

Zorginstituut Nederland

Zorg

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Datum

5 juli 2024

Onze referentie

2024026585

verslag

117

Adviescommissie Pakket

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	5 juli 2024, 11.15 uur
Vergaderplaats	Wegens technische problemen volledig online
Aanwezig	Wija Oortwijn Jan van Busschbach Marcel Verweij Hans Gelderblom Pieter van Baal Jos Schols Michael Rutgers Jacqueline Zwaap (ZIN, secretaris) Angèl Link (ZIN, plv. secretaris, verslag) Ilse van Beusekom (ZIN)
Afwezig	Stephanie Klein Nagelvoort Carla Hollak

1 Opening en mededelingen

De voorzitter opent de vergadering en heet iedereen welkom. De voorzitter licht toe dat de ACP deze keer, vanwege technische problemen, volledig online vergadert. De voorzitter hoopt dat de problemen volgende maand zijn opgelost zodat weer hybride vergaderd kan worden.

Stephanie Klein Nagelvoort en Carla Hollak zijn verhinderd.

Er zijn geen leden met conflicterende belangen ten aanzien van het geagendeerde middel.

De secretaris meldt dat er drie verzoeken om inspraak zijn ontvangen namelijk van de patiëntenvereniging, de beroepsgroep (kinderartsen en internisten metabole ziekten gezamenlijk) en de fabrikant.

2 Verslag van de vergadering 116 van 3 mei 2024 (ACP 117-2)

Marcel Verweij vindt het een mooi verslag waar de overwegingen mooi staan weergegeven. Hij zou graag zien dat er een zin wordt toegevoegd waaruit blijkt dat het een stevige discussie betrof. Op die manier komt beter tot uiting dat er verschillende visies leefden en dat die zijn gewogen en hebben geleid tot het beschreven advies.

3 Stukken ter kennisneming (ACP 117-3)

Er zijn geen vragen naar aanleiding van de stukken ter kennisneming.

4 Pakketadvies olipudase alfa (Xenpozyme®) voor de behandeling van volwassenen en kinderen met zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B en manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel (ACP 117-4)

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
5 juli 2024

Onze referentie
2024026585

Een medewerker van het Zorginstituut leidt het onderwerp in aan de hand van een presentatie (bijlage 1).

De leden hebben de volgende vragen/opmerkingen:

- Uiteindelijk is het middel toch in de sluis beland. Als het bij zorgverzekeraars was komen te liggen, had er dan ook een prijsonderhandeling plaatsgevonden of was het dan zonder meer ingestroomd? ANTWOORD: Dan was de prijs door de zorgverzekeraars onderhandeld en eveneens niet zonder meer ingestroomd.
- Bij kinderen heeft er weliswaar geen vergelijkend onderzoek plaatsgevonden maar werd er wel een effect gevonden op kwaliteit van leven tussen de voor- en nameting.

Er zijn geen verdere vragen meer. De voorzitter nodigt mevrouw Dekker uit om namens de patiëntenvereniging volwassenen en kinderen met stofwisselingsziekten (VKS) in te spreken. Zij doet dit aan de hand van een korte presentatie. De presentatie en de inspreektekst zijn bijgevoegd als bijlage 2. Mevrouw Dekker geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. Er zijn geen vragen, maar de commissie geeft aan dat deze persoonlijke verhalen wel een goed beeld hebben gegeven. De (ouders van de) patiënten worden bedankt voor het delen van hun ervaringen.

Mevrouw Brands wordt uitgenodigd om in te spreken namens de beroepsgroep van de kinderartsen en de internisten metabole ziekten. Op de vraag over conflicterende belangen antwoordt zij dat het Amsterdam UMC via de Amsterdam Medical Research (AMR) financiële en contractuele afspraken met betrekking tot de olipudase alfa fase 3 trial heeft, maar dat daar geen persoonlijke vergoedingen bij betrokken zijn en ook anderszins geen financiële belangen. Haar inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 3.

De volgende vragen zijn gesteld:

- Het betreft een heterogeen ziektebeeld. Het lijkt ingewikkeld om te beoordelen bij wie het middel goed gaat werken en bij wie niet. Kunt u toelichten hoe dat in zijn werk zal gaan? ANTWOORD: Er zijn start- en stopcriteria opgesteld. Zo moet er sprake zijn van een combinatie van symptomen die leiden tot klinische symptomen. Alleen een vergrote mild zonder verdere klachten, is niet genoeg. Er is in het expertisecentrum ervaring mee opgedaan, hierdoor kan er een goede inschatting gemaakt worden.
- Zou in geval van alleen een vergrote mild een splenectomie (het verwijderen van de milt) een alternatieve behandeling kunnen zijn? ANTWOORD: in geval van splenectomie bestaat er een hoog risico's op infecties. Dat doe je niet zomaar. Bij de ziekte van Gaucher doen ze het niet meer om die reden.
- Is na te gaan of er sprake is van neurologische schade, zonder dat deze schade reeds tot uiting komt? ANTWOORD: nee dat is niet na te gaan.
- Een commissielid geeft, kijkend naar de stopcriteria, aan dat het hem een moedig besluit lijkt om de behandeling te staken. Hij vindt het dapper dat dat is meegenomen in het protocol.
- Is het de verwachting dat de behandeling effect gaat hebben op overall survival? Waar overlijden op dit moment de patiënten aan? ANTWOORD: de

studies zijn te kort om een uitspraak te doen over de overall survival, maar de inspreker denkt van wel. Pediatrische patiënten overlijden in de meeste gevallen aan leverfalen en bloedingen. Een vergrote mild en lever kunnen dat veroorzaken. Bij volwassenen is vaker de beperkte longfunctie reden van overlijden. Door het feit dat mild- en levervolume verbeteren, maar ook de stollingswaarden, verwacht de inspreker dat het zal leiden tot een effect op overall survival. Ook de verbetering in de longfunctie zal daarbij een rol spelen.

- In Nederland worden sinds enige tijd twee volwassen patiënten behandeld. In de studie werd geen klinische relevant verschil gevonden op kwaliteit van leven. Wat zijn jullie ervaringen in de praktijk? ANTWOORD: Patiënten ervaren vooral dat ze meer energie hebben, wat hun levensruimte groter maakt en daardoor positief van invloed is op de kwaliteit van leven.
- Een commissielid spreekt zijn waardering uit dat de beroepsgroep zich kritisch uitlaat over de hoge vraagprijs.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter bedankt de inspreker voor haar heldere uiteenzetting en het van tevoren delen van het concept gepast gebruik protocol.

De voorzitter nodigt de heer In 't Veld uit om namens de fabrikant Sanofi in te spreken. Hij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. Zijn inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 4. Er zijn geen vragen, de voorzitter dankt de inspreker voor zijn toelichting.

De voorzitter vat het vertrekpunt van de gedachtevorming samen:

- Het betreft een sluisgeneesmiddel voor een zeer zeldzame, erfelijke aandoening met een heterogeen ziektebeeld en een hoge ziektelast van 0,73 (kinderen) en 0,74 (volwassenen).
- Het betreft de eerste enzymvervangings therapie voor deze indicatie. Het is daarmee ook de eerste behandeling dat mogelijk een effect heeft op de ziekteprogressie van ASMD en de symptomen van ASMD buiten het centrale zenuwstelsel.
- Het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk: het laat positieve effecten zien bij volwassenen voor mildvolume, levervolume en longdiffusiecapaciteit. Bij kinderen werden eveneens positieve effecten gevonden op mild- en levervolume. De studies toonden geen klinisch relevant effect aan op de kwaliteit van leven. Bij de kinderen heeft er geen vergelijkend onderzoek plaatsgevonden, maar de kinderen lieten wel een verbetering van kwaliteit van leven te zien over de tijd.
- Het blijft de vraag welke patiënten het meeste baat hebben van behandeling met olipudase alfa. ASMD is namelijk een zeer veelzijdig ziektebeeld waarbij de mate van enzymactiviteit bepaalt in welke mate de patiënt klachten ervaart van de ziekte. De beroepsgroep heeft recent (maart 2024) een concept protocol met start- en stopcriteria opgesteld.
- Ongeveer 20 patiënten (8 kinderen/12 volwassenen) per jaar zullen behandeld gaan worden. De prijs per patiënt per jaar is afhankelijk van het lichaamsgewicht en ligt tussen de € 526.991 (kinderen) en € 819.764 (volwassenen) per patiënt per jaar. In totaal is de budgetimpact ongeveer €13,1 miljoen.
- Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse zoals ingediend door de registratiehouder niet inhoudelijk beoordeeld. De door de fabrikant berekende ICER komt op ongeveer €1,60 miljoen/QALY voor volwassenen en €1,07

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
5 juli 2024

Onze referentie
2024026585

miljoen/QALY voor kinderen. De door de registratiehouder berekende ICER ligt dus een factor 12 (in geval van kinderen) tot 20 (in geval van volwassenen) boven de maximale referentiewaarde van €80.000/QALY die gerelateerd is aan de hoogste ziektelast categorie.

- Er zijn op dit moment nog geen gegevens bekend of behandeling met olipudase alfa ook leidt tot een vermindering van het aantal ASMD-gerelateerde complicaties en tot een verbetering van de levensverwachting.
- Op de horizonscan staan geen andere nieuwe geneesmiddelen voor deze indicatie en er worden op de horizonscan geen indicatie-uitbreidingen verwacht voor olipudase alfa.

De voorzitter opent de gedachtevorming.

De commissie spreekt haar complimenten uit voor de indrukwekkende inspraak van de patiëntenvereniging, de wijze waarop de beroepsgroep reeds inzichtelijk heeft gemaakt op welke wijze zij dit middel zo passend mogelijk willen gaan inzetten en de fabrikant die tijdens de inspraak al aangaf bereid te zijn de vraagprijs met ten minste 24% (van €13,1 miljoen naar €10 miljoen per jaar) te verlagen. Deze inspraken hebben de commissie geholpen bij hun gedachtevorming.

Een lid meldt dat hij het een historische stap vindt, dat er geen volledige farmaco-economische analyse ligt, omdat evident is dat de kosteneffectiviteit zeer ongunstig is. Naar zijn mening kan dit de slagkracht van het Zorginstituut versterken.

Hoewel een eerste reactie van de commissie bij een dergelijk extreem hoge vraagprijs per patiënt en een dergelijke ongunstige kosteneffectiviteit is om te adviseren om het middel niet op te nemen in de basisverzekering (en ook geen prijsonderhandeling te adviseren) acht de commissie in dit unieke geval toch een advies over prijsonderhandeling aangewezen om de volgende redenen:

- Het betreft een eerste behandeling van een ernstige ultra-zeldzame, erfelijke aandoening dat mogelijk een effect heeft op de ziekteprogressie.
- Naast een hoge ziektelast in termen van proportional shortfall (0,74/0,73) gaan er ook in absolute zin veel QALY's verloren (ongeveer 49 in geval van kinderen en 31 in geval van volwassenen in termen van fair innings).
- De persoonlijke ervaringen die gedeeld werden door de patiëntenvereniging en de toelichting van de beroepsgroep laten zien dat de eerste effecten indrukwekkend zijn. Ook al bestaat er nog onzekerheid over de kwaliteit van leven en het effect op overleving, de commissie is van mening dat olipudase alfa veelbelovend is.
- Ook acht de commissie een grotere mate van onzekerheid over de (kosten)effectiviteit acceptabel. Enerzijds omdat het een ultra-zeldzame aandoening betreft, maar ook omdat de commissie na het zien van de gepast gebruik afspraken (zoals beschreven in het protocol) en de toelichting door de beroepsgroep er vertrouwen in heeft dat dit middel passend zal worden ingezet.
- Doordat olipudase alfa geen effect heeft op de neurologische symptomen van de ziekte, bestaat wel het risico dat patiënten door dit middel weliswaar langer leven, maar met ernstige neurologische schade. De commissie vindt het noodzakelijk en moedig van de beroepsgroep dat hiermee bij de start- en stopcriteria rekening gehouden is.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
5 juli 2024

Onze referentie
2024026585

De vervolgvraag die de commissie heeft gesteld, is welke prijs maatschappelijk aanvaardbaar is voor dit middel. Daarbij heeft de commissie naast bovengenoemde overwegingen het volgende meegewogen:

- De commissie heeft er begrip voor dat de ontwikkelkosten, doordat het een ultra-zeldzame aandoening betreft, minder snel kunnen worden terugverdiend.
- De commissie is echter van mening dat de effecten wel tegen de kosten moeten opwegen. De commissie begrijpt dat er sprake is van een ontwikkeltraject van ongeveer 20 jaar, maar vindt ook dat de belasting-/premiebetaler niet volledig voor die kosten zou moeten opdraaien. Om die reden zou een bedrag boven de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY niet te verdedigen zijn.
- Een lid stelt dat het bij het risico van de fabrikant hoort dat ontwikkelkosten soms worden terugverdiend en soms niet. Als de premiebetaler alle R&D kosten moet terugbetalen, waarom is er dan een private partij?
- Dat betekent dat, uitgaande van het dossier van de fabrikant, de kosteneffectiviteit minimaal 12 keer (in geval kinderen) tot minimaal 20 keer (in geval van volwassenen) hoger ligt dan de maximale referentiewaarde van de hoogste ziektelast (80.000 euro per QALY). Het is niet wenselijk om voor kinderen en volwassenen verschillende prijzen te adviseren en te onderhandelen. De commissie heeft zich de vraag gesteld of zij een prijs moet adviseren die 12 keer lager is dan de vraagprijs, of 20 keer, of een prijs die ergens daartussen ligt. Vanwege de argumenten die eerder zijn genoemd meent de commissie dat hier een enigszins mild oordeel op zijn plaats is. Niettemin betekent dit milde oordeel nog steeds dat voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs, een reductie nodig is die neerkomt op een prijs die 12 keer zo laag is als de vraagprijs.
- Tot slot voegt een lid toe dat hij ziet dat de druk die op de onderhandeling ligt groot is, omdat er reeds vijf patiënten met het middel behandeld worden.

De commissie was het snel met elkaar eens dat het advies zou moeten luiden om olipudase alfa voor de genoemde indicatie niet op te nemen in de basisverzekering tenzij prijsonderhandeling leidt tot een prijsdaling met een factor 12. De commissie hoopt dat partijen snel tot overeenstemming komen, zodat dit middel snel ter beschikking komt.

De commissie vindt het daarnaast noodzakelijk om de afspraken over de inzet van de indicatiecommissie, start- en stopcriteria, dataverzameling en monitoring vast te leggen in een weesgeneesmiddelenarrangement. In het kader van cyclisch pakketbeheer verzoekt de commissie het Zorginstituut de resultaten over de tijd te volgen en te bekijken of nieuwe gegevens tot wijziging van de conclusies leidt.

De voorzitter dankt de insprekers voor hun bijdrage en sluit dit agendapunt af.

5 Rondvraag

De voorzitter bedankt alle aanwezigen en de insprekers. Zij hoopt iedereen de volgende keer weer fysiek te kunnen ontvangen. De voorzitter sluit de vergadering.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
5 juli 2024

Onze referentie
2024026585

Zorginstituut Nederland

Olipudase alfa (Xenpozyme®) voor de ziekte van Niemann- Pick Type A/B en Type B

Sluisgeneesmiddel

Marijke de Vries (Secretaris WAR-CG)
Naomi Wartenberg (Farmacotherapeutisch adviseur)
Carly Sweegers (Farmaco-economisch adviseur)

Van goede zorg verzekerd | 5 juli 2024

Context sluis plaatsing

- In eerste instantie zouden de zorgverzekeraars dit afhandelen
- Toen volgde toch sluisplaatsing met eis van dossier (FT, BIA, FE) voor Zorginstituut

11 juli 2024 2

Te bespreken indicatie

Olipudase Alfa (Xenpozyme®) is geregistreerd bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van de ziekte van Niemann-Pick (zure-sfingomyelinasedeficiëntie, *Acid Sphingomyelinase Deficiency*, **ASMD**) type A/B of type B

- Erfelijke aandoening
- Te kort aan en/of minder werkzaam van het eiwit zure sfingomyelinase (ASM)
- Verminderde afbraak van bepaalde vetten (sfingolipiden)
- 28 mensen met ASMD in Nederland, waarvan 14 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met olipudase alfa.
- **Claim:** Meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg

5 juli 2024 3

ASMD

- Infantiele neuroviscerale ASMD (**ASMD type A**)
 - Ernstigste vorm
 - Symptomen ontstaan na geboorte
 - Zeer ernstige en snelle neurologische achteruitgang
 - Overlijden voor derde levensjaar
- Chronische viscerale ASMD (**ASMD Type B**)
 - Zeer variabel ziektebeeld
 - Langzamere ziekteprogressie
 - **Geen neurologische klachten**
 - Mediane levensverwachting is 23,5 jaar (0,58-72 jaar)
- Chronische neuroviscerale ASMD (**ASMD Type A/B**)
 - Mengvorm type A en type B
 - Over het algemeen ernstiger dan ASMD type B met snellere ziekteprogressie
 - **Neurologische klachten**
 - Mediane levensverwachting is 8,5 jaar (2-32 jaar)

5 juli 2024 4

Symptomen van ASMD

- Symptomen en ernst afhankelijk van mate van enzymactiviteit en aangedane orgaan
 - **Vergrote milt en/of lever** (meeste patiënten)
 - **Longziekte** met terugkerende longontstekingen¹
 - Chronische pijn, vermoeidheid en **kortademigheid**
 - Neurologische klachten: Leerproblemen, ontwikkelingsachterstand, spierzwakte, gedragsstoornissen, zenuw schade en verminderde reflexen.
- Complicaties van ASMD zoals:
 - Leverfibrose, levercirrose en leverfalen
 - Bloedingen
 - Ernstige longontstekingen
 - Verhoogd risico hart- en vaatziekten
 - Afsterven van zenuwcellen (alleen ASMD type A en ASMD type A/B)

5 juli 2024 5

Huidige behandeling

- Best ondersteunende zorg:
 - Het verminderen van de symptomen
 - Het verbeteren van de kwaliteit van leven en
 - Het monitoren en behandelen van complicaties van ASMD

Olipudase alfa eerste enzymvervangende therapie:

- Eerste behandeling die mogelijk ziekte remt en/of klachten vermindert
- Passeert bloedhersenbarrière **niet**
- Kan **niet** worden gebruikt voor ASMD type A óf patiënten met ASMD type A/B en ernstige of zeer progressieve neurologische klachten
- Levenslange behandeling

5 juli 2024 6

Passend onderzoek/Cruciale uitkomstmaten

Gebruik surrogaat uitkomstmaten acceptabel:

- Om klinisch relevant effect vast te stellen op mortaliteit/sterfte zijn grote patiëntaantallen en een zeer lange follow-up duur noodzakelijk.
- Aandoening met zeer kleine aantal patiënten met deze ziekte en het zeer heterogene ziektebeeld.
- Studie zou langer dan 20 jaar moeten duren om een effect op sterfte te kunnen aantonen.

Gunstige effecten

- *Mortaliteit/Sterfte*
- Miltvolume
- Longdiffusiecapaciteit (DLco)
- Levertvolume
- Kwaliteit van leven (SRS-score, FACIT-Dyspneu score, EQ-5D-5L, SF-36 en PedsQL)

11 juli 2024

7

Gunstige en ongunstige effecten **volwassenen**

- RCT 52 weken
 - Geen gegevens over effect op sterfte en/of ASMD-gerelateerde complicaties
 - **Klinisch relevante vermindering van het miltvolume.**
 - 94,4% van de patiënten had een vermindering \geq 30%
 - **Klinisch relevante verbetering van de longdiffusiecapaciteit.**
 - 27,8% van de patiënten had een verbetering \geq 15%
 - **Klinisch relevante vermindering van het levertvolume.**
 - **Geen klinisch relevant effect gevonden op de kwaliteit van leven**
- De kwaliteit van het bewijs is redelijk of laag
- Geen ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten of stakers wegens ongunstige effecten in studie.

5 juli 2024

8

Gunstige en ongunstige effecten **kinderen**

- Enkelarmige studie 52 weken -> Indirecte vergelijking met natuurhistorische controle
- Geen gegevens over effect op sterfte en/of ASMD-gerelateerde complicaties
 - **Klinisch relevante vermindering van het miltvolume**
 - Alle patiënten hadden een vermindering \geq 30%
 - **Geen klinisch relevant effect op de longdiffusiecapaciteit**
 - **Klinisch relevante vermindering van het levertvolume**
 - **Voor kwaliteit van leven (PEDS-QL) was er geen vergelijking mogelijk** met natuurhistorische controle.
- De kwaliteit van het bewijs is zeer laag
- Drie kinderen ernstige interventie-gerelateerd ongunstig effect (infusie-gerelateerd ongunstig effect), geen stakers, geen vergelijking met natuurhistorische controle
- Geen vergelijking met natuurhistorische controle mogelijk

5 juli 2024

9

Onzekerheden

- Kwaliteit van bewijs bij kinderen zeer laag vanwege studieopzet
- Lange termijn effectiviteit: Geen gegevens over effect op sterfte en/of ASMD-gerelateerde complicaties.
- Kwaliteit van leven verbetering niet aangetoond: moeilijk aan te tonen in volwassenen, niet mogelijk in uitgevoerde studie bij kinderen
- Welke mensen met ASMD hebben baat bij behandeling?
 - -> Gepast Gebruik

5 juli 2024

10

Evidence to conclusion

- Olipudase alfa is de eerste behandeling die de ziekteprogressie mogelijk kan remmen of zelfs stoppen
- Geen alternatieve behandeling, nu alleen monitoring en behandeling van symptomen en complicaties.
- Lange termijn studies: effecten houden aan en verbeteren mogelijk nog verder
- Vermindering van miltvolume en levertvolume tussen kinderen en volwassen zijn minstens gelijkwaardig
- Studies laten zien dat de stapeling van vetten in de lever afneemt

5 juli 2024

11

Stand van de wetenschap en praktijk

- Meerwaarde heeft t.o.v. best ondersteunende zorg en voldoet aan SWP.
- Gepast gebruik gewenst:
 - Start- en stopcriteria
 - Monitoring
 - Dataverzameling
- Beroepsgroep heeft al een concept protocol voor gepast gebruik opgesteld.

5 juli 2024

12

Volume en verwachte kosten op basis van de vraagprijs van olipudase alfa (Xenpozyme®)

3 ^e jaar na opname in verzekerde pakket	Olipudase alfa
Totaal aantal patiënten dat behandeld wordt	20 (8 kinderen, 12 volwassenen)
Kosten voor heel jaar behandelen - kind	€ 526.991
Kosten voor heel jaar behandelen - volwassene	€ 819.764
Totale meerkosten	€13,1 miljoen

5 juli 2024

13

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft alleen een kosteneffectiviteitsnotitie geschreven

Op basis van

- A) de kosten per patiënt per jaar en
- B) de grote lijnen uit de kosteneffectiviteitsanalyse zoals ingediend door de registratiehouder*

stelt het Zorginstituut vast dat de behandeling met olipudase alfa **niet kosteneffectief** is.

Er zal een zeer hoge prijskorting nodig zijn voordat olipudase alfa in de buurt komt van een kosteneffectieve behandeling.

→De registratiehouder komt uit op een referentiewaarde van €80.000/QALY en een ICER van ongeveer €1,60 miljoen/QALY voor volwassenen en €1,07 miljoen/QALY voor kinderen.
→De berekende ICER ligt dus een factor 12 tot 20 boven de hoogste door het Zorginstituut geaccepteerde referentiewaarde van €80.000/QALY.

5 juli 2024

14

Conclusie wetenschappelijke weging

- Olipudase alfa bij de behandeling van volwassenen en kinderen met manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel van zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- Opname van dit geneesmiddel in het verzekerde pakket resulteert in meerkosten van €13,1 miljoen.
- Behandeling met olipudase alfa is niet-kosteneffectief en ICER ligt zeker een factor >10 boven de referentiewaarde

5 juli 2024

15

Gepast gebruik protocol

- **Enkel patiënten behandelen in expertisecentrum**
- Indicatiecommissie:
 - **Wie wel** behandelen:
 - Patiënten met duidelijke klachten en/of progressie van de ziekte.
 - **Wie niet** behandelen:
 - Patiënten zonder klachten en progressie van de ziekte
 - Patiënten met ernstige of zeer progressieve neurologische klachten
 - Patiënten waarbij neurologische klachten het meest van invloed zijn op dagelijks leven.
- Monitoring
 - Behalen van klinisch relevante verbetering op één van de relevante uitkomsten na 6 maanden en na 12 maanden behandeling.
 - Geen snelle progressie van neurologische klachten bij ASMD type A/B of progressie van neurologische klachten verslechtert kwaliteit van leven.
- Dataverzameling
 - Register
 - Doelmatigheidsonderzoek

11 juli 2024

16

Overige overwegingen

- Olipudase alfa is de eerste behandeling die de ziekteprogressie mogelijk kan remmen of zelfs stoppen
- Geen alternatieve behandeling beschikbaar.
- Geen andere behandelingen op horizonscan voor ASMD
- Geen indicatie-uitbreidingen te verwachten voor olipudase alfa
- In 2023 bedroeg de wereldwijde omzet van olipudase alfa €91 miljoen
- Gepast gebruik protocol reeds in concept vormgegeven

5 juli 2024

17

Mw. L.



stofwisselingsziekten.nl

Nola

26-3-2021



stofwisselingsziekten.nl

Nola



stofwisselingsziekten.nl

Nola



stofwisselingsziekten.nl

Nola



stofwisselingsziekten.nl

Loua

22-11-2022



stofwisselingsziekten.nl



Inspraak namens Patiënten

ACP 5 juli; Olipudase alfa voor NP A/B

Beste leden van de ACP,

Als vertegenwoordiger van patiënten mag ik het woord tot u richten om de waarde die de behandeling met Olipudase alfa heeft voor patiënten en ouders, inzichtelijk te maken.

Dia 1

Mw. L.

Ik begin graag met het verhaal van een volwassen patiënt die de afgelopen 8 jaar om de paar maanden naar ons, de patiëntenvereniging, belde om te vragen hoelang het nog zou duren voordat de enzymtherapie beschikbaar zou komen. Zij kwam niet in aanmerking voor deelname in de trial, omdat haar lever en milt niet genoeg vergroot zijn. Maar ze heeft wel toenemende klachten van haar longen door fibrose, waar behandeling met enzymtherapie mogelijk stabilisatie kan bieden. Of zij in aanmerking komt zal een medische afweging zijn. Natuurlijk moet ze voldoen aan de start-criteria, zoals die worden voorgesteld in het gepast gebruik protocol. Zij is wel een goede illustratie van het feit dat de behandeling al heel lang verwacht wordt. De hoop dat behandeling verlichting kan geven van symptomen die ze ervaart ook al mocht ze niet meedoen aan de klinische studies.

Er worden in Nederland al twee jonge kinderen behandeld met Olipudase alfa op “named patient” basis. Van beide kinderen vertel ik hier het verhaal vanuit de beleving van de ouders.

Dia 2

Marco en Marloes, ouders van Nola:

Onze tweede dochter Nola is op 26 maart 2021 geboren. Ze was bijna altijd ziek.

Nola braakte vaak, had oorontstekingen, hevige diarree of juist obstipatie en ging van verkoudheid naar verkoudheid. Ze heeft het eerste jaar ontzettend vaak antibiotica nodig gehad en kreeg daarbij ook vervelende bijwerkingen.

Ze zat totaal niet lekker in haar vel, was heel eenkennig en bleef het liefst op schoot.

Vlak na haar eerste verjaardag kreeg ze de waterpokken en werd ze doodziek. Ze kon niet meer zelf zitten of vast voedsel eten en werd weer een baby. Na weer een bezoek aan de SEH werd ze opgenomen met een longontsteking waarbij ze extra zuurstof nodig had.

Dia 3

Uit bloedonderzoek bleken haar leverwaarden veel te hoog, zo ook haar cholesterol. Op de echo zagen ze dat haar lever en milt fors vergroot waren. Dit leidde vlak voor haar 2e verjaardag tot de hartverscheurende diagnose ASMD. Het was een enorme opluchting dat we mochten starten met de behandeling!

Dia 4

Wij hebben werkelijk een ander kind gekregen sinds Nola de enzymtherapie krijgt. Een levenslustige, spontane deugniet die niet stil kan zitten. Ze gaat met veel plezier naar de opvang, is nog maar amper ziek en heeft geen antibiotica meer nodig gehad. Haar leverwaarden zijn weer bijna normaal ondanks dat ze nog geen volledige dosering kreeg. Ook haar cholesterolwaarden zijn weer goed!

Dia 5

De behandeling die Nola nodig heeft, is cruciaal voor haar overleving en voor haar kwaliteit van leven. Terug moeten naar een leven zonder enzymtherapie, voelt alsof we opnieuw de diagnose krijgen. Hartverscheurend. Wij zijn ten einde raad als de therapie niet door kan blijven gaan. We weten dan zelf echt niet meer wat we moeten doen om het leven van onze dochter te redden.

[Dan van de moeder van Loua, Yaelle](#)

Dia 6

Op 22 november 2022 werd onze prachtige dochter Loua Lola geboren. Ze was klein maar fijn, met een opvallend bol buikje. We dachten dat dit gewoon een onschuldige eigenschap was. Maar ze leek enorme ongemakken te ervaren. Hoe ontdek je dan wat er aan de hand is?

Dia 7

Toen Loua drie maanden oud was kreeg ze geel oogwit en later ook een gele huid. Ze werd suffer en de uitslag van bloedonderzoek toonde enorm verhoogde leverwaarden. Na veel onzekerheid kregen we in juli 2023 de diagnose die we het meeste vreesden: ASMD (Niemann-Pick type A/B).

Dia 8

Loua's lever en milt waren ernstig vergroot. Daarnaast had Loua al longschade als gevolg van deze allesvernietigende ziekte. Ze kon zich niet normaal ontwikkelen; haar leven bestond uit vele ziekenhuisbezoeken en onderzoeken. Haar motorische ontwikkeling bleef achter omdat ze niet op haar buik kon liggen vanwege de vergrote organen.

In november 2023 kregen we te horen dat Loua de enzymtherapie mocht gebruiken. Sindsdien hebben we snel verbeteringen opgemerkt. Loua's lichamelijke ongemakken namen af, haar bolle buikje leek kleiner te worden en onderzoeken toonden aan dat haar milt al was gekrompen. Haar bloedwaarden verbeterden aanzienlijk, zelfs voordat ze de volledige dosis van de enzymtherapie kreeg.

Dia 9

We zijn ons zeer bewust van het feit dat de enzymtherapie niets kan betekenen voor de neurologische klachten die Loua nu al in lichte mate heeft en die in de toekomst waarschijnlijk zullen verergeren. We begrijpen dat de voordelen van de enzymtherapie moeten worden afgewogen tegen de mogelijke neurologische klachten die Loua nog kan ontwikkelen. Maar zolang Loua functioneert zoals ze nu doet, biedt de enzymtherapie een grote meerwaarde om haar kwaliteit van leven zo hoog mogelijk te houden.

Dia 10

Daarom hopen we op het kunnen voortzetten van Loua's medicatie. Deze therapie geeft ons hoop en biedt Loua de kans op een betere kwaliteit van leven. Deze beslissing kan een wereld van verschil maken voor Loua en voor ons gezin.

[Tot zover de praktijk van ouders.](#)

Niemann Pick A/B is een erg zeldzame ziekte. Na het beoordelen van het farmacotherapeutische bewijs, komt het zorginstituut tot de conclusie dat olipudase alfa voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Maar ja, die prijs en het kostenbeslag.... Ik hoor de verschillende leden van

uw commissie al mompelen over de aantallen verpleegkundigen die van de prijs van een jaar behandeling van een patiënt met ASMD betaald zouden kunnen worden.

Maar het gaat hier om toegang tot een behandeling die als enige het perspectief op de ziekte verbetert en het lijden van deze patiënten en families vermindert. Het maakt patiënten niet blij dat hun behandeling veel kost. Terwijl ze wel blij zijn met de mogelijkheid die deze biedt. Voor hen komt meer gezondheid voor de belangen van de Pharma-industrie. Laat hen dan niet de rekening betalen door toegang onmogelijk te maken.

Wij roepen uw commissie op om vertrouwen uit te spreken in een goede samenwerking met het expertisecentrum in het Amsterdam UMC, het reglement wat wordt opgesteld voor gepast gebruik en onderhandelingen over de prijs. Ga niet alleen af op een theoretisch kostenbeslag bij uw advies. Kijk naar de patiënten vooral naar de jonge kinderen, ook al is er onzekerheid over de toekomst. Dat is helaas normaal bij zeldzaam voorkomende, heterogene ziekten. Maar geen reden om niet nu iets te doen aan hun kwaliteit van leven.

Geachte aanwezigen,

COI Transparantie en disclosures

Het Amsterdam UMC heeft via de Amsterdam Medical Research (AMR) financiële en contractuele afspraken met betrekking tot de olipudase alfa fase 3 trial, maar daar zijn geen persoonlijke fees bij betrokken en ook anderszins geen financiële belangen.

Hartelijk dank voor de gelegenheid om hier vandaag namens de beroepsgroep in te spreken over het middel olipudase alfa. De beroepsgroep is het eens met de conclusie van het Zorginstituut dat olipudase alfa voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Echter, de hoge prijs van het middel blijft een belangrijk obstakel. Om de werkzaamheid in de praktijk nog extra toe te lichten wil ik graag onze ervaringen delen en daarnaast onze standpunten toelichten met betrekking tot dit middel.

Ervaringen met olipudase

Op dit moment hebben we in Nederland vijf patiënten behandeld met olipudase. Dit betreft twee volwassenen die hebben deelgenomen aan de trial en al jaren profiteren van de behandeling, evenals drie kinderen via een named-patient programma, die eveneens positieve effecten ervaren.

Bij de kinderen zien we snel belangrijke effecten van het middel. Het leidt relatief vlug tot een afname van de vergroting van lever en milt (hepatosplenomegalie). De forse omvang van lever en milt is bij deze kinderen soms dusdanig, dat het de ontwikkeling belemmert en de longcapaciteit beperkt. De afname is zeer gunstig voor deze groep patiënten, met duidelijke verbeteringen in hun gezondheid en welzijn. We zien een toename in energie, groei en een algemeen beter gevoel bij de kinderen. Biochemisch zijn de effecten ook indrukwekkend, met nagenoeg genormaliseerde leverwaarden en aanzienlijk verbeterde stollingswaarden. Deze kinderen staan nog niet lang op behandeling, maximaal acht maanden, en deze effecten zijn nu al zichtbaar.

Voor de volwassenen hebben we ook aanzienlijke verbeteringen gezien in de afname van hepatosplenomegalie, een toename van energie en longfunctie. Dit benadrukt het belang van olipudase voor deze patiënten. Zowel wij, als de behandelend artsen, als de patiënten zelf willen dan ook graag dat er een oplossing wordt gevonden om de toegang tot dit middel te waarborgen. We willen er alles aan doen om dit mogelijk te maken, omdat wij overtuigd zijn in de werkzaamheid van dit middel.

Locatie AMC

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

T +31(0)20 566 9111

www.amsterdamumc.nl

Locatie VUmc

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

T +31(0)20 444 4444

www.amsterdamumc.nl



Commitment van de beroepsgroep

Als beroepsgroep hebben wij ons al voorbereid op een verantwoord gebruik van olipudase. Er ligt een gepast gebruik protocol klaar, dat ondersteund wordt door de hele beroepsgroep en bekend is bij het Zorginstituut Nederland. Dit protocol zorgt ervoor dat alleen die patiënten behandeld worden die daadwerkelijk baat kunnen hebben bij het middel. Wij hebben dit protocol gehanteerd bij de patiënten die uiteindelijk op een named-patient programma staan. We hebben daarbij al bij een kind besloten te stoppen met de behandeling omdat de neurologische klachten niet meer opwogen tegen de effecten op de viscerale problematiek bij ASMD. Een belangrijke aanwijzing dat wij achter het protocol staan en dit ook zullen volgen als er gestopt dient te worden met medicatie. Wij zijn derhalve toegewijd aan het strak volgen van dit protocol. Deze aanpak heeft in het verleden ook tot verbeterd gepast gebruik en kostenbesparing geleid bij de behandeling van andere aandoeningen, zoals de ziekte van Gaucher en Fabry.

Prijs en onderhandelingen

We zijn het eens dat de huidige prijs van olipudase alfa te hoog is om maatschappelijk te verantwoorden. Daarom ondersteunen wij van harte de noodzaak om te onderhandelen over een forse prijsreductie. We hopen dat deze onderhandelingen zullen leiden tot een prijs die zowel voor de samenleving als voor de patiënten acceptabel is.

Samenvattend willen wij als beroepsgroep benadrukken dat olipudase alfa een effectief middel is dat voldoet aan de wetenschappelijke normen. We zijn toegewijd aan het verantwoord gebruik ervan en hopen dat er een passende oplossing komt voor de prijs, zodat alle patiënten die baat kunnen hebben bij dit middel toegang krijgen.

Dank u wel.

Dr. Marion Brands



Inspraaktekst Sanofi betreffende Pakketadvies olipudase alfa (Xenpozyme®)

ACP vergadering, 5 juli 2024

Geachte leden van de ACP,

Graag maken wij van deze gelegenheid gebruik om kort toelichting te geven op enkele essentiële onderdelen welke de commissie kunnen helpen bij advisering over de vergoeding van Xenpozyme vanuit het basispakket.

Xenpozyme is ontwikkeld als behandeling voor de niet-neurologische manifestaties van volwassenen en kinderen met ASMD, ook wel zure-sfingomyelinase deficiëntie genoemd, of in dit geval Niemann Pick type B en A/B. Xenpozyme is door de FDA erkend als 'breakthrough therapy' en heeft een PRIME aanduiding ontvangen van EMA. Daarnaast is de klinische waarde al in veel Europese landen, zoals Duitsland, Frankrijk, België, Oostenrijk, Italië, Spanje, Roemenië en Polen positief beoordeeld.

Het beschikbaar komen van deze transformatieve therapie is cruciaal voor patiënten. ASMD is namelijk een multi-systemische ziekte, die zich al op jonge leeftijd kan openbaren en chronisch progressief is. ASMD is ook gerelateerd aan hoogfrequent zorggebruik en patiënten komen vroeger te overlijden. Op dit moment is er nog geen behandeloptie beschikbaar voor patiënten met dit ziektebeeld.

Xenpozyme is specifiek ontwikkeld om de ziekteprogressie bij ASMD te remmen én terug te draaien. De verlaagde opname van zuurstof door de longblaasjes, enorme miltvergroting en leverziekten zijn de belangrijkste oorzaken voor de ziektelast en verhoogde mortaliteit. Met Xenpozyme worden al na één jaar belangrijke klinisch relevante verbeteringen gerealiseerd op deze parameters. Xenpozyme voldoet volgens het oordeel van het Zorginstituut dan ook aan de stand van wetenschap en praktijk. In verschillende extensie studies met langere follow-up duur verbeteren deze uitkomsten nog verder.

De overtuigende uitkomsten van Xenpozyme op deze eindpunten onderstrepen hoe impactvol de behandeling met Xenpozyme is. Vanwege de grote behoefte aan behandeling en de gezondheidswinst die kan worden gerealiseerd worden al enkele patiënten in Nederland op kosten van Sanofi met Xenpozyme

behandeld. De impact hiervan op het leven van patiënten is duidelijk geworden uit de inspraak van de patiëntenvereniging en het expertisecentrum.

Uiteraard wil ik ook graag context geven bij de prijsstelling van Xenpozyme. Daarbij is het van groot belang om te realiseren dat er wereldwijd geen honderdduizenden, maar slechts ongeveer 1400 patiënten bekend zijn met dit ultra-zeldzame ziektebeeld. Door onder andere het toepassen van start-/stop-criteria zal wereldwijd uiteindelijk slechts een beperkt deel van deze patiënten in aanmerking komen voor behandeling en daadwerkelijk behandeld worden met Xenpozyme. In Nederland komt het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling op basis van behandelcriteria opgesteld door het expertisecentrum niet boven de 20 uit.

Zoals bekend uit de publicatie in opdracht van het ministerie van VWS "The financial ecosystem of Pharmaceutical R&D", zijn de totale kosten voor de ontwikkeling van één geneesmiddel tussen de €2.25 – €3 miljard. Dit is inclusief kapitaalkosten en kosten aan projecten met moleculen die uiteindelijk niet doorontwikkeld worden tot volwaardig geneesmiddel. Het bijzonder lange ontwikkeltraject van Xenpozyme heeft meer dan 20 jaar geduurd. Dit is onder andere ontstaan door al het pionierswerk dat moest worden verricht op het gebied van de pathologie van ASMD, zo moest er onder andere een doseringsschema worden ontwikkeld waarbij bijwerkingen door de snelle afbraak van sfigomyeline worden beperkt. Tevens is het productieproces van dit enzym zeer complex en tijdrovend.

Daarnaast is wel van belang dat er in Nederland verhoudingsgewijs meer volwassen patiënten bekend zijn met ASMD dan kinderen, waardoor de gemiddelde kosten per patiënt kunnen oplopen tot de bovengrens zoals vermeld in de Budget Impact Analyse van het Zorginstituut. Wij komen daarom graag tot afspraken waardoor het kostenbeslag beperkt kan worden. Wij hebben in een eerdere fase onderbouwd dat dit middel niet aan de sluiscriteria voldoet. Ondanks het verwachte kostenbeslag van ruim €13 miljoen in de Budget Impact Analyse van het Zorginstituut is Sanofi daarom bereid in te staan voor het beperken van het kostenbeslag tot op zijn hoogst €10 miljoen per jaar. Daarnaast staan wij achter het gepast gebruik van Xenpozyme middels de door het expertisecentrum opgestelde behandelprotocol, die zorgt dat behandeling met Xenpozyme alleen plaats vindt wanneer de beoogde resultaten daadwerkelijk kunnen worden bereikt.

Wij vragen u om op een evenwichtige wijze te kijken naar de weging van de pakketcriteria in het geval van dit ultra-weesgeneesmiddel en er in uw overweging rekening mee te houden dat mensen met een weesziekte dezelfde kansen op vergoeding van hun behandeling houden. Juist bij zeldzame ziekten kunnen door de vaak hoge medische noodzaak grote verschillen gemaakt worden in de levenskwaliteit en levensduur.

Wij vertrouwen op een advies dat spoedige en toekomstbestendige beschikbaarheid tot Xenozyme voor patiënten met ASMD in Nederland mogelijk maakt, waardoor het leven van deze mensen drastisch kan verbeteren. Met dank voor uw aandacht zijn wij uiteraard bereid verdere vragen van uw kant te beantwoorden en wensen de commissie veel wijsheid toe bij het tot stand komen van haar advies.