

verslag

102
Adviescommissie Pakket

Datum
10 juni 2022

Onze referentie
2022024046

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	10 juni 2022, 10.30 uur
Vergaderplaats	vergaderzaal Venus/Kentaurus en toehoorders fysiek en online
Aanwezig	Romke van der Veen (voorzitter) Jan van Busschbach Carla Hollak Marcel Canoy Cor Oosterwijk Hans Gelderblom Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	Jos Schols Carina Hilders Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris)

1 Opening en mededelingen

5 De voorzitter heet iedereen welkom bij de hybride vergadering van de ACP, waarbij voor de eerste keer zowel fysiek als online toehoorders aanwezig zijn. Het staat de online aanwezigen vrij om de camera aan of uit te zetten. Het geluid dient wel gedempt te zijn. In de tijd dat volledig online werd vergaderd was het verzoek om de camera uit te zetten zodat de voorzitter overzicht had over de leden van de commissie, maar dat is nu niet nodig.

10 Carina Hilders, Jos Schols en Marcel Verweij zijn verhinderd. Er zijn schriftelijke reacties ontvangen van Jos Schols en Marcel Verweij. Hun reacties zullen ingebracht worden door de voorzitter. De leden geven aan geen conflicterende belangen te hebben. De secretaris van de ACP, Jacqueline Zwaap, is vanwege persoonlijke omstandigheden verhinderd.

15 De plaatsvervangend secretaris meldt dat zich 6 insprekers gemeld hebben voor de drie middelen die op de agenda staan. Gezien de volle agenda en het groot aantal insprekers verzoekt de voorzitter de insprekers om zich aan de vijf minuten inspreektijd te houden.

20 Er is geen sprake van conflicterende belangen bij de leden.

25 **2 Verslag van de vergadering van 8 april 2022 (ACP 102-2)**
Er zijn geen opmerkingen bij het verslag. Het verslag wordt vastgesteld.

3 Stukken ter kennisgeving (ACP 102-3)
30 Er zijn geen vragen of opmerkingen naar aanleiding van de stukken ter kennisgeving.

4 Pakketadvies risdiplam (ACP 102-4)
Een medewerkster leidt het agendapunt kort in aan de hand van een presentatie (bijlage 1). De commissie heeft de vraag gesteld waar de 85% op de een na
35 laatste slide vandaan kwam. De medewerkster antwoordt dat het de benodigde prijsreductie betrof die geadviseerd is in het pakketadvies over nusinersen. Er zijn geen verdere vragen.

40 De heer Timmen en mevrouw Dalgety spreken namens de patiëntenorganisatie Vereniging Spierziekte Nederland digitaal in. Hun inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 2.

- Naar aanleiding van de inspraak is nog een vraag gesteld aan de medewerkster, namelijk waarom het voor patiënten ouder dan 25 jaar niet
45 voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De medewerkster licht toe dat risdiplam niet is onderzocht bij deze patiënten. Het Zorginstituut heeft samen met de wetenschappelijke adviesraad gekeken of de resultaten generaliseerbaar waren naar deze patiëntenpopulatie, maar daarover bestaat teveel onzekerheid. Het Zorginstituut stelt daarom voor om het bestaande
50 voorwaardelijke toelatingstraject van nusinersen uit te breiden met risdiplam, zodat het middel wel beschikbaar komt voor deze groep, maar tegelijkertijd ook informatie verzameld wordt over de (kosten)effectiviteit.
- Een ander lid heeft een vraag voor de spreker. De spreker houdt een pleidooi voor het op een andere manier beoordelen van weesgeneesmiddelen en vraagt zich af wat er schort aan de huidige werkwijze. De spreker
55 antwoordt dat dat geen kritiek is op de kwaliteit van de huidige beoordeling, maar doordat de patiënten aantallen zo klein zijn bestaat er op het moment van toelating nog veel onzekerheid over de effectiviteit en de afbakening van de patiëntengroep. Hij pleit ervoor dat middelen worden toegelaten onder de
60 voorwaarde dat data worden verzameld, waarna op basis van praktijkinformatie een beoordeling wordt uitgevoerd of vergoeding vanuit de basisverzekering blijft aangewezen. Op die manier is er op moment van
65 beoordeling meer zicht op wat het middel betekent voor de patiënt en welke patiënten meer baat hebben dan andere patiënten. Het is ook de wens van behandelaren om data te verzamelen, maar het is ook kostbaar en wordt niet structureel gefinancierd. Op dit moment is het afhankelijk van hoe graag de
arts het wil en bereid is in eigen tijd hieraan te werken.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de sprekers.

70 De voorzitter nodigt de heer Van der Pol uit om in te spreken namens de beroepsgroep. De heer Van der Pol geeft aan naar zijn mening geen conflicterende belangen te kennen. In het verleden zijn er wel betalingen gedaan voor deelname aan advisory boards van fabrikanten. Deze betalingen zijn niet aan hem maar aan het ziekenhuis betaald. Omdat geen inspreektekst is ontvangen hieronder een samenvatting van de belangrijkste punten:

- Het betreft het derde middel in vijf jaar. Risdiplam en nusinersen kennen een vergelijkbaar werkingsmechanisme. De vraag is of hoeveel bewijs voor elke

- middel nodig is of dat we kijken naar het werkingsmechanisme.
- Met de uitbreiding van de hielprik is een stap vooruit gemaakt van behandelen van symptomen naar voorkomen van symptomen.
 - 80 • De beroepsgroep is ongelukkig met de hoge prijzen, welke vrijwel gelijk zijn aan elkaar. Het lijkt wel of er sprake is van een prijskartel.
 - Aan de ene kant is er sprake van woede over de prijs, maar de beroepsgroep voelt ook een plicht ten aanzien van haar patiënten. Voor een deel van de patiënten ligt er geen wetenschappelijk bewijs. Zij vallen buiten de boot. In
 - 85 de praktijk zie je soms wonderlijke dingen. Bij sommige patiënten verwacht je vooraf niet veel, maar zie je grote effecten en andersom.
 - Hij geeft de commissie mee om een leeftijdsgrens te voorkomen. Als die er wel komt, is het van belang om uitbreiding van de VT regeling snel te organiseren.
 - 90 • Ook kaart de beroepsgroep het probleem aan over het gebrek aan voldoende financiering van de zorg en benodigde financiering voor de dataverzameling/-analyse.

95 Na vaststelling van het verslag is de inspraaktekst alsnog ontvangen. Deze is bijgevoegd als bijlage 9.

De commissie heeft de volgende vragen voor de inspreker:

- 100 • Een lid vraagt wat volgens de beroepsgroep de precieze plek in het behandelarsenaal is? De inspreker antwoordt dat het behandelingschema ingewikkeld is, mede door factoren als het aantal SMN2-kopieën en de leeftijd. De beroepsgroep benadrukt niet teveel gewicht toe te kennen aan deze factoren. In de praktijk zien ze ook dat er patiënten zijn met vier kopieën, maar toch type 1 SMA hebben. In geval van vier kopieën en voor
- 105 alle patiënten waarbij een ruggenprik niet mogelijk is, is risdiplom de enige behandelingsmogelijkheid. Bij de overige patiënten bestaat er een behandelkeuze waarbij in overleg met ouders gekeken wordt welke behandeling de voorkeur heeft.
- Een lid vraagt of de beroepsgroep verwacht dat risdiplom door het gebruiksgemak meer ingezet zal gaan worden. De inspreker antwoordt dat
- 110 dat van het gesprek in de spreekkamer zal afhangen, maar hij verwacht het wel. De inspreker houdt daarbij wel een slag om de arm, want hij kan zich voorstellen dat patiënten die nu goed reageren op nusinersen mogelijk niet zullen overstappen, zeker omdat een kind in de toekomst wellicht niet terug kan worden gezet op nusinersen wanneer de geldende leeftijdsgrens voor
- 115 nusinersen van 9,5 jaar is overschreden.
- Een lid reageert dat een prijskartel illegaal is. Als er aanwijzingen zijn is het indienen van een klacht bij de ACM mogelijk. De inspreker antwoordt dat het zijn algemene beeld is dat prijzen van nieuwe middelen ongeveer gelijk
- 120 worden aan bestaande middelen en in ieder geval een bedrag met vijf nullen kennen.
- Een lid bespeurt onrust bij patiënten ouder dan 25 jaar en type 3 SMA en vraagt de inspreker of hij verwacht dat de bestaande VT-regeling snel kan worden uitgebreid. De inspreker antwoordt dat hij verwacht dat het sneller kan, maar er zitten ook een aantal haken en ogen aan. Uitbreiding van de VT
- 125 regeling met een tweede middel leidt tot verschuivingen in patiënten aantallen. Er zal goed gekeken moeten worden naar de methodologische aanpak en of er straks voldoende data is om te kunnen beslissen. Een ander punt is dat de financiering van ziekenhuiszorg voldoende moet zijn geregeld.

- 130
- Een lid is van mening dat in geval van een VT-regeling hij het niet meer dan logisch zou vinden dat de fabrikant het middel gratis ter beschikking stelt.
 - De voorzitter vraagt of alle middelen van dezelfde fabrikant zijn. De inspreker antwoordt dat dat niet het geval is. Risdiplom is van Roche, nusinersen van Biogen en de genterapie van Novartis Gene Therapies.
- Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de inspreker.

135

De voorzitter nodigt de heer Geenen en mevrouw Boersma uit om in te spreken namens fabrikant Roche (online). Er is geen sprake van conflicterende belangen anders dan dat zij werkzaam zijn voor de fabrikant. De inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 3. Een lid stelt de vraag wat de inspreker bedoelt met het verkennen van mogelijkheden die zowel bijdragen aan de betaalbaarheid als de uitvoerbaarheid van de zorg. De inspreker antwoordt dat Roche bereid is om in gezamenlijkheid met relevante te kijken of afspraken in het kader van betaalbaarheid en toegankelijkheid mogelijk zijn. Het lid vraagt of de inspreker iets anders bedoelt dan een platte korting, bijvoorbeeld een pot met geld namens de industrie voor het regelen van de organisatie van zorg en dataverzameling? De

140

145

De inspreker antwoordt dat Roche wil kijken op welke manier Roche haar rol kan pakken bij het oplossen van het probleem. Er zijn geen verdere vragen.

- 150
- De voorzitter dankt de sprekers en opent de gedachtewisseling met een samenvatting van de uitgangspunten van het dossier:
- Risdiplom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de genoemde indicaties, maar er bestaan forse onzekerheden waaronder over de duurzaamheid van het effect.
- 155
- Voor patiënten ouder dan 25 is er geen wetenschappelijke onderbouwing beschikbaar. Het voorstel is de bestaande VT-regeling uit te breiden met risdiplom voor de patiënten die buiten de boot vallen.
 - Kijkend naar de referentiewaarde die van toepassing is in geval van een aandoening met de hoogste ziektelast, is er sprake van een behandeling met een ongunstige kosteneffectiviteit. Het startpunt van de discussie is dan ook om negatief te adviseren tenzij prijsonderhandeling leidt tot een prijsreductie van 86%.
- 160
- Tot slot, wat betreft de uitvoerbaarheid van het advies lijkt gezien de onzekerheden dataverzameling en monitoring aangewezen. Dit kan door het bestaande weesgeneesmiddelen-arrangement met risdiplom uit te breiden.
- 165

In commissie zijn de volgende overwegingen en argumenten gedeeld:

- Het betalen van de maximale referentiewaarde acht de commissie niet aangewezen. Deels biedt dit middel een oplossing voor een groep patiënten waarvoor de bestaande middelen geen uitkomst bieden, maar bij een deel van de patiënten substitueert het ook voor de bestaande middelen. In dat geval is er sprake van concurrentie en concurrentie zou moeten leiden tot een lagere prijs, maar een vrijwel gelijke prijs wordt gevraagd. Dit betreft een concurrentie-argument.
- 170
- Er is sprake van onzekerheid over de (kosten)effectiviteit, met name over de lange termijneffecten, de utiliteiten en de kostenschattingen. Niet de maatschappij maar de fabrikant zou de drager van deze risico's moeten zijn. Daarbij komt dat een deel van de gegevens door de fabrikant niet openbaar gemaakt zijn. Onduidelijk is waarom. Een reden zou kunnen zijn dat deze resultaten een nadelige invloed hebben op de kosteneffectiviteit.
- 175
- 180

Onzekerheid over de (kosten)effectiviteit acht de commissie eveneens een argument om onder de referentiewaarde te gaan zitten.

- Indien uitgegaan wordt van 80.000 euro per QALY gaat alle surplus naar de fabrikant en niet naar de maatschappij. In geval van een bedrag boven de 80.000 euro per QALY onttrekken we gezondheidswinst aan de maatschappij. De SMA patiënten gaan er weliswaar op vooruit, maar andere patiënten ontnemen we gezondheid. Gezien de argumenten die genoemd zijn acht de commissie een bedrag boven de referentiewaarde niet verdedigbaar.
- De commissie benadrukt het een mooie innovatie te vinden met een voordeel in gebruiksgemak door de orale toepassing. Daarnaast voorziet het in een unmet need van een subgroep patiënten die niet in aanmerking komen voor de bestaande behandelingen.
- Ook de uitbreiding van de hiepruk met SMA is goed nieuws. Hierdoor kunnen patiënten presymptomatisch behandeld worden. Het leidt ook tot nieuwe uitdagingen. Een vraag is bijvoorbeeld of het noodzakelijk is om bij alle fenotypes direct te starten met behandelen of dat gewacht kan worden.
- Financiering van de zorg en dataverzameling is een punt van aandacht. Dit punt heeft de commissie vaker gemaakt.
- De fabrikant gaf in zijn pleidooi aan te verwachten dat de kosteneffectiviteit gunstiger zal zijn doordat door de uitbreiding van de hiepruk patiënten presymptomatisch behandeld gaan worden. Echter, hiervoor is nog geen onderbouwing beschikbaar. De commissie gaat niet anticiperen op de uitkomsten hiervan. De commissie roept de fabrikant op te investeren in het verzamelen van deze data en die openbaar te maken.
- Er is geen wetenschappelijke onderbouwing dat het boven de 25 jaar ook werkt. Door middel van opname in de VT-regeling kan het middel ook voor deze groep beschikbaar komen, maar de commissie acht het niet aangewezen dat de maatschappij in dat geval voor de kosten van het geneesmiddel opdraait. Ook dit zou bij de prijsonderhandeling moeten worden meegenomen.

Alle argumenten lijken gedeeld. De voorzitter formuleert op basis van de discussie het conceptadvies, waarbij hij de uitgangspunten niet opnieuw herhaalt: De commissie acht het gewenst dat de VT-regeling wordt uitgebreid met risdiplom voor patiënten ouder dan 25 jaar. Bij een deel van de patiënten is sprake van een unmet need, maar bij een ander deel is sprake van substitutie, waarbij risdiplom concurreert met bestaande middelen. Bij de huidige prijs is risdiplom niet kosteneffectief, maar een prijs boven referentiewaarde is niet uitlegbaar. Prijsdaling van 86% (gemiddelde twee kortingspercentages) is nodig om op de referentiewaarde uit te komen. De commissie acht echter een grotere prijsdaling aangewezen vanwege onzekerheid over de effectiviteit, kwaliteit van leven en het concurrentie-argument. Ook de uitbreiding van de VT zou tot een extra prijsdaling moeten leiden. Het weesgeneesmiddelen-arrangement dient uitgebreid te worden met risdiplom om zo risdiplom te kunnen monitoren. Daarbij benadrukt de commissie het belang van structurele financiering van de zorg en de dataverzameling.

De vraag is hoe de benodigde extra prijsreductie concreet kan worden gemaakt. Na enige discussie kan de commissie zich vinden in het voorstel om gegeven alle onzekerheid en het concurrentie-argument een extra kortingspercentage van rond de 50% van het verschil ($100\% - 86\% = 14\%$ en daarvan de helft) te adviseren. Tezamen maakt dat dat de commissie een prijsreductie in de orde van grootte van 93% aangewezen acht.

Een andere opmerking is dat in de afgelopen twee jaar wanneer dergelijke hoge

235 kortingspercentage nodig waren, de commissie ook weleens geadviseerd heeft dat de fabrikant eerst maar met een openbare prijsverlaging zou moeten komen voordat de commissie over zou gaan tot advisering. Maar in die gevallen was er sprake van een aandoening waarbij sprake was van een behandelalternatief. Aangezien het nu ten dele over een groep gaat waarbij sprake is van een unmet need, is een dergelijk advies nu niet aangewezen. Een andere mogelijke overweging zou kunnen zijn om innovatie te belonen in geval van een klein 240 bedrijfje, maar in geval van Roche is daar duidelijk geen sprake van. Dit argument zou in geval van een klein bedrijf ook niet breed gedeeld worden in de commissie. De voorzitter sluit af met de informatie dat op basis van de schriftelijke reacties van de afwezige leden alle punten wel benoemd zijn in de discussie, behalve het aandachtspunt van een van de afwezige leden dat bij de 245 keuze van de behandeling sociale ongelijkheid moet worden voorkomen. De voorzitter gaat er vanuit dat de artsen dit meenemen bij het gesprek in de spreekkamer. Hiermee rond de voorzitter het agendapunt af. Het secretariaat zal het advies uitwerken en voorleggen aan de commissie.

250 De voorzitter geeft aan dat hij begrepen heeft dat de online deelnemers gebruik maken van de chatfunctie. Dat is geen probleem, maar hij licht wel toe dat de commissie hierop niet kan reageren.

5 Pakketadvies (GVS) bempedoïnezuur (ACP 102-5)

255 De voorzitter nodigt de medewerkster uit om het agendapunt in te leiden. Zij doet dit aan de hand van een presentatie (bijlage 4).

- Een vraag die is gesteld is, is waarom er een verschil in de hoogte van de ziektelast zit tussen beide groepen. De medewerkster antwoordt dat gekeken is naar de populatie die is onderzocht in de studie. In de studie waren deze 260 patiënten net iets zieker, ze hadden vaker een cardiovasculair verleden, waardoor de ziektelast van de statinetolerante groep hoger is. Het lid reageert dat zij dit niet logisch vindt. Aangezien er ook iemand namens de beroepsgroep zal inspreken zal ze hem ook die vraag stellen. De voorzitter begrijpt dat de vraag is of de studiepopulatie representatief is voor de 265 Nederlandse praktijk. Dat lijkt niet zo te zijn. De vervolgvraag is wat dat dan zou moeten betekenen voor de ziektelast. Is dan de hogere of de lagere ziektelast van toepassing op de hele groep of weten we dat niet. Enkele leden reageren dat zij verwachten dat dan de 20.000 euro per QALY van toepassing is.
- Een ander lid vraagt zich af of als de patiënten in de studie minder ernstig statine-intolerant waren, dit dan mogelijk tot een onterecht gunstig resultaat heeft geleid? Een lid reageert dat bij de patiënten die geen statines 270 gebruikten het effect van het middel groter was dan bij de groep die statines gebruikten en dit middel erbij kregen. Het andere lid reageert dat het dus ten onrechte een te positief effect geeft ten opzichte van de praktijk als het 275 alleen wordt ingezet bij patiënten die echt statine-intolerant zijn. Het lid verwacht dat dat is meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse.
- Een andere vraag die is gesteld is of compliance is meegenomen in het kosteneffectiviteitsmodel, dat blijkt niet het geval.

280

De heer Stroes wordt uitgenodigd om aan tafel te komen om in te spreken namens de beroepsgroep. Hij geeft aan geen strijdige belangen te hebben. Zijn bijdrage is bijgevoegd als bijlage 5. De voorzitter vraagt of er nog vragen zijn.

- Een lid dankt de spreker voor zijn bijdrage onder andere over polyfarmacie

- 285 in de praktijk dat implicaties zou kunnen hebben voor de kosteneffectiviteit en patiënten aantallen.
- Een ander lid vraagt of het logisch is dat er een verschil in ernst van de ziekte is tussen statine-tolerante en statine-intolerante patiënten. De inspreker geeft aan dat dat in de praktijk niet speelt. Hij verwacht dat dat een gevolg is van de selectiecriteria in de studie. Hij geeft aan dat van tevoren niet te voorspellen is wie statines tolereert en wie niet.
 - Een andere vraag is of het niet logisch dat middelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme ook een zelfde bijwerkingenprofiel hebben. De inspreker antwoordt dat het middel bij de statine-intolerante iets sterker is dan bij de statine-tolerante patiënten. Dat heeft te maken dat het downstream zit. Statine sluit niet het hele pad af. Bempedoïnezuur werkt altijd, maar iets krachtiger bij patiënten die geen statine gebruiken, omdat het hele pad nog open staat. Wat betreft de minder bijwerkingen meldt de inspreker dat het een pro-drug betreft. De pro-drug wordt in de lever omgezet in de actieve drug en gaat de lever niet meer uit, waardoor de actieve compound niet in spiercellen of andere cellen terecht komt.
 - Tot slot is gevraagd hoeveel lager de budgetimpact volgens de beroepsgroep ligt en hoe de beroepsgroep dat denkt te bereiken. De inspreker antwoordt dat het een interessant middel is voor een selectieve groep patiënten. Het is geen blockbuster. PCSK9 gaf 60% reductie, dat was een heel imposant effect. Dit middel is minder krachtig. Dit wordt niet het majeure middel dat aan iedereen gegeven gaat worden. Wat betreft de budgetimpact kunnen we leren van de PCSK9 markt, nu 6-7 na introductie, slechts ongeveer 6500 patiënten. Dus minder dan de helft, vraagt een lid. Voor bempedoïnezuur zijn de andere hoog risico patiënten, het is moeilijk in te schatten. Het hangt mede af van de agressiviteit van artsen om ze op statine te krijgen. De voorzitter herhaalt of een 50% reductie te verwachten valt. De inspreker antwoordt dat dat het geval is als afgegaan wordt van de blockbuster-approach. De voorzitter dankt de inspreker voor zijn bijdrage.
- 315 De voorzitter nodigt de heer Van Markus uit om namens Daiichi Sankyo in te spreken. Er is geen sprake van conflicterende belangen, anders dan dat de inspreker werkzaam is bij de fabrikant. Zijn inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 6. Een deel van onderwerpen zijn reeds bevraagd. Een lid vraagt de inspreker waarom niet is ingegaan op het verzoek om een scenario-analyse aan te leveren waarin de maximale follow-up duur als uitgangspunt is genomen. Een andere medewerker van de fabrikant antwoordt dat het model dat niet toeliet. De fabrikant heeft daarom op een andere manier gereageerd, namelijk de beschikbare bewijzen uit de extensiestudie gedeeld waarin geen afname van het effect wordt gevonden. Ook heeft de fabrikant scenario's opgesteld waarin het theoretische effect met 10% afnam en met 20%. In beide gevallen bleef de ICER onder de referentiewaarde. Het lid vraagt of hij mag concluderen dat er wel gereageerd is door de fabrikant, maar niet op de gevraagde manier. De medewerkster antwoordt dat dat het geval is. De voorzitter dankt voor de inbreng.
- 330 De voorzitter bedankt de inspreker en opent de gedachtewisseling waarin de volgende punten zijn genoemd:
- Er bestaat onzekerheid over de effectiviteit in verband het ontbreken van data over het effect op harde eindpunten.
 - Er wordt slechts een klein gemiddelde gezondheidswinst gevonden van 0,26

- QALY-winst (statine-intolerant) en 0,10 QALY winst (statine-tolerant).
Numbers needed to treat (NNT) zijn hoog.
- 340 • Er bestaat onzekerheid over de kosteneffectiviteit. Enerzijds bestaat er bij één van de subgroepen een kans van 50% dat het middel kosteneffectief is. Om de kans op kosteneffectiviteit te verhogen adviseert het Zorginstituut een prijsreductie van 50%. Indien de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen is de verwachting dat het middel in beide groepen niet kosteneffectief is.
 - 345 • Compliance is niet in het kosteneffectiviteitsmodel meegenomen. Patiënten gaan met het middel starten, maar stoppen vervolgens. Dit zal leiden tot een ongunstigere kosteneffectiviteit, want de kosten worden wel gemaakt maar de effecten treden niet op.
 - 350 • Een ander punt is de eerdere gevoerde discussie over de ziektelast. De vraag is in hoeverre de ziektelast tussen beide groepen, dat op basis van de onderzoekspopulatie is bepaald, representatief is voor de Nederlandse praktijk. Het lid gaat er vanuit dat die discussie ook in de WAR heeft plaatsgevonden.
 - 355 • De voorzitter concludeert dat hij vergeten is een samenvatting van de uitgangspunten te geven. Het voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, duurzaamheid is onzeker. We werken met surrogaat-uitkomstmaten waardoor onzeker is wat het effect is op eindpunten zoals overleving. Kans op kosteneffectiviteit niet groot, vandaar het voorstel van een prijsreductie van 50%. Aanvullende voorwaarden opname voorwaarden in bijlage 2. Op grond van discussie zou de commissie in zijn advies kunnen meenemen vertrouwen in de beroepsgroep te hebben dat zij het middel selectiever inzetten.
 - 360 • Een lid oppert een alternatief voorstel voor de prijsreductie van 50%. Het lid is van mening dat je kunt discussiëren over de hoogte van de benodigde prijsreductie, hij hoort de belofte van de beroepsgroep over selectieve inzet en de beroepsgroep en fabrikant spreken hun vertrouwen in het effect op harde eindpunten. Iedereen is het erover eens dat er sprake is van onzekerheid. Vanuit economisch oogpunt zou dit risico niet bij de maatschappij maar bij de fabrikant moeten liggen. Een alternatief advies zou kunnen zijn dat je in eerste instantie een lagere prijs betaalt, maar zodra er duidelijkheid bestaat over de effecten over harde eindpunten kan worden overgegaan tot het betalen van een kosteneffectieve prijs, die te zijner tijd opnieuw bepaald moet worden.
 - 365 • Een lid oppert een alternatief voorstel voor de prijsreductie van 50%. Het lid is van mening dat je kunt discussiëren over de hoogte van de benodigde prijsreductie, hij hoort de belofte van de beroepsgroep over selectieve inzet en de beroepsgroep en fabrikant spreken hun vertrouwen in het effect op harde eindpunten. Iedereen is het erover eens dat er sprake is van onzekerheid. Vanuit economisch oogpunt zou dit risico niet bij de maatschappij maar bij de fabrikant moeten liggen. Een alternatief advies zou kunnen zijn dat je in eerste instantie een lagere prijs betaalt, maar zodra er duidelijkheid bestaat over de effecten over harde eindpunten kan worden overgegaan tot het betalen van een kosteneffectieve prijs, die te zijner tijd opnieuw bepaald moet worden.
 - 370 • Een lid oppert een alternatief voorstel voor de prijsreductie van 50%. Het lid is van mening dat je kunt discussiëren over de hoogte van de benodigde prijsreductie, hij hoort de belofte van de beroepsgroep over selectieve inzet en de beroepsgroep en fabrikant spreken hun vertrouwen in het effect op harde eindpunten. Iedereen is het erover eens dat er sprake is van onzekerheid. Vanuit economisch oogpunt zou dit risico niet bij de maatschappij maar bij de fabrikant moeten liggen. Een alternatief advies zou kunnen zijn dat je in eerste instantie een lagere prijs betaalt, maar zodra er duidelijkheid bestaat over de effecten over harde eindpunten kan worden overgegaan tot het betalen van een kosteneffectieve prijs, die te zijner tijd opnieuw bepaald moet worden.
 - 375 De voorzitter stelt voor prijsonderhandeling te adviseren. Prijsreductie van 50%, onderbouwd door Zorginstituut, wordt gesteund. Daarnaast andere argumenten genoemd. Daarnaast stelt hij voor de alternatieve oplossing, langs de lijn zoals zojuist geformuleerd, mee te geven, dan kan het ministerie kiezen. Een lid reageert dat ze het in grote lijnen eens is, maar wil wel opmerken dat we hier met
 - 380 een ingewikkelde situatie te maken hebben doordat de populaties in de studie niet helemaal representatief zijn voor de Nederlandse situatie. Dat heeft consequenties voor de piketpaaltjes die we slaan, maar welke kant dat precies uitgaat weten we niet. Lijkt 20.000 euro per QALY te zijn, maar dat weten we niet zeker. In die mist moeten we een besluit nemen. Een mogelijkheid zou zijn opnieuw de
 - 385 kosteneffectiviteit te meten. De voorzitter stelt voor in de redenering van een ander lid mee te gaan, namelijk dat we er vanuit moeten gaan dat deze discussie reeds in de WAR gevoerd is. De voorzitter geeft aan deze discussie gezien de tijd te moeten afronden. Hij stelt voor het advies uit te brengen waarin de 50%

390 prijsreductie is opgenomen en daarnaast ook het alternatief te benoemen. Dit
volgt de WAR, maar zullen met de WAR bespreken hoe in vervolg hiermee om te
gaan. Een andere opmerking die wordt gemaakt is dat er vertrouwen is in de
beroepsgroep voor wat betreft de selectievere inzet van het middel, maar het lid
zou willen adviseren dit te monitoren in het kader van cyclisch pakketbeheer. De
commissie sluit zich hierbij aan. De voorzitter sluit af met te melden dat de
395 vragen van de afwezige leden reeds zijn gesteld en het advies zoals geformuleerd
in lijn is met de reacties van de afwezige leden.

6 Pakketadvies (GVS) cannabidiol (ACP 102-6)

400 De voorzitter nodigt de medewerkster uit om het agendapunt in te leiden. Gezien
de tijd vraagt hij haar dit nog compacter te doen. Haar presentatie is bijgevoegd
als bijlage 7. Een lid vraagt of bekend is dat patiënten op termijn ongevoelig
worden voor effecten. De medewerkster antwoordt dat er op de korte termijn
klinisch relevante effecten gevonden worden, maar of er sprake is van treatment
waning is niet bekend. Een ander lid vraagt hoe het kan dat in de base case de
405 ICER tussen beide groepen aanzienlijk verschilt, maar bij het scenario waarbij de
lange termijneffecten conservatiever zijn ingeschat de ICER van beide groepen
vrijwel gelijk is. Een andere medewerker antwoordt dat het gaat om een
aandoening waarbij de winst voornamelijk in kwaliteit van leven zit en niet in
overleving. Aangezien er een verschil in de ernst van de ziekte zit, LGS is
410 ernstiger, zie je in het conservatievere scenario dat de ICER's dichterbij elkaar
komen. Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter nodigt mevrouw Atema uit van fabrikant Jazz Pharmaceuticals om in
te spreken. Haar inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 8. Er zijn een aantal
415 vragen voor de inspreekster:

- Er bestaan veel meer epilepsiesyndromen waarbij dit middel mogelijk
eveneens effectief is. Wat is de verwachting van de fabrikant? De
inspreekster antwoordt dat het middel reeds voor TSC is goedgekeurd, maar
dat er ook een aantal indicaties in fase III zitten. Het lid concludeert dat het
420 middel dus achtereenvolgens voor allemaal zeldzame epilepsie-indicaties op
de markt komt, maar dat het tezamen niet zo zeldzaam meer is. Dat is een
terechte vraag vanuit maatschappelijk perspectief, reageert de inspreekster.
De fabrikant wil graag snel het gesprek aangaan en is bereid iets aan de prijs
te doen.
- De vraag betreft eigenlijk een vraag voor de beroepsgroep. Het Verenigd
Koninkrijk hanteert stopcriteria. Is dit in Nederland ook besproken? De
inspreekster licht toe dat klinische experts reeds zo te werk gaan. Het vinden
van de juiste behandeling gebeurt nu al op basis van trial and error. Werkt
het niet, dan wordt de behandeling gestaakt. De inspreekster verwacht dat
430 dit ook met dit middel het geval zal zijn. Ook verwacht de inspreekster dat
ouders hun kind ook niet onnodig willen blootstellen aan dit middel.
- Een andere vraag had een ander lid ook liever aan een arts gesteld, namelijk
dat de dosering in de praktijk lager is dan in het kosteneffectiviteitsmodel.
De fabrikant heeft aangegeven dat het reeds in veel landen wordt vergoed.
435 Het lid vraagt of deze data is overlegd. De inspreekster reageert dat er ook
een aantal Nederlandse patiënten via het compassionate use programma
behandeld worden met cannabidiol, waar de doseringen uiteenlopen. Is die
data gedeeld? Ja die is gedeeld. De medewerkster antwoordt dat dat is
meegewogen maar dat het risico nog steeds aanwezig is dat wanneer
440 voorgeschreven mag worden tot 20 mg, dit ook in de praktijk gebeurt. Het

gaat om een ernstige aandoening, waarbij niet uitgesloten kan worden dat geprobeerd gaat worden of een hogere dosering niet toch een beter effect heeft. Er is geen data beschikbaar over een langere periode, waardoor hierover nog geen zekerheid bestaat.

- 445 • Het gaat niet alleen om wees-indicaties, autisme is ook genoemd, dat is geen zeldzame aandoening. Dat is een punt om mee te nemen in het advies. Het lid begrijpt dat het een ingewikkeld proces is om te maken. Het lid vraagt of er ook magistrale bereidingen zijn. De inspreekster antwoordt dat om medicinale cannabis veel te doen is en dit niet geregistreerd is door de EMA.
- 450 De consistente kwaliteit van medicinale cannabis is onzeker. Daarnaast is medicinale cannabis niet onderzocht in fase II/III studies. Er bestond een enorme behoefte aan een geregistreerd product met een constante kwaliteit, aldus de inspreekster. Voor het maken van een kwalitatief goed en consistent middel zijn veel productiecontroles nodig.
- 455 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de inspreekster voor haar inbreng.

De voorzitter vat de uitgangspunten van het dossier samen. Cannabidiol voldoet aan de stand van de wetenschap, er is grote onzekerheid over de lange termijn effecten. De realistische kosteneffectiviteitsbepaling zou aanleiding zijn voor een prijsreductie. Reeds is naar voren gekomen dat er meerdere indicaties te verwachten zijn. Er is onzekerheid over de kosteneffectiviteit. De voorzitter vraagt de commissie of er argumenten zijn om boven of onder de referentiewaarde te gaan zitten.

- 465 • Een lid is het eens met de inspreekster dat voor deze kwetsbare groep het belangrijk is dat er een geregistreerd product bestaat, omdat de kwaliteit daarvan hoog is en patiënten niet overgeleverd zijn aan preparaten die nu de ronde doen met verschillende doseringen van cannabidiol inzitten en in sommige gevallen misschien ook nog wel THC.
- 470 • Alle zeldzame indicaties bij elkaar, is minder zeldzaam en het is aannemelijk dat het in de toekomst breder ingezet gaat worden. Dat moet van invloed zijn op de prijs. Bij de huidige prijs gaat alle surplus naar de fabrikant. De te verwachten indicatie-uitbreidingen zijn dan ook reden om niet op de maximale referentiewaarde te gaan zitten maar eronder.
- 475 • Ook het belang van stopcriteria is genoemd, bijvoorbeeld die van de NHS.
• Ook is gediscussieerd over de gemiddelde dosering. Het Zorginstituut heeft het risico willen afdekken dat er in de praktijk toch een hogere dosering gebruikt gaat worden. Er zijn signalen, ook op de chat vanuit de patiëntenvereniging, dat dat niet uitgesloten kan worden. De voorzitter gaat er vanuit dat dit in de WAR ook is bediscussieerd.
- 480 • De driver van de ICER is de kwaliteit van leven, waarbij in het model is opgenomen dat die weer 'normaal' wordt. Een lid vindt dat wel heel optimistisch. De utiliteiten op basis van de EQ5D lagen aanzienlijk lager, maar in het model is uitgegaan van een vignetten-studie. Hierdoor neemt de onzekerheid over de ICER toe, wat reden is voor een extra prijsreductie.
- 485 • Het betreft geen curatieve behandeling.
• Er is gediscussieerd over of het argument van stapeling van kosten binnen één patiënt hier van toepassing is. Deze mensen krijgen al heel veel zorg en deze behandeling wordt daaraan toegevoegd. Een lid reageert dat in dit geval de bestaande middelen niet heel duur zijn en wat we doen is voor deze mensen niet zo effectief waardoor de ziekte nog steeds zeer ernstig is. Deze behandeling voegt daadwerkelijk iets toe. Kijkend naar de levenslange
- 490

495 kosten van deze patiënten, klopt het dat deze hoog zijn, maar de kosten
zitten vooral in het feit dat patiënten vanwege hun ernstige aandoening veel
zorg nodig hebben. Een goed werkend middel zou tot besparingen hierop
kunnen leiden. Het eerdere lid reageert dat de commissie ook wel adviseert
dat het gaat om een ernstige aandoening waarvoor geen behandeling is en
daarom behandeling van belang is. Nu zien we het omgekeerde er zijn
meerdere behandelingen en deze patiënten krijgen al veel zorg en dit komt
500 er nog een keer bovenop. Een ander lid reageert dat niet alleen kwantitatief,
maar ook kwalitatief gekeken moet worden.

De voorzitter doet een voorzet voor het advies. De commissie kan zich vinden in
de onderbouwing van de benodigde prijsreductie van 20%, conservatievere
aannee van de duur van het behandelingsproces, die het Zorginstituut voorstelt.
505 Daarnaast bestaat er onzekerheid over de kosteneffectiviteit vanwege de wijze
waarop de kwaliteit van leven is meegenomen en speelt het feit dat indicatie-
uitbreidingen te verwachten zijn, waardoor het totaal minder 'zeldzaam' is. Voor
wat betreft de indicatie-uitbreidingen is het voorstel om hierbij rekening te
houden bij de prijsonderhandeling, namelijk door extra prijsafslagen te
510 onderhandelen wanneer er sprake is van indicatie-uitbreidingen. Dat is ook logisch
want de inspanningen van de fabrikant zijn minder groot in geval van indicatie-
uitbreidingen. Voor wat betreft de onzekerheid stelt een lid een prijsreductie van
20% voor. Als de commissie dat niet in maat en getal uitdrukt, schuift de
commissie het probleem door naar het onderhandelingsbureau. De voorzitter vat
515 nogmaals samen, er zijn argumenten om een prijsreductie van 20% te adviseren
van het Zorginstituut. Er zijn argumenten om lager te gaan zitten, namelijk de
utiliteiten. Hoe vertalen we dat in een percentage? Aan de ene kant zou gekeken
kunnen worden welke prijsreductie nodig is wanneer een conservatiever scenario
wat betreft de bepaling van de utiliteiten is meegenomen, maar over die
520 informatie beschikt de commissie nu niet. Uiteindelijk komt de commissie tot het
advies om net iets boven de 20% te gaan, namelijk 25%. Er is gediscussieerd
over of de commissie nu afwijkt van het advies van de WAR. De conclusie is dat
de commissie het advies van de WAR volgt, maar dat de commissie ook iets moet
zeggen over of de referentiewaarde als uitgangspunt genomen dient te worden of
525 dat er argumenten zijn om erboven of eronder te gaan zitten. De onzekerheid
over de utiliteiten is aanleiding voor de commissie om onder de referentiewaarde
te gaan zitten. De voorzitter concludeert dat een prijsreductie van ten minste
25% nodig is om tot een maatschappelijk verantwoorde prijs te komen. Ook het
formuleren van de stopcriteria acht de commissie van belang. De vragen van de
530 afwezige leden, onder andere over magistrale bereiding, zijn reeds gesteld. De
adviezen worden nog gedeeld met de commissie voor de finetuning.

7 Rondvraag en sluiting

535 Er zijn geen vragen voor de rondvraag. De voorzitter bedankt alle leden en
insprekers en sluit de vergadering.

Bijlage 1 bij verslag ACP 102

Zorginstituut Nederland

Risdiplam (Evrysdi®)

Sluisgeneesmiddel

Annemieke van der Waal
Floor van Heesch
Sylvia Vijgen

| Van goede zorg verzekerd |

Te bespreken indicatie

Risdiplam is geïndiceerd voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.

- Voor de gehele indicatie in de sluis geplaatst
- Voldoet voor de behandeling van patiënten ouder dan 25 jaar met SMA type 2 of type 3 (nog) **niet** aan de stand van de wetenschap en praktijk

Spinale spieratrofie (SMA)

Ernstige, zeldzame en progressieve spierziekte met zeer variabel klinisch beeld.

Soort klachten:

- Sterk verminderde mobiliteit
- Kromming van de wervelkolom
- Verlies van de arm- en handfuncties
- Verlamming van de ademhalingspijpen

Het tempo waarin dit gebeurt verschilt per type.

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 helprikscreening (1 juni 2022 gestart in NL)
- Het aantal SMN2 kopieën is de belangrijkste bepalende factor voor de ernst van SMA, maar niet de enige.

Behandelingen

Risdiplam (Evrysdi®)

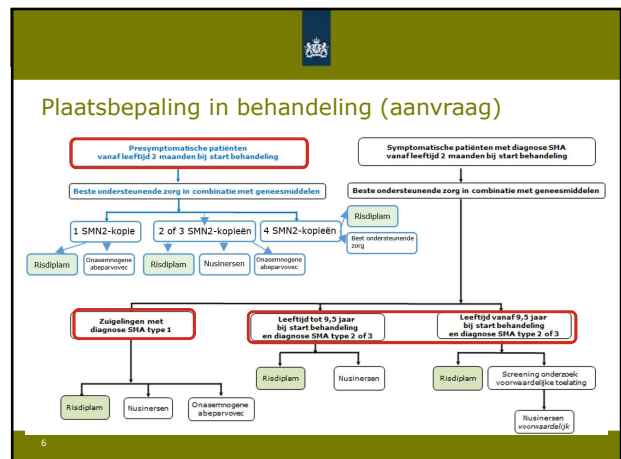
- Verbeterd de aanmaak van SMN-eiwit door wijziging *splicing* SMN2-transcript
- Orale toediening, eenmaal daags

Nusinersen (Spinraza®)

- Verbeterd de aanmaak van SMN-eiwit door wijziging *splicing* SMN2-transcript
- Na een oplaaddosis elke 4 maanden intrathecale injectie via een lumbaalpunctie (ruggenprik)

Onasemnogene abeparovoc (Zolgensma®)

- Gentherapie: nieuwe werkende kopie SMN1 gen
- Intraveneus, eenmalig



Bijlage 1 bij verslag ACP 102

Effectiviteit bij SMA type 1, 2 en 3

De vergelijkingen met nusinersen en onasemnogene abeparvovec zijn lastig doordat de patiëntpopulaties erg moeilijk te vergelijken zijn

SMA type 1
Risdiplam heeft net als nusinersen en onasemnogene abeparvovec ten opzichte van best ondersteunende zorg een klinisch relevant effect op:

- Overleving en beademingsvrije overleving
- Motorisch functie (o.a. gemeten met CHOP-INTEND)

SMA type 2 en 3
Risdiplam heeft net als nusinersen ten opzichte van placebo een klinisch relevant effect op:

- Mobiliteit en spierfunctie (o.a. gemeten met MFM32 en RULM)

7

Patiënten >25 jaar

- Voor patiënten >25 jaar voldoet risdiplam (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk
 - Er zijn geen gegevens over bekend omdat deze patiënten waren uitgesloten van de studies
- Voor deze patiënten komt risdiplam in aanmerking voor de Voorwaardelijke Toelating (VT)
 - Dit bestaat al voor nusinersen
 - Risdiplam kan in dit traject worden opgenomen
 - Daarvoor moeten alle convenantpartijen meewerken
 - Zorginstituut is hier al mee gestart

8

Effectiviteit in presymptomatische patiënten

Gepubliceerde gegevens over het effect van risdiplam bij presymptomatische patiënten zijn nog niet beschikbaar. Vergelijkingen met nusinersen en onasemnogene abeparvovec zijn daarom niet te maken.

Vergoeding op basis van extrapolatie van het werkingsmechanisme:

- Kinderen met meerdere SMN2-gen kopieën hebben een milder fenotype
- Het effect van risdiplam lijkt groter bij een kortere ziekte duur
- Er is internationale consensus (die de Nederlandse beroepsgroep onderschrijft) dat behandelingen die starten voordat symptomen zich openbaren het meest effectief zijn

9

Bijwerkingen

Vaakst voorkomende ongunstige effecten:

- Koorts
- Huiduitslag
- Diarree
- Hoofdpijn
- Misselijkheid

Lange termijn veiligheid is onbekend

Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van risdiplam klinisch relevant ongunstiger zou zijn dan de veiligheidsprofielen van nusinersen of onasemnogene abeparvovec

10

Ziektelast en referentiewaarde

	SMA type 1	SMA type 2/3
Ziektelast	0,99	0,95
Referentiewaarde	€80.000	€80.000

11

Budgetimpact & kosteneffectiviteit

- Prijs per patiënt (>20 kg) per jaar: €256.853,-
- De netto budget impact in jaar 3: €5 miljoen
 - Wanneer prijs van nusinersen 85% lager is: €28 miljoen
- ICERs van risdiplam versus BSC:
 - SMA type 1: €362.300 per QALY.
 - SMA type 2/3: €416.471 per QALY.
- Bij referentiewaarde van €80.000 per QALY
 - risdiplam niet kosteneffectief
 - De prijs zou moeten dalen (om onder €80.000 per QALY te komen):
 - met 94% (SMA type 1)
 - met 78% (SMA type 2/3)

12

Bijlage 1 bij verslag ACP 102



Conclusie beoordeling risdiplom

- Risdiplom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk
- Risdiplom is niet kosteneffectief
- Onzekerheden
 - Alleen data beschikbaar voor de korte termijn
 - Kwaliteit van het bewijs is beperkt door enkelarmige studie en weinig patiënten
 - Indirecte vergelijking met bestaande behandelingen is niet uitvoerbaar

ACP 10 juni 2022 inzake dossier Risdiplam

Geachte leden van de ACP, voorzitter,

Dank voor de gelegenheid om in uw vergadering te mogen inspreken.

Ik wil graag kort in gaan op het voorliggende advies van de WAR inzake Risdiplam en zal daarna het woord geven aan mevrouw Dalgety, die met u wil delen wat dit advies voor haar als patiënt betekent.

Voorzitter,

Allereerst graag onze waardering voor de gedegen rapporten en het feit dat er serieus is omgegaan met onze reactie op de eerste concept rapporten.

In het WAR advies treft u het SMA behandelalgoritme aan. Een indrukwekkend schema waarin is aangegeven welke patiënt met welk middel behandeld mag worden. Het resultaat van de complexe formele beoordelingsprocedures. Dit is aan patiënten niet meer uit te leggen. Zeker niet als je ziet hoe verschillend de vergoeding en beschikbaarheid van deze medicijnen nu in de verschillende Europese landen is.

Wij pleiten ervoor nieuwe veelbelovende weesgeneesmiddelen veel sneller toe te laten tot het verzekerd pakket, minder streng te beoordelen aan de voordeur en meer Europees af te stemmen. Beter monitoring van de behandeling en evaluatie na een aantal jaren zal opleveren wat de werkelijke behandelresultaten zijn. We kunnen dan beter onderbouwen wat deze middelen ons waard zijn en we kunnen onze patiënten op termijn beter ondersteunen bij hun keuze voor één van de beschikbare middelen: behandeling op maat. Of bij de nieuwe gentherapieën: een betere risico afweging door de ouders. Onze expertisecentra moeten hiervoor goed gefaciliteerd worden.

We zijn blij met het voorliggende advies omdat hiermee een derde medicijn beschikbaar komt voor patiënten met SMA.

Vooraf omdat in dit advies Risdiplam ook beschikbaar komt voor presymptomatische kinderen. En we weten inmiddels dat de beste behandelresultaten bereikt worden als de patiënten zo vroeg mogelijk behandeld kunnen worden, liefst direct na de geboorte en als er nog geen ziekte symptomen zijn. In dat kader zijn we ook bijzonder blij dat SMA sinds 1 juni van dit jaar is opgenomen in de hielprikscreening zodat nieuwe patiënten zo snel mogelijk gevonden en behandeld kunnen worden. Het eerste en echte begin van Spierziekten de wereld uit!

Dan is er, ondanks het feit dat we nu kunnen gaan beschikken over drie effectieve geneesmiddelen, nog steeds een kleine groep van zo'n 20 patiënten die nu nog buiten de behandelboot valt. Zij kunnen niet behandeld worden met Spinraza en vallen buiten de criteria van het Compassionate Use Program voor Risdiplam van Roche dat zich beperkt tot SMA type 1 en 2.

Dit is voor de betreffende patiënten en voor Spierziekten Nederland een onverteerbare situatie. Deze mensen hebben een progressieve ziekte en er is een effectief medicijn voorhanden, maar voor hen onbereikbaar! Als zij in België zouden wonen zou hun behandeling met Risdiplam gewoon vergoed worden!

Wij dringen er bij u met klem op aan om ook voor deze patiëntengroep zo snel mogelijk behandeling mogelijk te maken en hen niet in de kou te laten staan. Mevrouw Simone Dalgety behoort tot deze groep en wil graag zelf haar verhaal met u delen.

Marcel Timmen, directeur Spierziekten Nederland
10 juni 2022

Wij hebben niet type 3, we zijn het!

Ons hele leven leggen we ons erbij neer; je hebt een spierziekte, waarvoor er geen genees of verbetermiddel is. Het is wat het is. En toen kwam Spinraza. Dat gaf hoop totdat bleek dat mijn broer, ook type 3, wel behandeld kon worden, maar ik niet omdat aan de voorwaarden voldoe. Toen kwamen Zolgensma en Risdiplam. Wow toch wel wat voor ons, denk je dan, maar nee opeens is er een keuze in de types en type 3, wat ik heb, wordt ervan uitgesloten. Dus je bent eigenlijk niet gehandicapt genoeg....alsof leven met een spierziekte al niet erg genoeg is. De laatste 3 jaren gaat mijn armfunctie achteruit. Ik kan buitenshuis niet meer alles wat ik daarvoor wel kon. Ben aangewezen op hulp met eten en drinken, omdat ik zelf niet meer me arm met iets daarin naar me mond krijg. Twee jaar geleden kon ik dat nog wel. Straks kan ik net als me broer ook niet meer zelfstandig eten binnenshuis. Nu lukt dat nog met een tafeltje.

Ik ben 40 jaar en werk al 14 jaar met plezier fulltime in het MBO onderwijs. Ondanks mijn beperking maak ik het verschil in het leven van vele jongeren. Mijn armfunctie is essentieel om mijn werk te kunnen blijven doen, maar wat als dit straks niet meer gaat? Moet ik dan werken maar opgeven? Een belangrijk deel van mijn zingeving? Zoals ook de 20 anderen die net als ik nu buiten de boot vallen? We hebben gestudeerd, hebben gewoon banen en gezinnen, net als jullie. We staan ondanks onze beperking midden in het leven, maken het verschil voor anderen en dat verschil zouden we kunnen blijven maken wanneer ook wij toegang krijgen tot één van de medicaties en niet dat een twintigtal van ons wordt buitengesloten omdat we ongelukkigerwijs het verkeerde type hebben en 25+ zijn.

Alsof je leven ophoudt van belang te zijn na je 25e en het niet nodig is je levensstandaard te verbeteren. Net als een terminaal zieke. Wij worden opgegeven terwijl je met type 3 nog een ontzettend lang en fijn leven kan leiden en met wat verbetering of behoud van wat nog gaat, zelfs nog veel langer. Dus waarom worden wij buitengesloten alsof wij net als een terminaal zieke een ter dood opgeschreven groep zijn? Want alleen terminaal zieken krijgen toch geen behandeling? Waarom telt ons type 3 niet even zwaar als de andere types? Voor ons is er geen verschil, ongeacht wat voor type je hebt, SMA is SMA. Elk type heeft zijn eigen ontberingen. En als er een medicijn is, 3 zelfs, zou geen enkele SMA patiënt daarvan buitengesloten moeten worden. Dat voelt gewoon als discriminatie. Als ik namelijk toevallig type 1 of 2 had, kwam ik wel in aanmerking. Dat is toch een kromme gedachtegang? Alsof ik liever type 1 of 2 zou hebben alleen maar om de behandeling te mogen?

Het is kwetsend te horen dat andere landen geen onderscheid maken, maar Nederland wel. SMA is SMA en toevallig zijn er 4 types, maar het type zou niet moeten uitmaken voor het recht op zorg/behandeling. Medicatie is er, dan zou het ook beschikbaar moeten zijn voor iedere SMA patiënt. Het zijn er nog maar een twintigtal, waaronder ik, die nu geen behandeling krijgen, maar wel een toekomst met verdere aftakeling tegemoet zien zonder behandeling. Ik hoop dat u beseft dat dat is waar jullie over beslissen!

Geachte ACP, Geachte overige aanwezigen,

Bedankt voor de mogelijkheid om in te spreken en de tijd en energie die in het beoordelen van het dossier is gestoken. Mijn naam is Janneke Boersma en ik ben verantwoordelijk voor de patiënten toegang van geneesmiddelen bij Roche. Om te beginnen kan ik mij namens Roche, grotendeels vinden in de conclusies die naar voren komen in het advies van de WAR.

We beseffen dat we hier staan met het derde middel in een weesindicatie, en dat u zich mogelijk afvraagt of risdiplam wel nodig is? Ondanks de aanwezigheid van twee behandelopties, zijn er 73 patiënten geïncludeerd in de risdiplam CUP omdat ze niet in aanmerking komen voor de bestaande geregistreerde behandeling en zijn er patiënten die nog in afwachting zijn van een actieve behandeling. Risdiplam is dus nodig om in een onvervulde medische behoefte te kunnen voorzien.

Graag wil ik ingaan op de recente drastische veranderingen in het SMA behandel landschap. In 2018 kwam de eerste actieve therapie beschikbaar voor Nederlandse patiënten. Daarnaast is sinds deze maand SMA opgenomen in de landelijke hielprikscreening. Hierdoor zal iedere toekomstige SMA patiënt op een effectievere manier kunnen worden behandeld en kan, zoals het Zorginstituut op pagina 2 stelt, “onherstelbare schade zoveel als mogelijk worden voorkomen”.

In de beoordeelde economische modellen wordt uitgegaan van symptomatische behandeling. Door de introductie van de hielprikscreening wordt de behandeling echter al presymptomatisch gestart, wat de effectiviteit zeer waarschijnlijk vergroot. Hierdoor is Roche van mening dat, door de introductie van de hielprikscreening, het voorgestelde kortingspercentage van 85% hoger is dan nodig om te kunnen voldoen aan het kosteneffectiviteit criterium. We willen de ACP dan ook vragen om deze recente ontwikkelingen, en diens implicaties voor de kosteneffectiviteit, mee te nemen in het uiteindelijke advies.

Roche voorziet dat we financiële afspraken zullen moeten maken over de netto prijs van risdiplam. Anderzijds horen we dat er in het UMCU uitdagingen zijn in het leveren en organiseren van de zorg. We vragen ons af of het mogelijk is om een oplossing te vinden die zowel bijdraagt aan de betaalbaarheid van het geneesmiddel alsmede de uitvoerbaarheid van de zorg? Dit willen we graag verkennen.

We zijn graag beschikbaar voor vragen, en geven het woord terug aan de voorzitter.

Bijlage 4 bij verslag ACP 102 dd 10 juni 2022

Stand van de wetenschap en praktijk

Bempedoïnezuur voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk

Onzekerheden:

- LDL-cholesteroldaling als surrogaat voor ziekte- en sterftewinst;
 - Gegevens over harde uitkomsten ontbreken;
- Niet alle patiënten in de studies waren optimaal behandeld met statine en/of ezetimib;
- Het is onvoldoende duidelijk of patiënten met een statine-intolerantie in de studies ook daadwerkelijk statine-intolerant zijn;
- De studieduur is met 12, 24 en 52 weken beperkt, met name bij statine-intolerante patiënten.

Bijlage 2 voorwaarden

7

Ziektelast en referentiewaarde

Statine intolerante populatie	Statine tolerante populatie
<ul style="list-style-type: none"> • Ziektelast: 0,31 • Referentiewaarde: €20.000 per QALY 	<ul style="list-style-type: none"> • Ziektelast: 0,42 • Referentiewaarde: €50.000 per QALY

8 Afkortingen: QALY, quality-adjusted life year

Volume en kosten

Totaal aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking komt in het 3 ^e jaar na opname	139.579
Kosten per patiënt per jaar	€657
De totale meerkosten in het 3 ^e jaar na opname	€46 miljoen

9

Kosteneffectiviteit

	Statine intolerante populatie	Statine tolerante populatie
Ziektelast	0,31	0,42
Referentiewaarde	€20.000	€50.000
ICER per QALY	€12.437	€46.342
Kans op kosteneffectiviteit bij referentiewaarde (PSA analyse)	73%	50%
Kans op kosteneffectiviteit bij referentiewaarde bij prijsdaling van 50%	95%	78%

10 Afkortingen: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; PSA, probabilistic sensitivity analysis; QALY, quality-adjusted life year

Conclusie

- Bempedoïnezuur voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk in de genoemde indicatie
- Therapeutische meerwaarde t.o.v. huidige behandeling
- De meerkosten worden geraamd op €46 miljoen in het derde jaar
- De kans op kosteneffectiviteit in de statine tolerante populatie bij een referentiewaarde van €50.000/QALY is 50%
 - Bij een prijskorting van 50% stijgt de kans op kosteneffectiviteit naar 78% bij genoemde referentiewaarde

11

7 juni 2022, Amsterdam.

RE: ACP bespreking 10 juni: Definitieve rapporten bempedoïnezuur (Nilemdo®)

Geachte Commissie,

Mede namens de leden van de NVIVG-lipiden werkgroep en de Nederlandse vereniging van Cardiologie zijn wij verheugd dat het zorginstituut verklaart dat er een farmacotherapeutische meerwaarde is voor (verdere) LDLc verlaging; zeker gezien het feit dat in de recente market-survey in Europa (DaVinci studie; Ray, Eur J Prev Cardiol 2020) slechts 1 op de drie (target LDLc < 1.8 mmol/l) of zelfs 1 op de 6 (target LDLc < 1.4 mmol/l) de target LDLc waarde bereikt. Naast de thans beschikbare medicatie (statine, ezetimibe, PCSK9 remming) ziet het zorginstituut dat er derhalve ook nog plaats is voor bempedoïnezuur, zowel voor patiënten die al statines en ezetimibe gebruiken als voor patiënten die aangeven statine therapie niet te kunnen verdragen.

Als behandelaars van patiënten met een (sterk) verhoogd cardiovasculair risico zien wij verdere uitbreiding van het LDLc verlagende arsenaal graag komen. De grootste unmet need is voor behandelaars thans patiënten met sterk verhoogd cardiovasculair risico, die statine therapie niet verdragen. Alhoewel dit een zeer beperkt gedeelte van de patiënten is (dwz < 3%), worden met name deze patiënten gekenmerkt door een blijvend hoog risico omdat het LDLc sterk verhoogd is. Voor een aanzienlijk aantal van deze patiënten (dwz 1^e event met bewezen statine intolerantie, familiale hypercholesterolemie met statine intolerantie) bestaat thans reeds de mogelijkheid om ze te behandelen met PCSK9 remming in combinatie met ezetimibe als alternatief voor statines. Echter, (zeer)hoog risico patiënten zonder event hebben thans geen alternatieve opties naast het 'niet erg krachtige' ezetimibe. Combinatie van bempedoïnezuur met ezetimibe kan hier tussen dd 35-40% LDLc reductie bewerkstelligen.

Daarnaast bestaat er een unmet need voor zeer hoog risico patiënten die ondanks maximaal getolereerde LDLc verlagende therapie hun streefwaarde nog steeds niet behalen. Bij deze patiënten kan toevoegen van bempedoïnezuur rond de 18% extra LDLc verlaging bewerkstellingen.

Deze unmet needs zijn beide erkend door ZIN door bempedoïnezuur als apart cluster op te nemen.

In de budget impact paragraaf voelen wij als beroepsgroep (zie onder de geraadpleegde vertegenwoordigers) de behoefte om kort te reageren op enkele aannames; met als doel te komen tot een reële inschatting. Hieronder enkele suggesties, die ons inziens bijdragen aan een reelere inschatting van het aantal mogelijke gebruikers van bempedoïnezuur:

Ten eerste de implementatie van bempedoïne zuur vanaf jaar 1-3: Ezetimibe (rond de 20% extra LDLc verlaging en een positieve cardiovasculaire uitkomst studie 10 jaar geleden) wordt thans door ongeveer 10% van de cardiovasculaire patiënten gebruikt; dit ondanks het feit dat meer dan 50% van alle patiënten nog lang niet op target LDLc waarde is. De aanname in het rapport van ZIN dat 20% (jaar 1) tot 50% (jaar 3) van alle ezetimibe gebruikende patiënten ook bempedoïne zuur zal gebruiken, lijkt ons inziens veel te optimistisch. Een vergelijk met de uptake van PCSK9 remmers is niet opportuun, omdat PCSK9 antistoffen vele malen sterker zijn dan bempedoïnezuur (65 versus 18% verlaging); en het feit dat PCSK9 alleen aan zeer hoog risico patiënten wordt voorgeschreven

(meerendeel post-infarct).

Ten tweede, 100% adherentie is tevens niet realistisch. Statine studies tonen dat na 18 maanden >50% van de patienten hun statine medicatie geheel of gedeeltelijk stopt. En naarmate er meer medicijnen (oraal) gegeven worden, neemt het percentage stoppen verder af.

Ten derde, wij verkeren in de gelukkige omstandigheid dat er een groot aantal medicijnen zijn met verschillende aanknopingspunten, die zeer succesvol het cardiovasculaire risico kunnen verlagen: lage dosis rivaroxaban icm. Aspirine, SGLT2 remmers, dubbele plaatjesremming, GLP1 remmers, met in de pijplijn Lp(a) verlaging, etc. De tijd van aannemen dat 'routinematig' (in dit geval bij ezetimibe gebruikers) bij alle patienten bempedoïnezuur toegevoegd zal worden, lijkt derhalve niet realistisch. Per patient zal de behandelaar de afweging maken 'met welke interventie' het meeste winst behaald zal kunnen worden. In geval van bempedoïnezuur betekent dat: die categorie patienten waar de hoogst haalbare verdere LDLc reductie (in absolute zin) bewerkstelligd kan worden.

Resumerend verwachten wij dat bempedoïnezuur voor een beperkt aantal patienten met een noodzakelijke indicatie een belangrijke toevoeging zal betekenen aan ons bestaande LDLc verlagende arsenaal. Dit zal met name zijn voor hoog risico patienten die statine therapie niet verdragen maar niet in aanmerking komen voor PCSK9 remmers. Daarnaast een beperkt gedeelte van de patienten die met maximale therapie de streefwaarde voor LDLc niet behaalt, waarbij bempedoïnezuur 'gewogen' zal worden tegen alle andere potentiële medicamenten (zie eerder); in ogenschouw nemend de impact van polyfarmacie op lange termijn medicatie-adherentie.

Naar onze verwachting is dit 'marktaandeel' beduidend lager dan 10.000 (ipv >70.000 aanname in het rapport door zorginstituut).

Bovenstaand in ogenschouw nemend, spreken wij als beroepsgroep de hoop uit dat bempedoïnezuur op relatief korte termijn beschikbaar zal komen voor de omschreven patiëntengroep (net zoals de landen om ons heen zoals Duitsland), waar dit middel een verschil zal gaan maken in hun risico op hart en vaatziekten. Wij zouden het voor deze patienten betreuren als een sterke overrepresentatie van het aantal 'bempedoïne zuur gebruikers' bij zou dragen aan uit- of afstel van de toelating en vergoeding van dit middel op de Nederlandse markt.

Mede namens:

NVIVG; voorzitter Jaenine Roeters van Lennip, overig: frank visseren, Manuel Castro-Cabezas, Ben Imholz

NVvC: voorzitter Joan Meerder, overig: Anho Llem, Fabrice martens, W Timmerman

Hoogachtend

Erik Stroes

AmsterdamUMC, Amsterdam

e.s.stroes@amsterdamumc.nl

Geachte leden van de ACP,

Dank voor de mogelijkheid hier persoonlijk te mogen spreken en toelichting te geven op enkele onderwerpen van het vergoedingsdossier voor bempedoïnezuur.

Mijn naam is Lars van Markus, en ik spreek ik namens Daiichi Sankyo als directeur van de Nederlandse organisatie.

Daiichi Sankyo is een Japans farmaceutisch bedrijf met een geschiedenis op cardiovasculair gebied, met innovatieve medicatie voor onder andere Hypertensie, Acut Coronair Syndroom, en Atrium Fibrilleren. Tevens zitten wij ook in het proces om nieuwe oncologische behandel methode voor borst-, long- en darm kanker beschikbaar te maken. In Nederland werken circa 35 mensen bij Daiichi Sankyo.

In de komende 5 minuten zou ik graag drie onderwerpen willen bespreken, namelijk de klinische behoefte en meerwaarde, de budget impact en financieel risico, en tenslotte de kosten effectiviteit van bempedoïnezuur.

Het eerste punt betreft de klinische behoefte. Bempedoïnezuur kan een bestaand behandelgat vullen in het behandelarsenaal voor patiënten met een hoog of zeer hoog cardiovasculair risico die de LDL-C behandeldoelen niet bereiken ondanks geoptimaliseerde orale lipidenverlagende therapieën (zoals statines en ezetimibe) én die niet in aanmerking komen voor vergoeding van PCSK9-remmers. Dit is inclusief patiënten met een contra-indicatie voor statines of met een statine-intolerantie.

Deze patiëntengroep bevindt zich als zodanig in een behandelvacuüm ondanks de goede cardiovasculaire zorg in Nederland en geoptimaliseerde behandelingen met beschikbare medicatie zoals beschreven.

In de ingezonden brief van de Beroepsgroep aan het ZIN, van 3 augustus 2021, is de klinische behoefte voor een duidelijke plaatsbepaling van bempedoïnezuur afgegeven.

Ook is in diezelfde brief van de Beroepsgroep de therapeutische meerwaarde van bempedoïnezuur uitgesproken, in lijn met het voorgaande.

Het ZIN heeft deze klinische behoefte én de therapeutische meerwaarde van bempedoïnezuur erkend voor deze specifieke populatie.

Het tweede betreft de budget impact en het financiële risico. De afbakening van de specifieke patiëntenpopulatie is niet alleen wenselijk voor het correct gebruik van bempedoïnezuur door zorgprofessionals, maar houdt tevens direct verband met de budget impact. De inschatting van de budget impact van bempedoïnezuur door Daiichi Sankyo zit onder de grens van risicogericht pakketbeheer (< € 10 miljoen).

Echter, het ZIN beoordeelt de budget impact aanzienlijk groter (ca. 5x). Deze beoordeling is gebaseerd op een benchmark voor de marktpenetratie van een cholesterol verlagend middel die echter in de praktijk nooit gerealiseerd is.

De afbakening van de patiëntenpopulatie door de beroepsgroep, gecombineerd met de gebruiksvolumina van bempedoïnezuur in andere Europese landen én vergelijkbare behandelingen in Nederland, wijzen op een aanzienlijk lagere budget impact en dus een lager financieel risico dan nu is ingeschat door het ZIN.

Ten slotte speelt, naast therapeutische meerwaarde en budget impact, ook kosteneffectiviteit een rol in het zorgvuldige proces ter beoordeling van een gepaste vergoeding van nieuwe medicatie.

ZIN heeft geconcludeerd dat de farmaco-economische analyse voor bempedoïnezuur van voldoende methodologische kwaliteit is en dat de uitkomsten voldoende zijn voor besluitvorming.

In de kosteneffectiviteitsanalyse worden de uitkomsten van de kosteneffectiviteitsratio's vergeleken met referentiewaarden die afhangen van de ziektelast van de patiënten. Voor statine-intolerante patiënten was deze referentiewaarde € 20.000,- per QALY en voor statine tolerante patiënten € 50.000,- per QALY. De puntschattingen van de kosteneffectiviteitsratio's voor bempedoïnezuur lagen voor beiden groepen onder de referentiewaarden. Namelijk, €12.437/QALY voor statine intolerante patiënten, en €46.342 voor statine tolerante patiënten.

Wel liet de probabilistische sensitiviteitsanalyse onzekerheid zien rond deze uitkomsten, zoals gebruikelijk is in kosteneffectiviteitsanalyses. Het ZIN beoordeelde de onzekerheid rond de kosteneffectiviteitsuitkomsten van bempedoïnezuur als aanzienlijk. Welke mate van onzekerheid acceptabel wordt geacht is op dit moment niet duidelijk, omdat voor de mate

van onzekerheid geen richtlijnen of referentiewaarden zijn gedefinieerd. Het ontbreken van deze waarden maakt het lastig om bij indienen van een dossier in te kunnen schatten of aan het criterium van onzekerheid wordt voldaan of niet.

In de Eindconclusie van de Beoordelingsbrief geeft het ZIN de opmerking dat bij een prijskorting van 50% de kans op kosteneffectiviteit stijgt. Bij het ontbreken van een onderbouwing voor de keuze van dit genoemde percentage prijskorting en het ontbreken van richtlijnen voor een acceptabele mate van onzekerheid kan dit niet het uitgangspunt van een mogelijk prijsonderhandeling vormen.

Daarbij lijkt de genoemde prijsreductie van 50% om de onzekerheid te beperken in deze arbitrair daar er geen consensus gedefinieerd en gevalideerd is om aan te voldoen of na te streven.

Tenslotte, 50% prijsreductie is buitenproportioneel gezien het totale financiële risico en absolute kosten per patiënt.

Ons inziens hangen de interpretatie en relevantie van onzekerheid rond kosteneffectiviteitsuitkomsten ook samen met de totale budget impact. Bij de door ons ingeschatte budget impact voor bempedoïnezuur zijn de financiële risico's van het goedkeuren van een medicijn met deze onzekerheid rond de kosteneffectiviteit minder verstrekkend.

Overwegende het voorgaande, namelijk de erkende klinische behoefte, de erkende therapeutische meerwaarde, de geringe budget impact én puntschatting voor de kosteneffectiviteitsratio's onder de consensus ICER referentiewaarden, en de geïdentificeerde onzekerheden in de uitkomsten, zijn wij bereid, indien de ACP leden dit wenselijk achten, om samen met VWS een goede financiële overeenkomst te bereiken om deze nieuwe gewenste behandeloptie beschikbaar te maken voor zorgprofessionals en patiënten.

Zodoende vragen wij u, ACP-leden, voor akkoord voor vervolggesprekken met Buro Financiële Arrangementen Geneesmiddelen van VWS voor vergoeding van bempedoïnezuur conform de plaatsbepaling van de beroepsgroep, maar zonder de genoemde prijs reductie van 50% als startpunt van de gesprekken.

Hartelijk dank,

Lars van Markus,
Country Manager, Daiichi Sankyo Nederland

Bijlage 7 bij verslag ACP 102 dd 10 juni 2022

Zorginstituut Nederland

Cannabidiol (Epidyolex®)

Voor de behandeling van de syndromen van Dravet en Lennox-Gastaut

GVS-geneesmiddel

Annemieke van der Waal
Noraly Stam
Mohamed El Alili

| Van goede zorg verzekerd |

Te bespreken indicatie

Cannabidiol (Epidyolex®) is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het syndroom van Dravet (DS) of het Lennox-Gastaut syndroom (LGS) bij patiënten van 2 jaar en ouder

Er wordt vergoeding gevraagd voor de geregistreerde indicatie, specifiek bij **therapieresistente patiënten**
→ onvoldoende aanvalscontrole op ten minste 2 anti-epileptica

De syndromen van Dravet en Lennox-Gastaut

Zeer ernstige vormen van epilepsie die ontstaan op jonge leeftijd

Symptomen:

- Verschillende soorten aanvallen (tonisch, atonisch, absence, etc.)
- Status epilepticus
- Comorbiditeiten: ADHD, ontwikkelingsachterstand, cognitieve problemen
- Verhoogde mortaliteit met risico op onverwacht overlijden (SUDEP)

Behandelalgoritme

Vrijwel onmogelijk om aanvalsvrij te worden met medicatie. Vinden van de optimale behandeling is een kwestie van **trial and error**

LGS (op basis van internationaal consensusdocument)

1. Valproïnezuur of topiramaat
2. Combineer met lamotrigine of rufinamide
3. Combineer met felbamaat, clobazam, ketogeen dieet, nervus vagus stimulatie of off-label middelen (levetiracetam, perampanel etc.)

DS (op basis van Nlse DS richtlijn)

1. Valproïnezuur of topiramaat
2. Combineer met stiripentol en/of clobazam
3. Combineer met levetiracetam

Aantal patiënten

Dravet syndroom	Lennox-Gastaut syndroom
569 patiënten in Nederland met DS	1.952 patiënten in Nederland met LGS
285 (50%) van deze patiënten zou potentieel behandeld kunnen worden met cannabidiol	976 (50%) van deze patiënten zou potentieel behandeld kunnen worden met cannabidiol

Totaal aantal patiënten: 1.261

Dravet syndroom: Effectiviteit en veiligheid

De effectiviteit van CBD bij LGS werd onderzocht in 2 RCTs met een follow-up van 18 weken en een optionele open-label extensie.

Gunstige effecten:

DS	CBD + CLB	PCB + CLB
Aantal patiënten met een afname van >50% in convulsies	69/125 (55.2%)	24/79 (30.4%)
Verbetering in klinische score (S/CGIC)	89/125 (71.2%)	28/79 (35.4%)

Meest voorkomende bijwerkingen:
Somnolentie, verminderde eetlust, diarree, pyrexie, vermoeidheid en braken

Bijlage 7 bij verslag ACP 102 dd 10 juni 2022

Lennox-Gastaut syndroom: Effectiviteit en veiligheid

De effectiviteit van CBD bij LGS werd onderzocht in 2 RCTs met een follow-up van 18 weken en een optionele open-label extensie.

Gunstige effecten:

LGS	CBD + CLB	PCB+ CLB
Aantal patiënten met een afname van >50% in valaanvallen	58/115 (50,4%)	20/79 (25,3%)
Verbetering in klinische score (S/CGIC)	91/115 (79.1%)	31/79 (39.2%)

Meest voorkomende bijwerkingen:
Somnolentie, verminderde eetlust, diarree, pyrexie, vermoeidheid en braken

7

Stand van wetenschap en praktijk

Cannabidiol in combinatie met clobazam voldoet aan de SW&P voor **beide** indicaties (LGS en DS).

Onzekerheden:

- Bewijs voor gebruik van cannabidiol zonder clobazam is onvoldoende aangetoond (geen EMA registratie). Dit betreft de beroepsgroep en patiëntenvereniging. Kans op off-label gebruik

8

Ziektelast en referentiewaarde

Dravet syndroom	Lennox-Gastaut syndroom
Ziektelast: 0,86	Ziektelast: 0,94
Een referentiewaarde €80.000 per QALY	Een referentiewaarde €80.000 per QALY

9

Volume en kosten (Dravet en Lennox-Gastaut)

Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling in aanmerking komt	1.261
Prijs Epidyolex® per flacon	€1.224,79
Kosten per patiënt per jaar (12 – 20 mg/ kg per dag)	€29.395 - €48.992

10

Budgetimpact en kosteneffectiviteit

Meerkosten Epidyolex®	€55,6 miljoen
ICER Dravet syndroom Lennox-Gastaut syndroom	€37.584/QALY €70.561/QALY
Bij scenario met minder extreme extrapolatie van behandeldeffect na 27 maanden	
ICER Dravet syndroom Lennox-Gastaut syndroom	€109.769/QALY €108.877/QALY
Prijskorting om ICER te laten dalen: < €80.000/QALY	20%

11


Conclusie

Bij de toepassing van cannabidiol in combinatie met clobazam voor de genoemde indicaties (LGS en DS):

- Therapeutische meerwaarde t.o.v. huidige behandeling
- De meerkosten worden geraamd op €55,6 miljoen in het derde jaar
- De genoemde behandeling is kosteneffectief, echter er is veel onzekerheid rondom de kosteneffectiviteit.
 - Conservatievere scenarioanalyse: ICER >€80.000
 - Korting van minimaal 20%: ICER in dit scenario <€80.000

12

Bijlage 7 bij verslag ACP 102 dd 10 juni 2022



Toekomstige indicaties

Inmiddels geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met tubereuze sclerose complex (TSC) bij patiënten van twee jaar en ouder.

Horizonscan:

- Er lopen meerdere fase 3 studies
- Rett syndroom

13

Goedemiddag commissieleden en gasten.

Mijn naam is Anita Atema, en ik ben de General Manager voor Jazz Pharmaceuticals in de Benelux. Wij stellen het erg op prijs dat wij de gelegenheid krijgen om vandaag met u te spreken en de waarde van ons geneesmiddel Epidyolex met als actieve stof cannabidiol, afgekort ook wel CBD, te presenteren.

Epidyolex is geregistreerd voor de behandeling van het Lennox-Gastaut-syndroom (LGS) en het Dravet-syndroom (DS).

Dit zijn allebei zeer zeldzame, levenslange en levensbeperkende ziekten die worden gekenmerkt door frequente en invaliderende epileptische aanvallen die over het algemeen moeilijk te behandelen zijn. Patiënten, hun ouders en verzorgers worden daardoor enorm belast en alle betrokkenen hebben daarom een dringende behoefte aan een nieuwe behandeling die de frequentie van deze epileptische aanvallen vermindert en de niet-aanvalgerelateerde uitkomsten verbetert.

Meer dan twee decennia lang hebben GW Pharmaceuticals en nu Jazz, pionierswerk verricht in het wetenschappelijk onderzoek dat heeft geleid tot de wettelijke goedkeuring van Epidyolex door het EMA in September 2019.

We beschikken daardoor over overtuigende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Epidyolex die het resultaat zijn van significante investeringen in o.a. verschillende klinische fase 3 studies, waarbij wereldwijd bijna 1000 patiënten betrokken waren, waaronder patiënten uit Nederland. Deze resultaten zijn gepubliceerd in onder andere The Lancet en The New England Journal of Medicine.

Zoals we allemaal kunnen en mogen verwachten van het eerste en enige CBD-medicijn dat door het EMA is goedgekeurd, is een hoog niveau van toezicht nodig om te garanderen dat het geneesmiddel consequent voldoet aan de strenge normen die ten grondslag liggen aan deze wettelijke goedkeuring om bijvoorbeeld een constante kwaliteit en samenstelling van het geneesmiddel te waarborgen alsmede het monitoren van het effect en veiligheid van het geneesmiddel.

Zo voldoet elke batch Epidyolex aan strikte specificaties, wat resulteert in een zeer gecontroleerde en consistente cannabidiol-concentratie.

Daarnaast blijft Jazz investeren in het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen voor levensbedreigende en slopende ziekten, en wij nemen hierin onze maatschappelijke verantwoordelijkheid zeer serieus.

Voor verdere achtergrondinformatie over de redelijkheid van de door ons gevraagde prijs van Epidyolex wil ik u graag verwijzen naar de informatie die wij voorafgaand aan deze vergadering hebben ingediend middels het ACP-formulier.

Wat de vergoedingsaanvraag betreft, begrijpen wij dat de beoordeling van een geneesmiddel voor een zeldzame ziekte met uitdagingen gepaard gaat, en wij hebben de begeleiding, ondersteuning en de constructieve opmerkingen van het Zorginstituut (ZiN) hierbij zeer op prijs gesteld.

We zijn blij dat de beoordeling uitwijst dat cannabidiol een therapeutische meerwaarde heeft bij het Lennox-Gastaut syndroom en het Dravet syndroom. Inmiddels is Epidyolex al in 15 landen beschikbaar en vergoed en hopen we Epidyolex nu ook snel aan Nederlandse patiënten aan te kunnen bieden.

Het uitvoeren van onderzoek en het ontwikkelen van gezondheidseconomische modellen bij dit soort complexe en zeldzame ziekten is nooit gemakkelijk. Zoals erkend door de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) gaat het vertalen van een vermindering van de frequentie van epileptische aanvallen, naar schattingen van het aantal QALY's, gepaard met enige onzekerheid. Wij zijn van mening dat deze onzekerheden meer dan voldoende worden gecompenseerd middels de aannames die wij op verzoek van de WAR in de base case hebben verwerkt.

Zo wordt hierin bijvoorbeeld uitgegaan van de maximaal toegestane dosering van 20 mg/kg/dag. Dit is een veel hogere dosis dan de gemiddelde doseringen die in de klinische praktijk worden gebruikt en heeft daardoor een grote invloed op de ICER.

Maar zelfs bij deze hoge dosis van 20 mg/kg/dag ligt de gemiddelde schatting van de ICER ruim onder de 80 000 euro voor zowel het Dravet syndroom als het Lennox-Gastaut syndroom, wat resulteert in een kans van respectievelijk 77% en 59% op kosteneffectiviteit, en ICER's oplevert van 40 000 euro/QALY voor het Dravet syndroom en 70 000 euro/QALY voor het Lennox-Gastaut syndroom.

Zoals in het farmaco-economisch rapport vermeld resulteert een scenarioanalyse waarbij uitgegaan wordt van de ook in de Budget Impact Analyse (BIA) gehanteerde dosis van 12 mg/kg/dag in een dominante ICER voor Dravet syndroom, en €21.493/QALY voor het Lennox-Gastaut syndroom. Bij deze meer realistische dosering is het daarom zo goed als zeker dat Epidyolex kosteneffectief is voor beide indicaties.

Gedurende het beoordelingproces hebben we waardevolle input verkregen van klinische experts, patiënten en hun families om beter te begrijpen wat er in de dagelijkse praktijk gebeurt. We willen ook hen allemaal bedanken voor hun steun en bijdrage tijdens het indienen van het vergoedingsdossier.

Concluderend zijn wij ervan overtuigd dat de door ons gevraagde prijs billijk en aanvaardbaar is.

Nogmaals hartelijk dank voor uw tijd en we hopen dat u uw steun zult uitspreken voor het zo snel mogelijk beschikbaar maken van Epidyolex voor patiënten in Nederland.

Bijdrage aan ACP 10 juni 2022

Geachte leden van de WAR, beste toehoorders,

Dank u voor de gelegenheid om een bijdrage te mogen leveren aan deze vergadering. Dit is het derde dossier in relatief korte tijd dat gaat over de behandeling van hereditaire proximale spinale musculaire atrofie (SMA). Dat is een unieke situatie – al gaat het bij alle drie de middelen (Nusinersen, Zolgensma en nu Risdiplam) om medicijnen die de gevolgen van het gendefect van SMA ten dele corrigeren: ze verhogen de intracellulair concentratie van het eiwit SMN.

In combinatie met de vorige week geïntroduceerde hielprikscreening voor SMA geeft dit het team van het SMA expertise centrum in het UMC Utrecht de mogelijkheid om SMA te *voorkomen*; tot voor kort behandelden wij vooral kinderen en volwassenen met symptomen van deze ernstige ziekte. Er blijven tenslotte ongeveer 450 mensen in Nederland die al SMA hebben. Binnenkort kunnen wij misschien in gesprek met patiënten om te bepalen welke behandeling (Nusinersen of Risdiplam) de voorkeur heeft. Dit is een nieuwe stap in het lange proces dat in 2017 met een compassionate use programma voor de ernstigste gevallen van SMA van start is gegaan. Wij behandelen nu ongeveer 320 mensen met SMA in verschillende behandelprogramma's: reguliere vergoeding, voorwaardelijke vergoeding, compassionate use. Het in goede banen leiden van de instroom in korte tijd was een enorme opgave omdat de personele ondersteuning en financiële kaders uitdagend waren. Ik benadruk hier graag weer dat financiële ondersteuning van expertisecentra nodig is om behandeling van zeldzame ziekten mogelijk te maken.

We hebben in onze reactie op het conceptrapport een aantal opmerkingen gemaakt waaraan het Zorginstituut tegemoet is gekomen. Ik wil u danken voor die flexibiliteit. Ik realiseer me dat uw opgave een moeilijke is. We hebben opnieuw te maken met een hoge prijs – een die in hoge mate vergelijkbaar met dat van het "concurrerende" middel. Het is daarom goed om te benadrukken dat onze ervaringen met behandeling vaak positief zijn. Ook patiënten die buiten de trial criteria vallen reageren vaak goed op behandeling. Over ervaringen met nusinersen bij volwassenen is inmiddels door buitenlandse groepen gepubliceerd en de eerste meta-analyse heeft het licht gezien. Dit komt overeen met de ervaringen van het SMA team - zowel in het VT voor nusinersen als in het CUP voor Risdiplam. Als voorbeeld wil ik een ervaring noemen van een volstrekt geïmmobiliseerde man die dankzij behandeling 8 kg aankomt omdat het eten opeens wel lukt en bovendien geen gebruik meer maakt van zijn beademingsapparaat. Hij is een voorbeeld van de groep mensen die wel baat heeft bij de behandeling, maar nooit aan een trial zou hebben kunnen meedoen.

Ons uitgangspunt is dat er – in het bijzonder voor behandeling met dure geneesmiddelen – therapie op maat moet zijn. Beoordeling volgens de kaders van de trials sluit veel mensen uit. De vereniging Spierziekten Nederland (VSN) heeft dit ook al vaker onder uw aandacht gebracht. Wij zijn blij met het voornemen voor een VT voor Risdiplam voor de volwassenen ouder dan 26 jaar maar merken op dat het in het geval van Nusinersen 18 maanden duurde voordat dit van start kon gaan. Het onderzoeksprotocol dat patientenvereniging, producent en het SMA expertisecentrum destijds hebben samengesteld was in eerste instantie niet acceptabel voor het Zorginstituut. Een gecombineerd VT levert vele methodologische en logistieke uitdagingen op. Ik ben daarom van mening dat ZINL zal nu zelf moet aangeven hoe een gecombineerd VT er uit moet zien, omdat er geen aanpak is die methodologisch voor de hand ligt.

Ik vraag me ook steeds vaker af -ondanks de goede intenties van alle partijen- wat de waarde van deze lange procedure eigenlijk is geweest. De vergoedingscriteria voor Risdiplam zijn in feite de trialcriteria. We hadden dit dus ook ruim een jaar geleden (ten tijde van de EMA conclusie) kunnen vaststellen. Ik vraag me echt af of de procedures rechtvaardigen dat medicatie voor patiënten met een zeldzame ziekte in verhouding met de ons omringende landen pas laat beschikbaar komt. Misschien kunnen we leren van onze ervaringen en samen zoeken naar alternatieve wegen die de belangen van patienten zwaarder meewegen. Het team van het SMA expertisecentrum zou graag de ervaringen met de 3 dossiers van de laatste jaren nog eens met u evalueren en hoop daarom van harte dat het Zorginstituut op deze uitnodiging in zal gaan.

Hartelijk dank voor uw aandacht.

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

 Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdruckt.