
Totale meerkosten in het 3e jaar na opname	€ 36,8 mio uitgesplitst: € 12,6 mio (primaire) en € 24,2 mio (secundaire)

8

### Kosteneffectiviteit

	ITT populatie (gehele cohort)	Primaire preventiegroep	Secundaire preventiegroep
Ziektelast	0,39	0,35	0,40
Referentiewaarde	€20.000	€20.000	€20.000
ICER-range per QALY	€34.528-38.003	€133.222-165.191	€25.533-27.884
Gewenste prijsdaling range	45-50%	85-90%	25-30%

Onzekerheden die zijn meegenomen in bovenstaande schattingen:

- Effect van 'treatment waning'
- Effect van placebo

9 Afkortingen: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year

### Conclusie

- IPE voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk in de genoemde indicatie
  - Therapeutische meerwaarde t.o.v. standaardbehandeling
- De meerkosten worden geraamd op €36,8 miljoen. Uitgesplitst naar de twee subgroepen:
  - primaire preventiegroep €12,6 miljoen
  - secundaire preventiegroep €24,2 miljoen.
- De ICER wordt geschat op de volgende range: €34.528-38.003 (ITT), uitgesplitst naar de twee subgroepen:
  - €133.222-165.191 (primaire preventiegroep)
  - €25.533-27.884 (secundaire preventiegroep)

10



ACP-vergadering, 19 augustus 2022  
Agendapunt 5. GVS-geneesmiddel icosapent-ethyl (Vazkepa®)  
Inspreektekst AMARIN  
Dr. Eric Giesen, Mid EU Market Access Director

++++

Geachte Voorzitter, geachte Leden van de Adviescommissie Pakket,

Dank voor de gelegenheid vandaag te mogen inspreken in het kader van de GVS-aanvraag van icosapent-ethyl met de merknaam Vazkepa. Mijn naam is Eric Giesen en ik ben bij AMARIN verantwoordelijk voor market access in een aantal mid-sized Europese landen.

AMARIN is een innovatief farmaceutisch bedrijf dat een nieuw paradigma nastreeft in het management van hart- en vaatziekten. Onze visie is om op een gegeven moment het punt te bereiken dat hart- en vaatziekten niet langer de nummer 1 doodsoorzaak in Europa zijn. Wij streven ernaar om het cardiovasculaire risico te verminderen en zo een zinvolle impact te hebben op het leven van patiënten.

AMARIN is in 1989 opgericht in het Verenigd Koninkrijk en bouwt aan een wereldwijde farmaceutische organisatie. Aanvankelijk gericht op de VS, maar recent met een sterke focus op Europa en andere landen over de wereld.

Vazkepa is in maart 2021 in de EU geregistreerd. Het is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verminderen bij volwassenen met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden ( $\geq 1,7$  mmol/L [ $\geq 150$  mg/dL]) en:

- een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of
- diabetes, en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.

Icosapent-ethyl is een nieuwe werkzame stof en is het eerste geneesmiddel met deze geregistreerde indicatie.

Wij danken de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut voor de heldere analyse in de beoordelingsrapporten. Wij onderschrijven de hoofdconclusies:

- Icosapent-ethyl voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk
- Met circa 16.000 patiënten in totaal op therapie, kunnen de meerkosten in het derde jaar oplopen tot circa €12 miljoen voor de primaire preventie en €24 miljoen voor de secundaire preventie.
- De farmaco-economische analyse is van voldoende methodologische kwaliteit, en de uitkomsten van de analyse zijn voldoende voor besluitvorming.

Vervolgens geeft het Instituut aanbevelingen voor kortingspercentages om de doelmatigheid van icosapent-ethyl te garanderen.

Graag willen wij, zoals wij reeds in onze brief aan de ACP hebben aangegeven, de uitgangspunten voor deze gesuggereerde kortingspercentages in perspectief plaatsen. Het

Instituut gaat in onze ogen uit van de meest conservatieve scenario's. Bij keuze hiervoor wordt gerefereerd aan de NICE-beoordeling. De conclusie echter die NICE trekt, dat deze scenario's overschattingen zijn door de methode van modeleren, is echter niet overgenomen. Zou het Instituut deze methodologische kanttekeningen mee hebben genomen, dan zou in onze ogen een meer realistisch en fair advies voor kortingspercentages veel lager kunnen liggen.

We zijn ons bewust van het onderscheid in doelmatigheid tussen de verschillende subpopulaties: de primaire preventie en secundaire preventie. Ook in andere landen, zoals in de Engeland/Wales en in Zweden, waar icosapent-ethyl reeds is opgenomen in het pakket, is dit onderscheid opgemerkt. In beide beoordelingen is vanwege de doelmatigheid, de vergoeding van icosapent-ethyl beperkt tot de secundaire preventie van met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening tegen een kosteneffectieve lijstprijs. Hierbij zijn geen additionele vertrouwelijke afspraken getroffen.

Met het maatschappelijke besluit om icosapent-ethyl in het pakket op te nemen, komt er een nieuw geneesmiddel beschikbaar dat relevante gezondheidswinst kan bieden voor duizenden patiënten. Vanuit het oogpunt van beheersbare en doelmatige zorg en het (macro) budgettaire kader zou de optimale inzet van icosapent-ethyl in Nederland te sturen zijn, zoals dat ook in Zweden en Engeland/Wales is gedaan, door vergoeding te verlenen aan die patiënten die er het meeste baat bij hebben tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

Dank voor uw aandacht.

++++

# Bijlage 6 bij ACP 104

Zorginstituut Nederland

**Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®)**

Behandeling van metachromatische leukodystrofie (MLD)

Sluisceneesmiddel  
Beneluxa beoordeling

Annemieke van der Waal  
Marijke de Vries  
Sylvia Vijgen  
Reva Efe

| Van goede zorg verzekerd |

**Officiële geregistreerde indicatie**


Atidarsagene autotemcel (AA, Libmeldy®), (verder: AA) is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Metachromatische leukodystrofie (MLD) gekenmerkt door bi-alleliche mutaties in het arylsulfatase A-gen (ARSA-gen), wat leidt tot verminderde enzymatische activiteit van ARSA:
  - bij kinderen met laat-infantiele of vroeg-juvenile vormen, **zonder klinische manifestaties van de ziekte** [*pre-symptomatisch*];
  - 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 [*symptomatisch*]

Aangevraagde vergoeding is voor de geregistreerde indicatie.

**Metachromatische leukodystrofie (MLD)**

- Zeer zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte
  - Opslag van bepaalde vetten waardoor myeline, wat de zenuwcellen beschermt, kapotgaat.
  - Progressieve ziekte waardoor verstandelijke beperking en achteruitgang motoriek ontstaat.
- Diagnostiek via aangedane broer of zus
- Drie verschillende vormen van MLD
- Incidentie 2,78 / jaar



**Drie vormen van MLD**

- De **laat infantiele vorm** (LI, 50-60%) begint rond het tweede jaar. Overlijden op jonge leeftijd.
- De **juvenile vorm** (EJ & LJ, 20-30%) begint meestal tussen de kinderleeftijd en puberteit. Kunnen tot 3-15 jaar na ontstaan klachten in leven blijven
- De **adulte vorm** (15-20%) begint na de puberteit of later, tot op middelbare leeftijd. Kunnen 20 tot 30 jaar na ontstaan klachten in leven blijven [*buiten beschouwing in deze beoordeling*]

Figure 1: Simplified MLD Genotype-Phenotype Relationship

	Early Onset MLD		Late Onset MLD	
	Late-Infantile MLD s 30m	Juvenile MLD >30m-<17y	Early Juvenile >30m-7y	Late Juvenile 27y-17y
Genotype	O/O	O/R	R/R	
ARSA Activity	Disease continuum with a common pathophysiology due to variable residual enzymatic activity			

ARSA= arylsulfatase A; MLD=metachromatic leukodystrophy; O=null allele; R=allele with residual enzyme activity

**Huidige standaardbehandeling MLD**

**Best ondersteunende zorg:**

- Symptomatische behandeling (grote variëteit)
  - Spasticiteit, spierzwakte
  - Epilepsie
  - etc.

**Stamcel / beenmergtransplantatie (o.a. HSCT)**

- Kan de ziekte stabiliseren op neurocognitief en motorisch vermogen
- Maar:
  - Meeste patiënten komen hiervoor **niet** in aanmerking (hoge leeftijd, geen geschikte donor, te veel complicaties)

**AA behandeling**

- Enmalige gentherapie:
  - Verzamelen stamcellen van de patiënt
  - Ex vivo overdracht van nieuw gen in stamcellen
  - Vernietiging eigen beenmerg
  - In isolatie infusie van AA → *engraftment* van de stamcellen
  - Vanaf dan kan het nieuwe gen ARSA-enzym gaan produceren

## Bijlage 6 bij ACP 104

### Aantal patiënten behandeld met AA in studieverband

Behandeld met AA	PS-LI	PS-EJ	S-EJ
Studies (follow-up 1 tot 3 jaar)	12	5	7
Compassionate use programma (CUP)	7	1	-
<b>Totaal</b>	<b>19</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

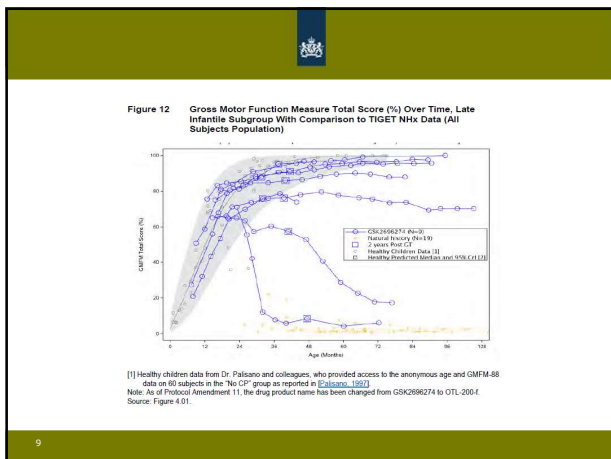
PS: presymptomatisch, S: symptomatisch  
LI: late infantile, EJ: early juvenile

### Cruciale uitkomsten samenvatting alle behandelde patiënten

Overleving	PS-LI	PS-EJ	S-EJ
	18/19 (1 overleden)	6/6 (0 overleden)	5/7 (2 overleden)

Motorische functie binnen waarden van gezond kind

	PS-LI	PS-EJ	S-EJ
	14/19 (74%)	5/6 (83%)	0/7 (0%)



- ### Samenvatting gunstige effecten
- Meeste effect bij patiënten die nog geen symptomen hadden ontwikkeld (PS-LI en PS-EJ)
  - Na toediening van het medicijn,
    - prestaties cognitief en motorisch functioneren behouden en vergelijkbaar met die van gezonde leeftijdsgenoten tijdens de observatieperiode.
  - Bij patiënten met S-EJ waren de effecten minder uitgesproken.
    - Hoe verder de ziekte bij deze patiënten al was gevorderd, hoe minder positieve effecten er konden worden waargenomen.

### Ongunstige effecten

Behandeling met AA wordt voorafgegaan door medische interventies, die hun eigen risico's met zich meebrengen.

- met name bijwerkingen busulfan conditioneringsregime: ernstige neutropenie.

Veel voorkomende bijwerkingen:

- febrile neutropenie, stomatitis, apparaat-gerelateerde infectie, serum ferritine verhoging, ataxie, renale tubulaire acidose, en epistaxis.
- Geen graft versus host disease (GvHD) of langdurige immunosuppressieve behandeling, zoals bij HSCT

NB: Er zijn nog maar zeer weinig patiënten behandeld met AA.

### Stand van wetenschap en praktijk

Het Belgische CRM, het Ierse NCPE en Zorginstituut Nederland concluderen dat atidarsagene autotemcel (AA, Libmeldy®)

- bij kinderen met late-infantile of early-juvenile vormen, **zonder** klinische manifestaties van de ziekte **voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk**;

Onzekerheden:

- Lange termijn effect – levenslang?
- Gegevens van een historische controle zijn beschikbaar, maar is groot risico op bias vanwege verschillen in patiëntpopulaties (risico op bias)

## Bijlage 6 bij ACP 104

Volume en kosten AA (Libmeldy®)	
Totaal aantal patiënten dat voor behandeling met AA in aanmerking komt	1 à 2 patiënten per jaar
Kosten AA per patiënt	€2.875.000
De totale meerkosten in het derde jaar na opname	€ 5,8 miljoen

13

Kosteneffectiviteit	
Ziektelast referentiewaarde €80.000/QALY	0,99
ICER PS-LI groep (van de reviewgroep, na 10 jaar afname behandel-effect)	€462,632 per QALY
AA is niet kosteneffectief → prijsdaling: ongeveer 85%	
ICER PS-EJ groep (van de review groep, na 10 jaar afname behandel-effect)	€225,400 per QALY
AA is niet kosteneffectief → prijsdaling: ongeveer 60%	

14

Relevante context
<ul style="list-style-type: none"><li>• MLD initiative – MLTi register<ul style="list-style-type: none"><li>• opgezet voor het verbeteren van het ziekte management via een onafhankelijk Europees patiënten register</li><li>• onderzoek naar lange termijn effecten van behandeling en om het natuurlijk beloop in kaart te brengen</li><li>• onderdeel van Regie op Registers</li></ul></li><li>• P4P<ul style="list-style-type: none"><li>• Universiteit Utrecht in opdracht van ZIN:<ul style="list-style-type: none"><li>• praktisch hulpmiddel om de kosten en baten van verschillende betalingsstructuren voor AA te evalueren en te kwantificeren.</li><li>• Relevante uitkomstmaten geïdentificeerd</li><li>• Rekenool ontwikkeld.</li></ul></li></ul></li></ul>

15

Conclusie beoordeling AA
<ul style="list-style-type: none"><li>• AA voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor kinderen met late-infantile of early-juvenile vormen, <u>zonder</u> klinische manifestaties van de ziekte</li><li>• Meerkosten zijn €5,8 miljoen in 3<sup>e</sup> jaar</li><li>• AA is niet kosteneffectief (prijsdaling: 60% – 85%)</li></ul> <p>Onzekerheden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lange termijn effect – levenslang?</li></ul>

16

Beste ACP-leden,

Het Zorginstituut wil veldpartijen betrekken bij dit proces. Daarom mag ik hier het woord voeren namens patiënten. Dank voor de spreektijd.

We vinden dat het rapport van Beneluxa twijfelachtig van kwaliteit is. Het standpunt bleef, ondanks bezwaren, gelijk. We hebben de indruk dat dit alles van doen heeft met angst voor hoge kosten en precedentwerking.

Dit gedoe had voorkomen kunnen worden, want zonder de sluis, zaten we hier niet. Argument voor de sluisplaatsing was, dat uit de Horizonscan blijkt dat er 15 patiënten in 3 jaar voor behandeling in aanmerking zouden komen. Het waren er slechts 5 in drie jaar, met alle vormen van MLD. Minder dan twee patiënten<sup>1</sup> per jaar, ruim onder 10 miljoen per jaar kostenbeslag. Geen sluis nodig dus. Heel bijzonder dat het zo gegaan is.

Over de meerwaarde van deze behandeling: Wij zien dat AA wel degelijk een groot verschil kan maken.

Aan de ziekte MLD gaan kinderen onbehandeld, onherroepelijk dood. Ze raken alle vaardigheden die ze hadden, kwijt. Bij het merendeel van de patiënten is de ziekte bij diagnose al te vergevorderd om te behandelen.

Dat blijft zo, ook met AA.

Soms is het niet te laat. Dan is stamceltransplantatie met AA een betere keuze dan allogene stamceltransplantatie. Daar gaat het hier om.

Met een geslaagde behandeling is er een normaal leven en normale ontwikkeling mogelijk. Er is geen intensieve zorg nodig. Daarnaast is er nog de vermindering van impact op het leven van familie en naasten. Deze aspecten komen onvoldoende naar voren in de wegging.

Bij deze kinderen is bureaucratie, om aanspraak op behandeling vast te stellen, een bedreiging voor hun levenskans. Er is consensus over wie een kans heeft, na diagnose, onder klinische experts. Elke dag uitstel daarna is slecht. Dit kan leiden tot niet tijdig kunnen behandelen. Het wordt helemaal een gotspe wanneer ze dan maar terug moeten vallen op allogene stamceltransplantatie.

Maar dit ligt hier vandaag niet voor. Het gaat om de indicatie die voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Wij vragen u om te adviseren dat AA voor PS-LI en EJ kan instromen in het basispakket. De meerwaarde is aangetoond. De kosten zijn hoog, maar niet onevenredig. De behandeling is namelijk eenmalig en beter voor patiënten dan wat tot nu toe beschikbaar is. Er is sprake van een echte innovatieve therapie.

---

<sup>1</sup> Cijfers afkomstig van het A-UMC en inschatting van de specialisten

## Bijlage 7 bij ACP 104

Ik wil jullie twee minuten meenemen naar de realiteit van de broertjes Joep en Karsten. Joep gaat dood aan MLD. Niemand heeft voorgesteld om hem nog te behandelen, ook niet met gentherapie.

Kijk hiernaar!

(filmpje)

Iedereen snapt dat het voor Joep te laat is. In amper twee jaar is hij van een gezond en slim kind veranderd in rolstoelafhankelijk en spastisch. Hij praat niet meer. Eet niet meer zelf.

Zijn 2 1/2 jaar jongere broertje Karsten had het geluk dat Joep een diagnose kreeg toen de trial open was.

Zonder de trial had Karsten een stamceltransplantatie gehad. Met alle nadelen van dien. Nu is hij na behandeling razendsnel hersteld. Er is geen enkele reden om aan te nemen dat het effect niet zal aanhouden.

Zijn broer Joep gaat al snel dood. Voor de gezondheid van Karsten zijn natuurlijk geen garanties, maar hij heeft een toekomst.

Geachte ACP leden,

Wij waarderen dat ook wij vandaag ons standpunt wat betreft de vergoeding van Libmeldy mogen toelichten. Als kinderneuroloog van het Amsterdam Leukodystrofie Centrum zie ik alle Nederlandse patiënten met Metachromatische Leukodystrofie ten minste een keer. Gemiddeld zien we elk jaar 4 tot 5 nieuwe patiënten met MLD, ongeveer de helft hiervan met een vroege vorm, de doelgroep voor Libmeldy. Wij zijn geschrokken van de enorm hoge prijs die voor Libmeldy wordt gevraagd. Maar: Libmeldy is ook een grote stap voorwaarts voor onze patiënten! Graag wil ik dit nader uitleggen.

MLD is een hele zeldzame, hele ernstige ziekte die bij vroege vormen leidt tot de dood. Vooraf daaraan is er een lijdensweg voor kind en ouders, met steeds verdere achteruitgang van motoriek, communicatie, eten etcetera.

Tot nu toe worden MLD patiënten behandeld met allogene hematopoietische stamceltransplantatie wat ik hierna stamceltransplantatie zal noemen. Met deze behandeling kan het bij MLD ontbrekende enzym in de hersenen tot expressie gebracht worden, met goed effect: als we op tijd behandelen, kan de ziekte tot stilstand komen. Maar: dit betekent intensieve chemotherapie, transplantatie met beenmerg van een donor en erna nog allerlei complicaties, van infecties tot afstoting, transplantatieziekte en zelfs overlijden (2 van onze MLD patiënten zijn door complicaties van de transplantatie overleden). Niet alle MLD patiënten komen in aanmerking voor stamceltransplantatie. Als de ziekte te gevorderd is, heeft de behandeling geen effect meer en gaat MLD even snel door als zonder behandeling, soms zelfs nog sneller. Wel komen patiënten met geringe verschijnselen in aanmerking voor transplantatie, dat is wereldwijd consensus over. Belangrijk om te benadrukken dat er een goed geolied internationaal overleg is om op basis van de meest actuele stand van wetenschap individuele afwegingen voor behandeling te maken.

Libmeldy heeft twee grote voordelen boven gewone stamceltransplantatie. In de eerste plaats wordt behandeling met Libmeldy veel beter verdragen, doordat gebruik gemaakt wordt van gencorrectie op het eigen beenmerg. Daardoor is er geen risico op transplantatieziekte of afstoting. Dat betekent kortere ziekenhuisopname, minder ziekenhuisbezoeken na behandeling, minder (en meestal zelfs geen) ziekenhuisopnames voor behandelcomplicaties en snel hervatten schoolbezoek. Tot nu toe is geen patiënt door complicaties van Libmeldy overleden. In de tweede plaats is het heel belangrijk dat het ASA enzym dat bij MLD ontbreekt door genetische modificatie bij Libmeldy in de hersenen verhoogd wordt aangemaakt waardoor het sneller en beter effect heeft. Concluderend heeft Libmeldy minder complicaties en werkt het beter. Twee van onze Nederlandse patiënten zijn al met Libmeldy in Milan behandeld, beiden groeien op als gezonde kinderen. Ik was verrast



te zien hoe snel hun herstel was vergeleken met kinderen die de stamceltransplantatie hebben ondergaan.

We zijn het er allemaal over eens dat voor kinderen die gediagnosticeerd zijn voordat de eerste ziekteverschijnselen zijn opgetreden Libmeldy een zeer goede behandeling is. De data van onze collega's uit Milan zijn duidelijk: deze kinderen hebben een normale ontwikkeling; sommige zijn al meer dan 10 jaar na behandeling gevolgd. Bij vergelijking van behandelde en niet behandelde kinderen binnen een gezin, is het effect van Libmeldy zonneklaar.

De meeste patiënten worden echter gediagnosticeerd omdat er neurologische verschijnselen ontstaan. Dat betekent dat bijna alle MLD patiënten bij diagnose al minimale neurologische afwijkingen hebben. We weten dat stamceltransplantatie ook bij deze patiënten tot goede uitkomsten kan leiden en de standaard is dat ze deze behandeling dan ook krijgen. Alle experts zijn daarom meer dan overtuigd dat je deze groep Libmeldy niet mag onthouden.

De hele EU heeft zich onafhankelijk georganiseerd in een overleggroep. Daarbij is meer recent de MLD initiative opgezet, voor systematische dataverzameling met het doel verschillende behandelingen voor MLD waaronder straks ook Libmeldy te kunnen evalueren. Dit vormt een onafhankelijk register, ondersteund door publiek geld, waarbinnen samen wordt gewerkt met farma. De overleggroep bespreekt alle nieuwe symptomatische MLD patiënten met de vraag of ze nog in aanmerking komen voor behandeling (stamceltransplantatie danwel Libmeldy). De consensus is dat we geen proefbehandelingen willen om ieder kind een kans te geven. Daarvoor zijn de risico's en belasting door de behandeling te groot tegenover een ongunstige uitkomst als de ziekte al te ver gevorderd is. Maar: als we op tijd zijn, zal een kind met behandeling zich nagenoeg normaal kunnen ontwikkelen.

Het is belangrijk te beseffen dat het dezelfde kinderen met beginnende symptomatische MLD zijn die nu stamceltransplantatie krijgen met hoge morbiditeit, hogen medische consumptie en reëel risico op overlijden die in aanmerking zouden. Komen voor Libmeldy met een veel lagere morbiditeit, geringere medische consumptie en geen mortaliteit. Als zij niet behandeld kunnen worden met Libmeldy, krijgen zij stamceltransplantatie. Dank u wel.

Geachte ACP

Dank voor de mogelijkheid om in te spreken. Mijn naam is Andreas Schuil, en ik ben voor Orchard verantwoordelijk voor de Benelux en Oost Europa.

Ik ga 4 punten bespreken: de huidige beoordeling, de kosteneffectiviteit, de prijs en een oplossingsrichting om Libmeldy beschikbaar te krijgen.

**De huidige beoordeling doet geen recht aan de positieve impact van Libmeldy op het leven van patiënten en hun omgeving. Zeker niet voor de vroeg symptomatische patienten die nu buiten de boot dreigen te vallen.**

Hoewel de ACP niet gaat over de wetenschappelijke beoordeling, wil ik hier toch de context van het Beneluxa traject schetsen.

Het Beneluxa, waaraan we verzocht zijn deel te nemen, traject is een relatief nieuwe en complexe procedure die nog weinig is toegepast. Dit valt samen met de complexiteit van dit vraagstuk. We zagen omissies en feitelijke onjuistheden in de beoordeling die zijn doorgedrongen in de voorlegger en daarmee relevant voor de ACP.

Ik noem een aantal van de voorbeelden.

Er is wel degelijk een vroeg symptomatische patient die na behandeling de normaal curve volgde

Ook wordt gesteld dat er geen directe statistische vergelijking op mortaliteit gemaakt is. deze is wel degelijk gemaakt en ingediend. Er is een statistisch significant verschil in mortaliteit in de vergelijking bij laat infantiel MLD vergeleken met aangedane broers/zussen.

En hoewel de analyse van ZIN is gedaan op 3 jaar data hebben we de analyse van 5 jaar follow up ingediend.

Ik wil ook opmerken dat 3 van de genoemde overleden patienten buiten de goedgekeurde indicatie vallen, maar wel zijn meegenomen in de beoordeling.

Zo zijn meerdere punten ingebracht die zonder uitleg, in de beoordeling onbesproken zijn gelaten of niet gecorrigeerd zijn. Dat heeft de uiteindelijke beoordeling negatief beïnvloed.

In andere landen hebben we gezien dat overleg met alle stakeholders ervoor zorgt dat gegevens in de juiste context geplaatst kunnen worden. We hebben daarom op meerdere momenten om overleg gevraagd, helaas tevergeefs. Door het gebrek aan een echte dialoog is de data verkeerd geïnterpreteerd, met als gevolg een flinke onderschatting van de werkelijke waarde voor MLD patienten en hun families.

### **En dan punt 2, de kosteneffectiviteit**

Ook de ICER van de alternatieve base case onderschat de werkelijke waarde.

De alternatieve base case zoals gepresenteerd in het rapport is een erg conservatief scenario, niet het meest realistische. Het evalueert de maximale impact van de belangrijkste onzekerheid op de duur van effect en de kosteneffectiviteits resultaten. Eén belangrijke aanname is dat na 10 jaar alle patienten snelle ziekteprogressie zullen vertonen, terwijl daar geen aanwijzingen voor zijn

De gebruikte vector integreert stabiel in het genoom. De eerste patienten werden in 2010 en 11 behandeld. Dat is 12 jaar geleden. Zij ontwikkelen zich nog steeds goed en stabiel. Ze gaan naar normale middelbare scholen, terwijl de drie aangedane en niet met Libmeldy behandelde

broers/zussen allen voor hun zevende levensjaar overleden. Er is daarnaast meer dan 20 jaar stabiel effect aangetoond bij een soortgelijke gentherapie voor ADA-SCID. Voor Libmeldy zijn er dus goede indicaties dat het effect levenslang is.

Het is daarnaast goed te realiseren dat de impact op kwaliteit van leven van mantelzorgers, de verminderde zorgvraag in het kader van personeelstekorten en deelname van deze kinderen aan de maatschappij niet in de ICERs worden gereflecteerd.

### **En dan de prijs, is deze reeel?**

Zoals ook beschreven in het recente VWS rapport; 'The financial ecosystem of pharmaceutical R&D', is de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen risicovol en zijn de kosten hoog.

Orchard is een jong biotech bedrijf met minder dan 200 werknemers. ondanks dat het om een ultra-weesgeneesmiddel gaat, heeft het de normale investering gevraagd. Het produceren, op de markt brengen en houden is daarnaast ook kostbaar. Deze investeringen moeten worden terugverdiend bij een zeer kleine groep patiënten.

Sinds Libmeldy begin 2021 in de sluis is geplaatst, is geen enkele Nederlandse patient voor behandeling in aanmerking gekomen. Voor heel Europa is de verwachting dat slechts 10 tot 15 patienten per jaar in aanmerking komen voor behandeling. De budget impact is dan ook zeer beperkt, en zal door het uitsluiten van vroeg symptomatische patienten nog kleiner zijn.

De 2.875 miljoen is wellicht hoog, maar een dergelijke prijs is nodig om Libmeldy bestendig beschikbaar te maken. Bij gebruik van de alternatieve base case, en de grens van 80k/qualy zou de prijs ruim onder de 1 miljoen euro moeten komen. Ik kan u verzekeren dat een dergelijke prijs bij gebruik van deze technologie en deze zeer lage patientenaantallen economisch niet haalbaar is.

### **Hoe nu verder?**

De expertisecentra zijn goed uitgerust om te bepalen welke patienten baat hebben bij behandeling. Doordat er al een onafhankelijke MLD register is opgezet is dit goed vast te leggen. Orchard is bereid een pay for performance overeenkomst aan te gaan, waarmee risico voor non-respons bij Orchard komt te liggen, maar wij wel beloofd worden wanneer patienten profiteren van behandeling.

in onder andere Duitsland, Engeland en Italië is de grote meerwaarde van Libmeldy voor de gehele indicatie erkend en wordt dit vergoed. Gelijkwaardige toegang voor patienten in Europa is ook maatschappelijk wenselijk.

Wij vragen de ACP de besproken omstandigheden mee te wegen bij uw advies.

Ik wens u veel wijsheid toe bij het vaststellen daarvan. Ik ben zeer bereid vragen te beantwoorden. Daarnaast is ook mijn Collega Andrew Olaye, verantwoordelijk voor market access in EMEA aanwezig om vragen te beantwoorden.