

Opportunitetskosten van Orkambi[®]

Een toepassing behorende bij het rapport 'Adang et al., Verdringingseffecten binnen het Nederlandse zorgstelsel, Nijmegen 2018' ter illustratie van het gebruik van POINT 1.0.

Niek Stadhouders, Eddy Adang

Inhoudsopgave

1	Inleiding.....	2
2	Leidt toelating van Orkambi tot verdringing?	3
3	Wat als het benodigde budget uit de reguliere zorg moet worden vrijgemaakt?.....	3
4	Alternatieve scenario's	5
5	Conclusie.....	5

1 Inleiding

Het combinatiegeneesmiddel Lumacaftor en Ivacaftor (merknaam Orkambi[®]) vertraagt achteruitgang van de longfunctie van patiënten met een vorm van Cystische Fibrose (Taaitslijmziekte). Deze patiënten hebben een homozygoot, niet functionerend CF transmembrane conductance regulator (CFTR) gen. Dit betreft ongeveer 7% van de patiënten met taaitslijmziekte¹.

Klinische onderzoeken laten zien dat het uitgeblazen volume (FEV1) gemiddeld ongeveer 5% toeneemt bij gebruik. Het effect verschilt per patiënt. De conclusie van het Evaluatierapport Dag 90 is dat het middel een statistisch significante verbetering laat zien, maar dat de klinische relevantie beperkt is². De fabrikant berekent dat Orkambi de gemiddelde levensverwachting van de patiënt met bijna 7 jaar verhoogt naar gemiddeld 41 jaar³. Het NICE berekent dat de verbetering van de patiënt ongeveer 0,3 QALY per jaar is⁴.

In de VS is Orkambi in 2015 toegetreden tot de markt met een prijs van \$259.000 per jaar per patiënt. In 2015 was de budgetimpact in de VS \$220 miljoen. In Italië, Spanje, Frankrijk en Duitsland heeft Orkambi een voorlopige toelating, waarbij de definitieve prijs nog wordt bepaald⁵. In het VK gaf NICE een negatief financieringsadvies. Hier zou Orkambi £104.000 per patiënt per jaar kosten, met een budgetimpact van bijna £300 miljoen. De kosteneffectiviteit werd geschat op £349,000 per QALY⁶. Ook in Ierland kreeg het middel initieel een negatief financieringsadvies, maar na intensieve demonstraties van patiënten en ouders werd het middel uiteindelijk toch toegelaten⁷.

Orkambi wordt geproduceerd door Vertex Pharmaceuticals, een in Boston gesitueerde farmaceut die zich uitsluitend richt op taaitslijmziekte. Het bedrijf had in 2011 een omzet van 1,4 miljard dollar, en afgelopen jaar is de aandelenkoers van Vertex op de NASDAQ gestegen met 69%. Onderzoek van het bedrijf wordt deels gesponsord door de Cystic Fibrosis Foundation, de Amerikaanse patiëntenorganisatie. Een eerder geneesmiddel, Ivacaftor (merknaam Kalydaco[®]), heeft directie en aandeelhouders miljoenen in winst opgeleverd, terwijl een deel van de Amerikaanse patiënten door de hoge kosten geen toegang tot Kalydaco hadden⁸. In 2012 hebben de medewerkers van Vertex daarom een openbaar verzoek aan het bestuur van Vertex gedaan om de prijzen voor Kalydaco te verlagen⁹. Dit geeft aan dat een deel van de hoge prijs van Orkambi als winst terecht kan komen bij Amerikaanse aandeelhouders en CEO's.

De Nederlandse prijs van Orkambi is gemiddeld €169.386 per patiënt per jaar. De bijbehorende kosteneffectiviteitsratio is €403.000 per QALY. Met bijna 500 patiënten per jaar wordt de budgetimpact in Nederland geschat op €84,4 miljoen euro¹⁰. In 2016 heeft het ZIN geadviseerd om tot prijsonderhandeling over te gaan, omdat het middel door de lage kosteneffectiviteit mogelijk leidt tot verdringing¹¹. Een herbeoordeling in 2017 kwam tot dezelfde conclusie. Na drie

onderhandelingsronden tussen Vertex en de Minister van VWS is een acceptabele prijs overeen gekomen. Deze prijs blijft vertrouwelijk en de nieuwe kosteneffectiviteit is daarom niet transparant.

2 Leidt toelating van Orkambi tot verdringing?

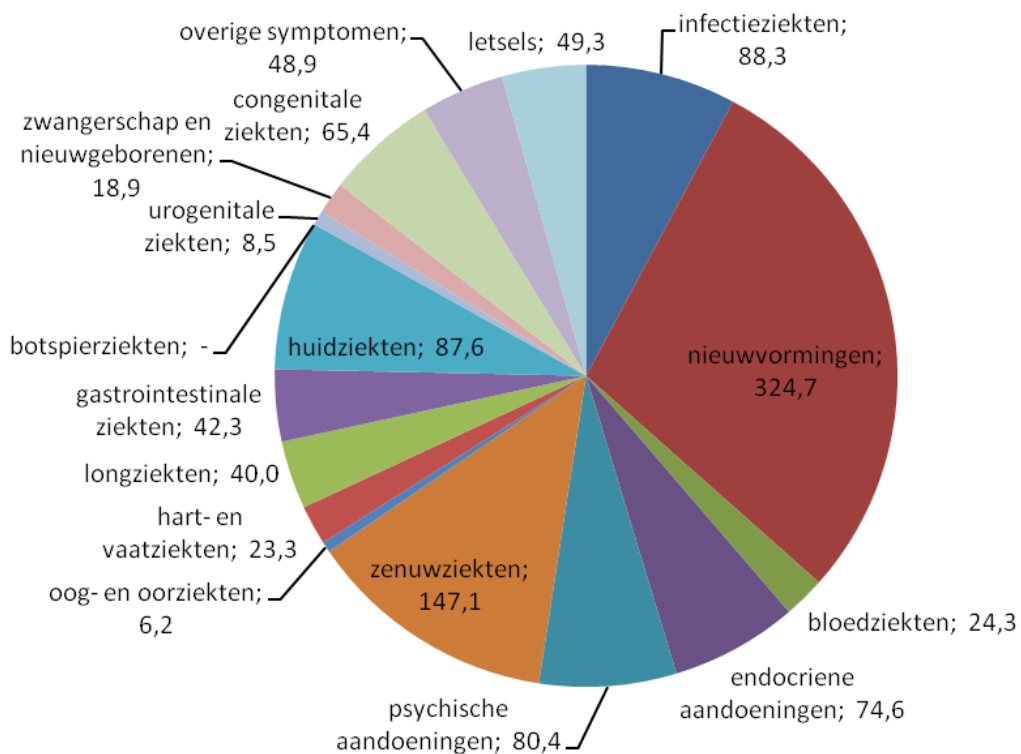
Orkambi kan voor sommige patiënten met taaislijmziekte een significante verbetering betekenen¹². Echter de hoge uitgaven kunnen wellicht meer gezondheidswinst opleveren als ze anders worden besteed. POINT 1.0 laat voor de alternatieve keuze, namelijk extra investeringen in reguliere ziekenhuiszorg, zien hoeveel gezondheidswinst behaald kan worden. Dit is berekend met een econometrisch model dat voor de jaren 2012 tot 2014 veranderingen in gezondheidsuitkomsten relateert aan veranderingen in ziekenhuisuitgaven¹³.

Toelating van het middel Orkambi levert ongeveer 210 QALYs op. Als de budgetimpact van €84,4 miljoen wordt geïnvesteerd in reguliere ziekenhuiszorg in plaats van in Orkambi, dan levert dat naar schatting 1130 QALYs op. Als referentiekader hanteren we de grenswaarde zoals geschat in ons econometrisch model (ongeveer € 74.000¹³). Het grootste deel van de baten valt bij nieuwvormingen (figuur 1). Ook stijgt de gezondheid door behandeling van infectieziekten (88 QALYs), en zenuwziekten -zoals Alzheimer en Parkinson's- (147 QALYs). De verdeling die figuur 1 toont is de normaal gewogen verdeling zoals afgeleid van het econometrisch model. Het middel is pas bij een prijsdaling van 81% kosteneffectief ten opzichte van de reguliere ziekenhuiszorg.

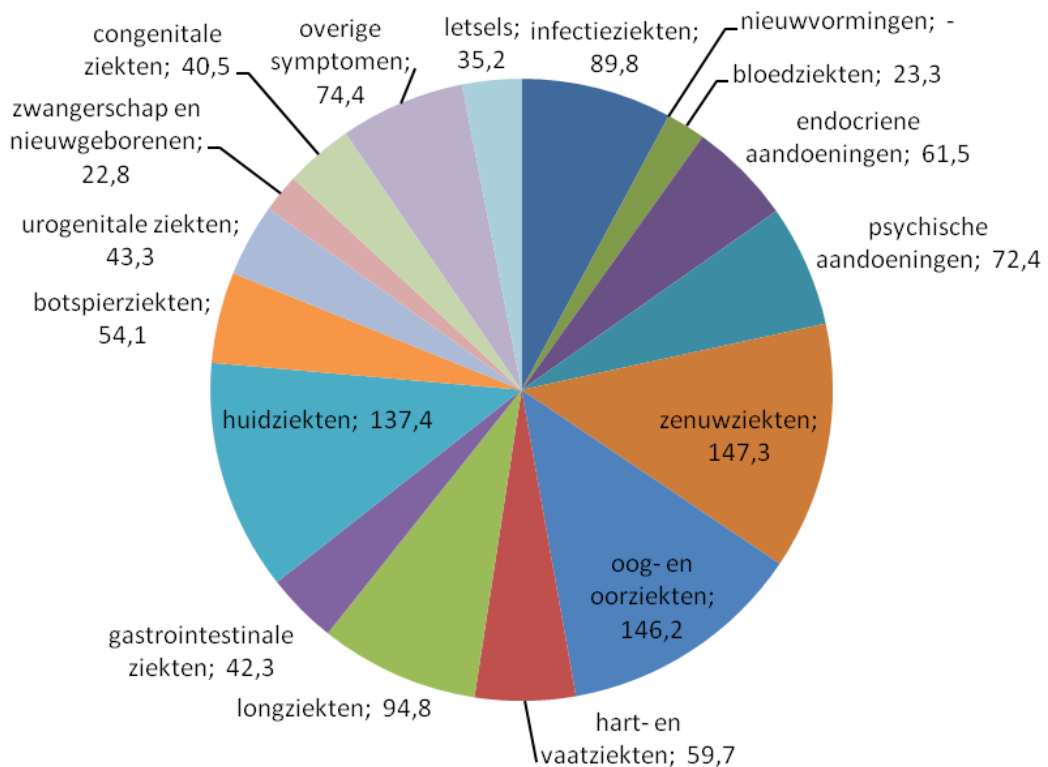
3 Wat als het benodigde budget uit de reguliere zorg moet worden vrijgemaakt?

Ziekenhuizen worden in de groei van de uitgaven beperkt door budgetafspraken met verzekeraars en door de zogenaamde hoofdlijnakkoorden. Mogelijk dat ziekenhuizen binnen het bestaande budget ruimte moeten maken voor de financiering van Orkambi. POINT 1.0 berekent het gezondheidsverlies in dit scenario. Om 84,4 miljoen vrij te maken uit de reguliere zorg moeten naar schatting 1145 QALYs worden opgegeven (figuur 2). Dit weegt niet op tegen de gezondheidswinst van Orkambi (210 QALYs). Als ziekenhuizen budget uit de reguliere zorg moeten halen worden met name zenuwziekten (147 QALYs), oog- en oorziekten (146 QALYs) en huidziekten (137 QALYs) verdrongen.

Figuur 1: verdeling van QALY-baten bij investering van €84,4 miljoen in reguliere ziekenhuiszorg



Figuur 2: verdeling van QALY-verlies bij vrijmaken van €84,4 miljoen uit reguliere ziekenhuiszorg



4 Alternatieve scenario's

Mogelijk dat de verdringing ten gevolge van toelating van Orkambi niet diffuus over de ziekenhuiszorg wordt verspreidt, maar zich concentreert bij longziekten, bijvoorbeeld doordat ziekenhuizen een vast budget voor longziekten hebben. Bij de aanname dat bovenop de normale verdringing extra 50% van de verdringing bij longziekten plaatsvindt (er vindt dus expliciet weging plaats), stijgt het aantal verloren QALYs van 1145 naar 1238. Bij longziekten vindt in dit geval een verlies van 708 QALYs plaats. Als we gebruikmaken van Engelse kosteneffectiviteitsratio's¹⁴ is de vereiste prijsdaling zelfs 96%, en worden netto meer dan 5500 QALYs verdrongen. Dit vindt vooral bij endocriene aandoeningen (1275 QALYs), nieuwvormingen (913 QALYs) en longziekten (828 QALYs) plaats.

5 Conclusie

Bij de huidige prijs van gemiddeld €169.386 per patiënt per jaar is het middel Orkambi niet kosteneffectief op basis van de door ons gevonden empirische referentiewaarde. Als het benodigde budget voor toelating van Orkambi (€84,4 miljoen) wordt besteed aan reguliere ziekenhuiszorg, is de gezondheidswinst beduidend groter. Netto levert dit 920 QALYs meer op, enigszins afhankelijk van de gekozen instellingen van POINT 1.0. Toelaten van Orkambi gaat vooral ten koste van investeringen in nieuwvormingen. Er is een prijsdaling van 81% nodig om Orkambi kosteneffectief te laten zijn. Toch kunnen andere overwegingen, zoals de status van weesgeneesmiddel en de relatief hoge ziektelast van patiënten met taaislijmziekte, een reden zijn om een hogere prijs voor Orkambi te accepteren.

-
- ¹ Kuk, K. and J. L. Taylor-Cousar (2015). "Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects." *Therapeutic advances in respiratory disease* 9(6): 313-326.
- ² R.I.Z.I.V. – Dienst voor de Geneeskundige Verzorging (2017); "Evaluatierapport Dag 90" https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/binaries/content/assets/fk-gegenereerd/2016_lumacaftor_ivacaftor_orkambi_cystische_fibrose_en_homozygote_f508del_mutatie_in_het_cfr_gen.pdf; *Bekeken op 24-11-2017*
- ³ Zorginstituut Nederland (2017) "Orkambi®: van beoordeling tot vergoeding"; <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2017/10/26/orkambi-van-beoordeling-tot-vergoeding>; Zorginstituut Nederland; 26-10-2017. *Bekeken op 24-11-2017*
- ⁴ Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation; Technology appraisal guidance; Published: 27 July 2016; nice.org.uk/guidance/ta398
- ⁵ Jing Wu (2016), "While Kalydeco Sailed Through, Vertex's Orkambi Faces Strong Headwinds in Europe"; Decision Resource Group; <https://decisionresourcesgroup.com/drg-blog/niche-and-rare-disease/kalydeco-sailed-vertexs-orkambi-faces-strong-headwinds-europe/>; *Bekeken op 24-11-2017*
- ⁶ Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation; Technology appraisal guidance; Published: 27 July 2016; nice.org.uk/guidance/ta398
- ⁷ Dominic Coyle (2017) "Government puts new drug approvals back in HSE's hands"; *The Irish Times*; <https://www.irishtimes.com/business/health-pharma/government-puts-new-drug-approvals-back-in-hse-hands-1.3163065>; *Bekeken op 24-11-2017*
- ⁸ John Fauber (May 19, 2013). "*Cystic Fibrosis: Charity and Industry Partner for Profit*". *MedPage Today, Milwaukee Journal Sentinel*. *Bekeken op 24-11-2017*
- ⁹ David M. Orenstein; Paul M. Quinton; Brian P. O'Sullivan; Carlos E. Milla; Mark Pian; et al. (9 July 2012), [Letter to Jeff Leiden, CEO of Vertex Pharmaceuticals](#), *Bekeken op 24-11-2017*
- ¹⁰ Zorginstituut Nederland (2017) "Orkambi®: van beoordeling tot vergoeding"; <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2017/10/26/orkambi-van-beoordeling-tot-vergoeding>; Zorginstituut Nederland; 26-10-2017. *Bekeken op 24-11-2017*
- ¹¹ Zorginstituut Nederland (2017) "Orkambi®: van beoordeling tot vergoeding"; <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2017/10/26/orkambi-van-beoordeling-tot-vergoeding>; Zorginstituut Nederland; 26-10-2017. *Bekeken op 24-11-2017*
- ¹² Daphne van Rossum (2017). "Irène: 'Mijn longfunctie was maar 31 procent'" <https://vrouw.nl/artikel/in-het-nieuws/48231/ir-ne-mijn-longfunctie-was-maar-31-procent>; *Vrouw Bekeken op 24-11-2017*
- ¹³ Zie het rapport: Adang et al., *Verdringingseffecten binnen het Nederlandse zorgstelsel*, Nijmegen 2018
- ¹⁴ Claxton, Karl, et al. "Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold." *Health technology assessment (Winchester, England)* 19.14 (2015): 1.