

2024026474

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over olipudase alfa (Xenpozyme®) bij de behandeling van volwassenen en kinderen met zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD, type A/B of B (Niemann-Pick)) en manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 5 juli 2024 gesproken over de vraag of olipudase alfa (Xenpozyme®) bij de behandeling van volwassenen en kinderen met zure-sfingomyelinasedeficiëntie (ASMD) type A/B of type B en manifestaties buiten het centrale zenuwstelsel opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenvereniging voor volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten (VKS), de beroepsgroep en de fabrikant (Sanofi) gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van de insprekers beschreven.

VKS:

De inspreker licht aan de hand van persoonlijke verhalen toe hoe twee jonge kinderen snel opknapt nadat zij olipudase alfa kregen toegediend. De patiëntenvereniging is zich bewust van de zeer hoge vraagprijs, maar benadrukt dat het gaat om toegang tot een behandeling die als enige de ziekte aanpakt en het lijden van deze patiënten en hun families vermindert. De patiëntenvereniging verzoekt de commissie om deze patiënten de toegang niet onmogelijk te maken en roept de commissie op om vertrouwen uit te spreken over een goede samenwerking met het expertisecentrum in het Amsterdam UMC, de gepast gebruik afspraken die worden opgesteld en de onderhandelingen over de vraagprijs.

Beroepsgroepen (kinderartsen en internisten metabole ziekten, inspreker is werkzaam bij het expertisecentrum, Amsterdam UMC):

De beroepsgroep laat weten dat in Nederland op dit moment vijf patiënten (twee volwassenen en drie kinderen) worden behandeld. De beroepsgroep wil er alles aan doen om toegang tot dit middel mogelijk te maken, omdat zij in de praktijk indrukwekkende resultaten zien. Zo zien zij na 8 maanden al duidelijke effecten zoals bij de kinderen een toename in energie, groei en algemeen welbevinden. Biochemisch zijn de effecten ook indrukwekkend. De beroepsgroep is van mening dat de huidige vraagprijs van olipudase alfa te hoog is om maatschappelijk te verantwoorden. Daarom ondersteunt de beroepsgroep de noodzaak om te onderhandelen over een forse prijsreductie én zijn zij toegewijd om het middel passend in te zetten en heeft hiervoor reeds start- en stopcriteria opgesteld. Dit heeft ertoe geleid dat bij één patiëntje de behandeling is gestaakt omdat de voordelen van de behandeling niet meer opwogen tegen de neurologische effecten van de ziekte. De beroepsgroep hoopt dat er een passende oplossing komt voor de vraagprijs, zodat alle patiënten die baat kunnen hebben bij dit middel toegang

krijgen.

Sanofi:

"Olipudase alfa is een cruciaal geneesmiddel voor een ernstige aandoening waarvoor nu geen behandeling beschikbaar is. De extensie-studies laten zien dat de effecten over de tijd lijken toe te nemen. Het betreft een zeer zeldzame aandoening (wereldwijd ongeveer 1400 patiënten), waarvan maar een deel behandeld zal gaan worden. De ontwikkeling van olipudase alfa heeft meer dan 20 jaar geduurd en gaat gepaard met hoge ontwikkelkosten. Deze kosten moeten terugverdiend worden bij een kleine patiëntenpopulatie. Omdat Nederland relatief veel volwassen patiënten kent, liggen de gemiddelde behandelkosten per patiënt per jaar hoger. Sanofi is graag bereid tot afspraken en geeft aan het macro kostenbeslag te willen beperken tot maximaal 10 miljoen euro per jaar. Ook staat Sanofi achter de gepast gebruik afspraken zoals opgesteld door de beroepsgroep. Sanofi geeft aan vertrouwen te hebben in een spoedige beschikbaarheid van dit middel dat het leed bij patiënten drastisch kan verminderen."

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- 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 miltvolume, levervolume en longdiffusiecapaciteit. Bij kinderen werden eveneens positieve effecten gevonden op milt- 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 bepaald 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 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.

Overwegingen van de commissie:

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.

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.

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.
- 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.

Advies

Alles afwegende komt de commissie tot het advies 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.