



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2024015204

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
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 23 mei 2024  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel nivolumab-relatlimab (Opdualag®)

**Onze referentie**  
2024015204

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van 'combinatietherapie nivolumab-relatlimab (Opdualag®) voor de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%'. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van nivolumab-relatlimab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

#### *Geregistreerde indicatie*

Nivolumab-relatlimab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%.

#### *Claim registratiehouder*

Nivolumab-relatlimab, voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van nivolumab monotherapie.

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om nivolumab-relatlimab, voor de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%, niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat nivolumab-relatlimab bij genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP).

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

#### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut beoordeelt normaalgesproken eerst of de nieuwe interventie in voldoende mate aangetoond effectief is (voldoet aan SWP). Indien dit het geval is,

volgt een integrale beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
23 mei 2024

**Onze referentie**  
2024015204

Aangezien nivolumab-relatlimab bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

#### *Achtergrond*

In de richtlijn wordt als eerstelijnsbehandeling bij inoperabel stadium III en IV melanoom een *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1)-remmer (nivolumab of pembrolizumab) aanbevolen. Bij patiënten met zogenaamde negatieve risicofactoren, zoals de aanwezigheid van hersenmetastasen of een verhoogd LDH, wordt de combinatietherapie nivolumab-ipilimumab geadviseerd.

De Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O) ziet een plaats voor nivolumab-relatlimab als eerstelijns behandeling bij patiënten met een PD-L1-expressie <1% zonder negatieve risicofactoren of met negatieve risicofactoren die niet in aanmerking komen voor nivolumab-ipilimumab vanwege de toxiciteit. In de huidige praktijk worden deze patiënten behandeld met nivolumab of pembrolizumab monotherapie.

Bij deze beoordeling wordt nivolumab-relatlimab vergeleken met nivolumab monotherapie, dat door de Nederlandse melanoombehandelaren<sup>6</sup> als gelijkwaardig met pembrolizumab wordt beschouwd.

In maart 2023 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een positief advies gegeven voor nivolumab-relatlimab. De cieBOM heeft de beoordeling gedaan op een eerdere data cut-off (mediane follow-up duur 13,2 maanden) dan gehanteerd in dit dossier en op basis van de oude PASKWIL-criteria. In de tussentijd zijn de PASKWIL-criteria aangescherpt (d.d. mei 2023).

#### *Effectiviteit*

De effectiviteit en veiligheid van nivolumab-relatlimab is onderzocht in de RELATIVITY-047-studie bij patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom die nog geen eerdere behandeling in deze setting hadden gehad. De

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>6</sup> [Medische Oncologie | Plaatsbepaling WIN-O: behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016.](https://medischeoncologie.nl/artikelen/2016/februari/editie-1/plaatsbepaling-win-o-behandeling-van-het-gemetastaseerd-melanoom-anno-2016)  
<https://medischeoncologie.nl/artikelen/2016/februari/editie-1/plaatsbepaling-win-o-behandeling-van-het-gemetastaseerd-melanoom-anno-2016>

studie betreft een multicenter, fase II/III, dubbelblinde studie waarin patiënten 1:1 gerandomiseerd werden naar behandeling met nivolumab-relatlimab of nivolumab monotherapie. De EMA heeft naar aanleiding van de resultaten van deze studie de indicatie van nivolumab-relatlimab beperkt tot een subgroep, namelijk patiënten die een PD-L1 expressie <1% hebben.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
23 mei 2024

**Onze referentie**  
2024015204

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat patiënten die behandeld waren met de combinatiebehandeling nivolumab-relatlimab niet klinisch relevant langer leefden dan patiënten die behandeld waren met alleen nivolumab. Dit werd geobserveerd voor de subgroep en de gehele studie populatie. Wel hadden patiënten met een PD-L1 expressie <1% die behandeld werden met nivolumab-relatlimab een langere progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van nivolumab behandeling. Dit effect op de surrogaatuitkomst PFS was statistisch significant en klinisch relevant volgens de PASKWIL criteria.

Het Zorginstituut heeft op basis van GRADE een voldoende groot vertrouwen dat er geen klinisch relevant effect is op OS, en ziet daarom geen noodzaak een surrogaateindpunt zoals PFS te beoordelen. In dit geval lijkt een klinisch relevant effect op de PFS zich niet te vertalen in een klinisch relevant effect op de OS.

#### *Kwaliteit van leven en ongunstige effecten*

De kwaliteit van leven van patiënten met een tumor-PD-L1-expressie < 1% die behandeld zijn met nivolumab-relatlimab verschilt niet klinisch relevant van patiënten die behandeld zijn met nivolumab. Maar de behandeling met nivolumab-relatlimab resulteerde wel in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten t.o.v. nivolumab.

De verlenging van de progressievrije periode vertaalt zich in dit geval dus niet in een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Hierbij moet worden opgemerkt dat de kwaliteit van leven van de studiebevolking al zeer goed was, dusdanig dat het waarschijnlijk niet mogelijk was om de kwaliteit van leven klinisch relevant te verbeteren. Het feit dat kwaliteit van leven niet klinisch relevant verschilde tussen beide behandelarmen ondanks de klinisch relevante toename in toxiciteit, is gunstig, maar niet voldoende om een meerwaarde op te baseren.

#### *Combinatiebehandeling*

Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling (nieuw + standaardbehandeling), moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval niet voldoende.

#### **Conclusie**

Alles tezamen genomen resulteert nivolumab-relatlimab niet in een klinisch relevant langere overleving of een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. De toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege deze bijwerkingen nam wel klinisch relevant toe. Bij gebrek aan een klinisch relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

Het Zorginstituut concludeert dat nivolumab-relatlimab geen aangetoonde meerwaarde heeft ten opzichte van nivolumab monotherapie en daarmee niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het Zorginstituut adviseert u om nivolumab-relatlimab, voor de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1-expressie < 1%, niet op te nemen in het basispakket.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport is als bijlage bijgevoegd.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
23 mei 2024

**Onze referentie**  
2024015204



# Farmacotherapeutisch rapport nivolumab-relatlimab (Opdualag®) bij de behandeling van gevorderd melanoom met tumor-PD-L1- expressie < 1%

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 8 april 2024

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>3</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	8
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>11</b>
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	11
2.2	Zoekstrategie	12
2.3	Selectiecriteria	12
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	13
3.2	Kenmerken geïncludeerde studie	13
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	16
3.4	Ongunstige effecten	19
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	21
3.7	Gebruiksgemak	22
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>23</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	23
4.2	Eindconclusie	24
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>25</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies</b>	<b>26</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies</b>	<b>27</b>
	<b>Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>28</b>
	<b>Bijlage 5: Beoordeling risico op bias</b>	<b>29</b>
	<b>Bijlage 6: Overzicht resultaten ITT en subgroep RELATIVITY-047</b>	<b>30</b>
	<b>Bijlage 7: Baseline tabel</b>	<b>31</b>
	<b>Bijlage 8: GRADE evidence profiel</b>	<b>33</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>35</b>



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024016701

Datum 21 mei 2024  
Betreft GVS advies relugolix (Orgovyx®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
K. Watson

**Onze referentie**  
2024016701

Geachte mevrouw Dijkstra,

In uw brief van 25 maart 2024 (CIBG-24-06770) verzoekt u het Zorginstituut een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de opname van relugolix (Orgovyx®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De uitkomsten daarvan treft u aan in het bijgevoegd GVS-rapport.

Relugolix (Orgovyx®) is een gonadoreline-antagonist. Het is beschikbaar als filmomhulde tablet van 120 mg. Het is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde hormoongevoelige prostaatkanker. De aanbevolen oplaaddosis is 360 mg (drie tabletten) op de eerste dag, en daarna 120 mg (een tablet) eenmaal per dag.

De registratiehouder vraagt voor relugolix vergoeding aan via plaatsing op bijlage 1B.

#### **Toets onderlinge vervangbaarheid**

In het GVS zijn meerdere middelen opgenomen, die geregistreerd zijn voor gevorderd prostaatcarcinoom: de gonadoreline-antagonist degarelix (s.c.) en de gonadoreline-agonisten leuproreline (i.m. & s.c.), gosereline (s.c.), triptoreline (i.m. & s.c.) en busereline (neusspray & s.c.). Op grond van de toedieningsweg komt alleen nasaal busereline (Suprefact®) in aanmerking voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat relugolix (Orgovyx®) onderling vervangbaar is met nasaal busereline (Suprefact® neusspray) dat is opgenomen op bijlage 1B Rzv. Relugolix (Orgovyx®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met nasaal busereline (Suprefact® neusspray).

Voor relugolix is de standaarddosis vastgesteld op 120 mg oraal. Voor busereline neusspray kan op basis van de DDD een standaarddosis van 1,2 mg worden aangehouden.

**Conclusie**

Relugolix (Orgovyx®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met nasaal busereline (Suprefact® neusspray). Voor relugolix is de standaarddosis vastgesteld op 120 mg, voor busereline neusspray op 1,2 mg.

De registratiehouder heeft het Zorginstituut schriftelijk geïnformeerd voornemens te zijn de prijs van relugolix (Orgovyx®) aan te passen tot de GVS-limiet in geval er sprake is van bijbetaling.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**

21 mei 2024

**Onze referentie**

2024016701





Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport relugolix (Orgovyx®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 23 april 2024

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Relugolix (Orgovyx®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid</b>	<b>5</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	6
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	6
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	6
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	8
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	8
<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B</b>	<b>9</b>
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	9
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	9
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	9
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	9
<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Voorstel voor een FK-advies</b>	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>Literatuur</b>	<b>12</b>



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024017654

Datum 7 juni 2024  
Betreft GVS beoordeling benralizumab (Fasenra®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. N. Stam  
warcg@zinl.nl

**Onze referentie**  
2024017654

Geachte mevrouw Dijkstra,

In uw brief van 25 maart 2024 (CIBG-24-06770) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht te adviseren over de vergoedingsaanvraag van het middel benralizumab (Fasenra®) voor opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Benralizumab is een monoklonaal antilichaam wat subcutaan wordt toegediend. Benralizumab bindt aan eosinofielen en basofielen, waardoor apoptose (celdood) wordt geïnitieerd. Dit zorgt voor vermindering van ontstekingen en astma-aanvallen. Het is beschikbaar als oplossing voor injectie in een voorgevulde pen en spuit. Elke voorgevulde pen en spuit bevat 30 mg benralizumab in 1 ml.

Het is geregistreerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassenen met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta$ -agonisten.

De startdosering is 30 mg elke 4 weken voor de eerste 3 doses. Daarna is de onderhoudsdosering 30 mg elke 8 weken.

### **Bekostigingskader**

De biologicals voor ernstig astma zijn jaren lang aangemerkt als intramurale zorg. Recent is de nieuwe subcutane biological tezepelumab beschikbaar gekomen, waarbij dit middel op basis van de afbakeningsbrief<sup>1</sup> als extramuraal geneesmiddel is aangemerkt. Naar aanleiding van de plaatsing van tezepelumab in het GVS, volgen nu ook GVS-aanvragen voor de subcutane biologicals die reeds intramuraal beschikbaar zijn. Verschillende partijen hebben aangegeven dat de verplaatsing van de biologicals naar het extramuraal stelsel ongewenst is. De biologicals dienen namelijk in elk geval de eerste 6 maanden in het ziekenhuis te worden toegediend, met name vanwege de kans op (ernstige) allergische reacties. Daarom heeft het Zorginstituut met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) afgesproken dat er, naast eventuele opname in het GVS ook vergoeding via een

<sup>1</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2014) Afbakening aanspraak Farmaceutische Zorg en aanspraak Geneeskundige Zorg met betrekking tot geneesmiddelen. Kenmerk: 183496-115412-GMT

add-on gehandhaafd moet worden. Dit houdt in dat er een dubbele bekostiging komt voor deze biologicals. Dubbele bekostiging van geneesmiddelen wordt in het algemeen als onwenselijk aangemerkt, omdat dit kan leiden tot ondoelmatigheid door bijvoorbeeld beïnvloeding van het voorschrijven en het tegenhouden van concurrentie. ZN geeft aan dat de intramurale kosten van de biologicals waarschijnlijk lager zijn dan de kosten van deze geneesmiddelen wanneer deze worden opgenomen in het GVS door gemaakte prijsafspraken. Hierbij speelt ook mee dat het patent van de biological omalizumab reeds is verlopen en dat voor dit middel biosimilars worden ontwikkeld.<sup>2</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
7 juni 2024

**Onze referentie**  
2024017654

### **Toets onderlinge vervangbaarheid**

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat benralizumab onderling vervangbaar is met tezepelumab (Tezspire®), wat is geregistreerd als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met onvoldoende effect van de onderhoudsbehandeling met hoge dosis inhalatiecorticosteroiden gecombineerd met een ander geneesmiddel. Tezepelumab is op dit moment opgenomen op bijlage 1B van het GVS met een vergoedingsvoorwaarde. De standaarddosering voor benralizumab kan vastgesteld worden op 0,54 mg per dag en die van tezepelumab op 7,50 mg per dag.

### **Advies**

Het Zorginstituut adviseert u om benralizumab op te nemen in het GVS op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster met tezepelumab (Tezspire®). Voor benralizumab is de standaarddosering vastgesteld op 0,54 mg en voor tezepelumab op 7,50 mg. De bijlage 2 voorwaarden dienen als volgt te worden gesteld:

Nadere voorwaarde van benralizumab:

*Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig eosinofiel astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta$ -agonisten. De behandeling dient tenminste de eerste 6 maanden te worden uitgevoerd in het ziekenhuis.*

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

---

<sup>2</sup> [Overzicht patentverloop dure geneesmiddelen \(maart 2024\).indd \(horizonscangeneesmiddelen.nl\)](#)



Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport benralizumab (Fasenra®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | April 2024

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Benralizumab (Fasenra®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid</b>	<b>5</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	6
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	6
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	6
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	6
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	6
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	7
2.3	Standaarddosering	7
2.4	Conclusie plaatsing op lijst 1A	7
<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B</b>	<b>8</b>
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	8
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	8
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	8
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	8
<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Voorstel voor een FK-advies</b>	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>Literatuur</b>	<b>11</b>



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024014914

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
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 7 juni 2024  
Betreft GVS advies nasaal midazolam (Nasolam®)

**Onze referentie**  
2024014914

Geachte mevrouw Dijkstra,

In de brief van 9 januari 2024 (kenmerk CIBG-24-06478) verzocht u Zorginstituut Nederland te toetsen of nasaal midazolam (Nasolam®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket, en indien dit niet het geval is de therapeutische waarde te beoordelen. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling via een marginale toetsing afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Nasaal midazolam (Nasolam®) is een kortwerkend slaapinducerend en anticonvulsief geneesmiddel dat geregistreerd is voor gebruik bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder:

- voor matige sedatie vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie;
- als premedicatie vóór de inleiding van anesthesie.
- voor behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen

De eerste twee indicaties van midazolam zijn bedoeld voor de medisch specialistische zorg en het gebruik van midazolam voor deze indicaties vindt alleen in het ziekenhuis plaats. Om die reden vraagt de fabrikant uitsluitend opname in het GVS aan op bijlage 1B voor de indicatie: behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder.

### **Algemeen**

Midazolam neusspray (Nasolam®) (als hydrochloride) is beschikbaar als neusspray 2,5 mg/dosis, 3,75 mg/dosis en 5 mg/dosis. De dosering is afhankelijk van de leeftijd en het lichaamsgewicht en varieert van 2,5 mg tot 5 mg per dag.

### **Uitkomsten van de beoordeling**

#### *Toets onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is midazolam neusspray (Nasolam®) niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS. Op grond hiervan kan het niet worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of het in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

### *Therapeutische waarde*

Op dit moment kan midazolam neusspray magistraal worden bereid en vergoed.

Er zijn geen studies waarin specifiek Nasolam® is onderzocht. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van midazolam neusspray wordt gebruik gemaakt van bronnen die ook zijn gebruikt in het GVS rapport van Midazolam Xiromed® (oromucosaal). Midazolam neusspray is effectief in het couperen van een langdurige, acute convulsie. Op basis van de beschikbare data is een meerwaarde van midazolam neusspray ten opzichte van oromucosaal midazolam niet aangetoond. Midazolam neusspray voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### *Budgetimpactanalyse (BIA)*

Midazolam neusspray (Nasolam®) substitueert de magistrale bereiding van midazolam neusspray. Opname op lijst 1B van het GVS van Nasolam® bij langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder gaat naar verwachting gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,4 miljoen in jaar 3. Hierbij bestaat met name onzekerheid over het aantal gebruikers en uitgiftes per jaar en de marktpenetratie.

### **Advies**

Op basis van bovenstaande overwegingen komt midazolam neusspray (Nasolam®) in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op €1,4 miljoen in jaar 3.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
7 juni 2024

**Onze referentie**  
2024014914





> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024020325

Datum 29 mei 2024  
Betreft Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de  
behandeling van lymfeklierkanker

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. M. de Vries  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2024020325

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), hierna axi-cel voor de behandeling van lymfeklierkanker. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van axicabtagene ciloleucel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

#### Geregistreerde indicatie

Axi-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.

#### Claim registratiehouder

Axi-cel heeft een therapeutische meerwaarde voor de behandeling van relatief fitte (volgens de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie) patiënten met DLBCL en HGBL dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om axi-cel, voor fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie die in de tweede lijn in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie, op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 20% kan worden gereduceerd. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat axi-cel bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling waaronder autologe stamceltransplantatie.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

#### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze appraisal (maatschappelijke weging) resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 mei 2024

**Onze referentie**  
2024020325

## Achtergrond

Axi-cel is één van de chimere antigeen receptor (CAR)-T celtherapieën die reeds vergoed wordt voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), na 2 of meer lijnen systemische therapie (derdelijns behandeling). CAR-T is een gepersonaliseerde immuuntherapie die erop is gericht het eigen immuunsysteem van patiënten met hematologische tumoren te stimuleren om kankercellen te herkennen en te elimineren. Het is een gentherapie (aanpassing DNA van de T-cellen) en in principe een eenmalige behandeling.

Diffuus grootcellig B-lymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) zijn agressieve non-Hodgkin lymfomen (lymfeklierkankers). Het zijn kwaadaardige aandoeningen die ontstaan in het lymfestelsel door een woekering van rijpe B-cellen, witte bloedcellen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van antistoffen. DLBCL en HGBL zijn beide subtypen van groot B-cellymfoom (LBCL). DLBCL is de meest frequente vorm van LBCL (komt voor bij 80%). De mediane leeftijd bij diagnose van DLBC is 70 jaar. Bijna 65% van de patiënten is bij diagnose ouder dan 65 jaar. Met de huidige behandelingen is de vijfjaarsoverleving op het moment van diagnose ongeveer 64%. De beroepsgroep ziet een plaats voor de behandeling met axi-cel bij patiënten die refractair/recidief DLBCL ( $\leq 12$  maanden). Voor deze patiënten (die niet reageren op de eerstelijns chemotherapie (refractair zijn) of bij wie binnen één jaar na behandeling de kanker terug is gekomen (recidief  $< 1$  jaar)) is de prognose een stuk slechter. Volgens de richtlijn is de mediane overleving van patiënten met primair refractaire ziekte bij wie een behandeling in de tweede lijn wordt gestart slechts 6,3 maanden.

In Nederland bestaat de standaard tweedelijns behandeling (standard of care) uit salvage chemotherapie/chemo-immunotherapie en bij patiënten die remissie bereiken een hoge-dosis chemotherapie (carmustine, etoposide, cytarabine,

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

melfalan) gevolgd door autologe stamceltransplantatie.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

Er is een fase-3, gerandomiseerde studie (ZUMA-7) uitgevoerd in de tweede lijn bij patiënten met r/r DLBCL ( $\leq 12$  maanden) die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie waarin axi-cel direct is vergeleken met de standaardbehandeling waaronder stamceltherapie. Uit deze studie blijkt dat axi-cel op de (cruciale) eindpunten overleving en kwaliteit van leven (op dag 100) klinisch relevant van voordeel is ten opzichte van de standaard behandeling. Na een mediane follow-up van 47,2 maanden was 45,6% van de met axi-cel behandelde patiënten overleden vergeleken met 53,1% in de groep die werd behandeld met de standaard behandeling. In de arm met axi-cel was de mediane overleving na 47,2 maanden nog niet bereikt (95% BI: 26,6; niet bereikt). In de arm met de standaard behandeling bedroeg deze 31,1 maanden (95% BI: 17,1; niet bereikt). Gezien axi-cel reeds een behandeloptie is in de 3<sup>e</sup> lijn, konden patiënten uit de standaard behandeling-arm na falen alsnog een CAR-T zoals axi-cel ontvangen. Al na een follow-up van mediaan 24,9 maanden was dit voor meer dan de helft van de patiënten het geval. Dit houdt in dat uit de ZUMA-7 studie blijkt dat inzet van axi-cel naar de 2<sup>e</sup> lijn vergeleken met uitstel van behandeling met axi-cel naar de 3<sup>e</sup> lijn na een mediane follow-up van 47,2 maanden resulteert in een absolute vermindering in sterfte van 7,5%.

Het is onduidelijk of axi-cel in meer of minder ernstige bijwerkingen resulteert (zoals cytokine-release-syndroom, encefalopathie). Ernstige bijwerkingen traden op bij 95/170 (56%) van de patiënten die waren behandeld met axi-cel en bij 78/168 (46%) van de patiënten die waren behandeld in de controle groep. Dit verschil is niet statistisch significant. Axi-cel resulteerde daarnaast onder andere in een klinisch relevant gunstig effect op de kwaliteit van leven op dag 100. Het bewijs hiervoor is echter van lage kwaliteit.

Op basis van bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat axicabtagene ciloleuceel (axi-cel) bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie volgens de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er sprake van een meerwaarde ten opzichte van de standaard behandeling, SOC (inclusief ASCT).

De beroepsgroep heeft aangegeven dat *alle patiënten die fit genoeg zijn voor CAR-T in de 2e lijn* in aanmerking zouden moeten komen voor de behandeling met axi-cel. Dit betreft dus een bredere plaats dan de vergoedingsaanvraag (claim) van de registratiehouder, die expliciet vergoeding vraagt voor *patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria van de ZUMA-7 trial* en dus in aanmerking komen (fit genoeg zijn) voor stamceltherapie. Het Zorginstituut heeft uitgebreid de argumenten van de beroepsgroep gewogen maar kan voor deze groep niet komen tot het oordeel stand van de wetenschap en praktijk.

#### *Kosteneffectiviteit*

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 mei 2024

**Onze referentie**  
2024020325

besluitvorming. De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €60.844 per QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat de ICER €65.910 per QALY bedraagt. Hierbij is de gemiddelde leeftijd van 57,2 jaar aangepast naar 60 jaar. Wanneer uit wordt gegaan van een door de registratiehouder berekende ICER van €60.844 per QALY zou de prijs met tenminste 15% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van €50.000 te komen. Wanneer uit wordt gegaan van een door het Zorginstituut berekende ICER van €65.910 per QALY zal de prijs met tenminste 20% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van €50.000 uit te komen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 mei 2024

**Onze referentie**  
2024020325

### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 65 patiënten per jaar met axi-cel voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De vraagprijs van de eenmalige behandeling met axi-cel bedraagt €327.000 per patiënt. Toepassing van axi-cel bij deze patiënten zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op ongeveer €19,5 miljoen in het derde jaar. Rekening houdend met substitutie van autologe stamceltransplantatie (wat niet valt onder het geneesmiddelenbudget), bedraagt de budgetimpact in het derde jaar €18,8 miljoen.

### **Passende Zorg**

Nederland is restrictief met het toepassen van CAR-T behandeling. Er is een nationaal register en er wordt gebruik gemaakt van een landelijke CAR-T tumorboard voor de selectie van patiënten. Hierdoor is er veel vertrouwen in het gepast toepassen van de behandeling. De beroepsgroep zal net als nu in de derde lijn ook in de tweede lijn axi-cel geprotocolleerd inzetten, waarbij alle patiënten worden besproken in de tumorboard. Het Zorginstituut onderschrijft deze gepaste inzet.

### *Voorwaardelijke toelating*

Axi cel is voor de brede plaatsbepaling 'niet fit voor autologe stamceltransplantatie maar wel fit voor CAR-t' geen bewezen effectieve zorg en daarmee geen passende zorg. Voor weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* die (nog) niet voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' vanwege onvoldoende bewijs bestaat de regeling Voorwaardelijke Toelating (VT).<sup>6</sup> Axi-cel voldoet voor de genoemde indicatie mogelijk aan de criteria voor deze VT regeling. De relevante stakeholders kunnen een aanvraag voor een verkennend gesprek indienen bij het Zorginstituut.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

---

<sup>6</sup> Procedure voor het starten van een voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen conditionals exceptionals (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

2024018603

## **ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker**

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 3 mei 2024 gesproken over de vraag of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) voor de behandeling van volwassenen met lymfeklierkanker (DLBCL en HGBL), die recidiveren binnen 12 maanden na of refractair zijn voor eerstelijns chemo-immunotherapie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

### **Inspraak**

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisaties Stichting Hematon en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), de beroepsgroep en de fabrikant Gilead Sciences gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder staat een samenvatting van hetgeen zij hebben ingebracht tijdens de vergadering.

### **Patiëntenorganisaties**

De inspreker licht toe dat we aan de vooravond staan van een nieuwe belangrijke stap in de behandeling van non-Hodgkin (lymfeklierkanker), wellicht leidend tot een stijging van de 5-jaarsoverleving van 60% naar 80%. De patiëntenorganisaties vinden de studieresultaten indrukwekkend, 7,5% minder sterfte wat mogelijk nog een onderschatting is. Voor hen is het evident dat de belasting voor patiënten, het zorgsysteem en de kosten met alleen een 2e lijn CAR-T monotherapie veel lager zijn dan wanneer patiënten eerst een stamceltransplantatie krijgen en eventueel daarna een CAR-T behandeling. De patiëntenorganisaties zijn zich er van bewust dat het zorgbudget niet eindeloos is. De rol van de landelijke tumorboard, die beoordeelt welke patiënten voor de CAR-T behandeling in aanmerking komen, is daarom heel belangrijk. In Nederland heeft de behandeling significant betere resultaten dan in omliggende landen omdat de tumorboard alleen patiënten selecteert die fit genoeg en geschikt zijn om deze behandeling te ontvangen. Dat vinden de patiëntenorganisaties goed uitlegbaar. De patiëntenorganisaties wijzen ook op het belang van de mening van de patiënt die ook moet kunnen afzien van de behandeling. Tot slot roepen de patiëntenorganisaties partijen op om snel aan de onderhandeltafel te gaan zitten zodat deze zorg snel beschikbaar komt voor de patiënten.

### **Beroepsgroep**

De inspreker licht toe dat de budget impact verandert door de indicatie-uitbreiding van axi-cel van de 3e lijn naar 2e lijn. Door gebruik van CAR-T in de 2e lijn is er een klinisch relevante overleving en dit is een onderschatting omdat patiënten nu in de 3e lijn alsnog CAR-T krijgen aangeboden. Echter, de conditie van een deel van de patiënten is door de stamceltransplantatie dusdanig verslechterd dat CAR-T niet meer mogelijk is. 57% van de patiënten in de studie kreeg nog wel CAR-T in de 3e lijn. Uit verschillende databronnen en

studies komt naar voren dat 70-plussers die niet fit genoeg zijn voor stamceltransplantatie, maar wel fit genoeg voor CAR-T zijn, vergelijkbare resultaten laten zien als jongere patiënten die CAR-T krijgen. Het aantal oudere patiënten dat niet fit is voor stamceltransplantatie, maar wel fit genoeg is voor CAR-T, is beperkt, mede doordat de centrale indicatiestelling in Nederland streng is. Dit leidt in de praktijk wel tot betere resultaten dan in de studie. Tot slot meldt de inspreker dat er nu ook een studie loopt binnen Nederlandse ziekenhuizen waarbij zelf geproduceerde CAR-T cellen worden vergeleken met commercieel geproduceerde CAR-T cellen. Deze studie loopt nog 2 tot 3 jaar.

#### Fabrikant Gilead Sciences

De inspreker licht toe dat het doel van Gilead Sciences is mensen met kanker te genezen. De inspreker geeft aan dat de indicatie-uitbreiding een meerwaarde heeft ten opzichte van de huidige behandeling hetgeen blijkt uit een klinisch relevant verschil in overleving bij een follow-up duur van 4 jaar. De inspreker zegt dat haar bedrijf zich zal inzetten om de behandeling voor de patiënten beschikbaar te krijgen.

#### **Vertretpunt voor de gedachtevorming in de commissie**

- Het betreft een sluisgeneesmiddel voor de behandeling van volwassenen met verschillende soorten lymfeklierkanker (non-Hodgkin).
- Het betreft een indicatie-uitbreiding van de 3<sup>e</sup> naar de 2<sup>e</sup> behandellijn.
- Het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- Er zullen ongeveer 65 patiënten per jaar in de 2<sup>e</sup> lijn behandeld gaan worden met axi-cel. Dit zal gepaard gaan met een budgetimpact van €18,8 miljoen in het derde jaar. De vraagprijs van de eenmalige behandeling met axi-cel bedraagt €327.000.
- De ziektelast bedraagt 0,52. Het Zorginstituut komt uit op een ICER van €65.910 per QALY. Uitgaande van de ziektelast bedraagt de maximale referentiewaarde €50.000 per QALY. De vraagprijs zal daarom met ten minste 20% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde op basis van de ziektelast te komen.
- Het Zorginstituut heeft aangegeven dat er meerdere grote onzekerheden zijn, waaronder het effect op algehele overleving. Ook over een aantal aannames in het kosteneffectiviteitsmodel bestaat onzekerheid, waardoor de ICER zou kunnen oplopen tot €70.000-100.000 per QALY.
- Er volgt mogelijk nog een indicatie-uitbreiding van axi-cel voor folliculair lymfoom.
- Er zitten nog andere CAR-T producten aan te komen voor de behandeling van volwassenen met lymfeklierkanker. Daarnaast zijn Nederlandse ziekenhuizen eigen CAR-T producten aan het testen. De verwachting is dat hierdoor de prijs omlaag zal gaan, maar het blijft een dure behandeling.

#### **Overwegingen van de commissie**

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn naast bovenstaande punten de volgende aspecten meegewogen:

- Het betreft een indicatie-uitbreiding die therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met lymfeklierkanker. Nederland is restrictief met het toepassen van de behandeling. Er is een nationaal register en er wordt gebruik gemaakt van een landelijke tumorboard voor de selectie van patiënten. Hierdoor is er veel vertrouwen in het gepast toepassen van de behandeling.
- Volgens het Zorginstituut zijn er onvoldoende gegevens bekend over oudere patiënten die niet fit genoeg zijn voor stamceltransplantatie maar wel fit genoeg voor CAR-T in de 2<sup>e</sup> lijn, waardoor deze behandeling voor deze groep patiënten niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. De commissie vraagt zich af of bijvoorbeeld middels een Voorwaardelijke Toelating (VT) traject onderzocht kan worden of CAR-T in de 2<sup>e</sup> lijn ook voor de oudere patiënt meerwaarde heeft.
- Het gaat om een bestaande behandeling die niet voor het eerst wordt toegepast. Als de commissie zich nu committeert aan hogere prijzen, dan zullen toekomstige producenten hun vraagprijs hierop gaan baseren en blijven de prijzen onnodig hoog. De prijs moet met *tenminste* 20% dalen, anders schaadt het de Nederlandse gezondheidszorg vanwege

verdringingseffecten.

- Er is gesproken over het adviseren van een hogere prijsreductie (bijvoorbeeld 50%), vanwege de genoemde onzekerheden, het dynamische competitieve landschap en het feit dat het een indicatie-uitbreiding betreft. Vorig jaar had Gilead Sciences met axi-cel een wereldwijde omzet van 1,5 miljard US dollar. De prijzen van niet-commerciële producten liggen aanzienlijk lager. Dat maakt een advies van een hogere prijsreductie dan 20% verdedigbaar, maar hoeveel meer is momenteel lastig te bepalen. Hiervoor moet het argumentenkader dure geneesmiddelen verder worden uitgewerkt. Om die reden concludeert de commissie dat er in het advies een benodigde prijsreductie van *tenminste* 20% moet worden opgenomen.

### **Advies**

De commissie ziet het belang dat axicabtagene ciloleucel voor de behandeling van lymfeklierkanker in de tweede lijn beschikbaar komt. Zij vindt echter dat dit alleen kan voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Daarom komt zij, alles afwegende, tot het advies om axicabtagene ciloleucel niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijsonderhandeling resulteert in een daling van de prijs met *tenminste* 20% zodat de ICER onder de maximale referentiewaarde van €50.000 valt en er sprake is van een kosteneffectieve behandeling. De commissie adviseert tot slot om na te gaan of Voorwaardelijke Toelating mogelijkheden biedt om onderzoek te doen naar de (kosten)effectiviteit van axicabtagene ciloleucel voor de behandeling van lymfeklierkanker in de tweede lijn voor oudere (>70 jaar) patiënten die niet fit zijn voor stamceltransplantatie maar wel fit zijn voor CAR-T.



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2024020167

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
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 29 mei 2024  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel efgartigimod alfa (Vyvgart ®)

**Onze referentie**  
2024020167

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van het geneesmiddel efgartigimod alfa (Vyvgart ®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde Myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van efgartigimod alfa in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen, waarbij efgartigimod alfa voor alle toekomstige indicaties is uitgesloten.

#### Geregistreerde indicatie

Efgartigimod alfa is geïndiceerd als een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen.

#### Claim registratiehouder

Efgartigimod alfa heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met herhaalde toediening van humane normale immunoglobulinen en/of plasmaferese, bij de behandeling van patiënten met gMG bij wie antilichamen tegen de AChR aanwezig zijn, en bij wie het niet lukt om met behulp van symptomatische behandeling en immunosuppressieve behandeling de ziekte onder controle te krijgen.

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om, efgartigimod alfa (Vyvgart ®) voor de behandeling van refractaire volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen, op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van eculizumab of ravulizumab.

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat efgartigimod alfa bij refractaire volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van eculizumab. Op basis van de eerdere conclusie van het Zorginstituut dat eculizumab en ravulizumab een gelijke waarde hebben is er ook sprake van een gelijke waarde ten opzichte van ravulizumab.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.



## Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling.

### *Effectiviteit*

Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Bij gMG zijn spiergroepen in het hoofd, de nek, de romp, en/of ledematen aangetast. Betrokkenheid van de ademhalingsspieren kan resulteren in respiratoire insufficiëntie. Dit wordt een myasthene crisis genoemd en komt voor bij ongeveer 15% van de patiënten met MG, vooral in de eerste jaren van de aandoening. Hoewel patiënten met MG over het algemeen een normale levensverwachting hebben, is een myasthene crisis een levensbedreigende exacerbatie van MG die soms fataal kan zijn.

De medicamenteuze behandeling van MG bestaat uit 3 stappen:

1. Symptomatische behandeling met de acetylcholinesteraseremmers pyridostigmine, neostigmine, of distigmine
2. Immunosuppressieve behandeling met corticosteroiden, meestal prednisolon.
3. Intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese bij acute exacerbaties van MG

Een subgroep patiënten heeft echter, zelfs bij chronische behandeling met IVIg of plasmaferese, een suboptimale respons of is intolerant voor de behandeling. Deze patiënten worden beschouwd als refractair.

Bij patiënten met refractaire MG dient volgens de beroepsgroep behandeling overwogen te worden met nieuwe geneesmiddelen, zoals de complementremmers eculizumab en ravulizumab, en remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn), zoals efgartigimod alfa. Een indicatiecommissie is ingesteld die bepaalt welke patiënten in aanmerking komen voor eculizumab of ravulizumab, die inmiddels tot het verzekerde pakket behoren.

Ten tijde van de beoordeling was ravulizumab nog geen verzekerde zorg daarom is efgartigimod alfa alleen vergeleken met eculizumab.

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**

29 mei 2024

**Onze referentie**

2024020167

---

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Er is geen directe vergelijkende studie tussen efgartigimod alfa en eculizumab, beide behandelingen zijn onderzocht in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase III studies.

Op basis van de resultaten concludeert het Zorginstituut dat de effectiviteit van eculizumab en efgartigimod alfa waarschijnlijk vergelijkbaar is. Ook hebben efgartigimod alfa en eculizumab waarschijnlijk vergelijkbare ongunstige effecten. Op basis van de eerdere conclusie van het Zorginstituut dat eculizumab en ravulizumab een gelijke waarde hebben concludeert het zorginstituut dat er ook sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van ravulizumab.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 mei 2024

**Onze referentie**  
2024020167

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke therapeutische waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 19 refractaire gMG patiënten per jaar met efgartigimod alfa voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €345.510. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 6.2 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van eculizumab komt de budgetimpact in jaar 3 op € 0.6 miljoen.

De patiënten die in de eerste twee jaar van efgartigimod alfa naar eculizumab overstappen, met name uit het compassionate use programma van de fabrikant, zullen zorgen voor extra uitgaven binnen het MSZ budget door extra uitgaven aan eculizumab. Deze kosten zijn echter niet meegenomen in deze budgetimpactanalyse, omdat deze geneesmiddelkosten niet afkomstig zijn van efgartigimod alfa.

De nieuwe complementremmer ravulizumab is niet meegenomen in de budgetimpactanalyse, vanwege het pas beschikbaar komen in Nederland tijdens het schrijven van dit rapport. Er is een financieel arrangement afgesloten door VWS. De kosten van ravulizumab liggen per patiënt per jaar lager dan voor eculizumab en efgartigimod alfa (op basis van de AIP). Efgartigimod alfa mag door de gelijke waarde ten opzichte van eculizumab, en dus indirect ook ravulizumab, niet duurder zijn dan ravulizumab.

Voor eculizumab bestaan er mogelijk ook prijsafspraken, waardoor de besparingen van efgartigimod alfa in werkelijkheid mogelijk lager zijn dan geschat in deze BIA. Verder merkt het Zorginstituut op dat er over enkele jaren mogelijk ook biosimilars van eculizumab geregistreerd voor de indicatie gMG op de markt komen, waarmee mogelijk een prijsdaling wordt ingezet.

#### **Passende Zorg**

De beroepsgroep heeft aangegeven efgartigimod alfa, net als eculizumab en ravulizumab, middels een indicatiecommissie te zullen voorschrijven. Hierbij worden start en stop criteria toegepast die waarborgen dat alleen behandeld wordt als er klinisch relevante resultaten behaald worden.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 mei 2024

**Onze referentie**  
2024020167



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024021900

Datum 12 juni 2024  
Betreft Pakketadvies pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
K. Watson  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2024021900

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij ontvangt u het pakketadvies betreffende pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) voor langdurige behandeling van volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidase-A deficiëntie). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van pegunigalsidase alfa in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

#### *Geregistreeerde indicatie*

Pegunigalsidase alfa is geregistreerd voor langdurige enzymvervangende therapie (ERT) bij volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidase-A deficiëntie).<sup>[2]</sup>

#### *Claim registratiehouder*

Pegunigalsidase alfa heeft een gelijke waarde ten opzichte van agalsidase bèta (Fabrazyme®).

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om pegunigalsidase alfa op te nemen in het verzekerde pakket voor langdurige behandeling van volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidase-A deficiëntie), mits prijszonderhandeling resulteert in een lagere prijs en daardoor gunstigere kosteneffectiviteit. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

#### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>, effectiviteit<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021703

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

De ziekte van Fabry is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte waarbij het enzym *alfa-galactosidase-A*, dat essentieel is om afvalstoffen uit cellen af te breken, minder of niet werkzaam is. Daardoor stapelen zich vetachtige stoffen op in cellen van verschillende organen, zoals onder andere hersenen, hart en nieren. Daardoor werken deze organen op latere leeftijd vaak niet goed meer. De levensverwachting van Fabry-patiënten is 10 -20 jaar korter dan van de algemene bevolking.

Bij de behandeling van de ziekte van Fabry staat naast symptoombestrijding (o.a. voor zenuwpijn) enzymvervangende therapie (ERT) centraal. ERT is erop gericht de symptomen te verminderen en de ziekteprogressie te vertragen. Hierbij wordt om de twee weken agalsidase-alfa (Replagal®) of agalsidase-bèta (Fabrazyme®) intraveneus toegediend. Volgens het Expertisecentrum voor de ziekte van Fabry (Amsterdam-UMC; SPHINX Lysosome center) zou agalsidase-bèta hierbij voorkeur genieten. Dit zou de achteruitgang in nierfunctie beter remmen en klinische events<sup>6</sup> beter voorkomen.

De effectiviteit en veiligheid van pegunigalsidase alfa zijn onderzocht in een direct vergelijkende fase3-studie (BALANCE) met agalsidase bèta bij 77 volwassen Fabry-patiënten. In deze internationale, multicenter, dubbelblinde gerandomiseerde klinische studie bleken na 24 maanden de resultaten voor pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta vergelijkbaar op de uitkomstmaten van hart- en nierfunctie, pijn en kwaliteit van leven. Ook de interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers kwamen overeen. De studiepopulatie was qua patiëntkarakteristieken echter niet geheel representatief voor Nederlandse Fabry-patiënten. De studieresultaten zijn daarom slechts deels direct van toepassing te brengen op de behandeling van de ziekte van Fabry in Nederland.

De effecten van pegunigalsidase alfa zijn ook onderzocht in twee switch-over fase3-studies. Aan de BRIDGE-studie namen 22 volwassen Fabry-patiënten deel, die eerder behandeld waren met agalsidase alfa. Aan de BRIGHT-studie namen 30 volwassen Fabry-patiënten deel, die gedurende tenminste 3 jaar met agalsidase alfa of agalsidase bèta behandeld waren. Door de kleine patiëntenpopulaties, het ontbreken van een direct vergelijkende behandeling en de inclusie van patiënten die agalsidase alfa gebruikten (in plaats van de klinische standaard agalsidase bèta) zijn ook de bij deze studies waargenomen effecten van beperkte betekenis voor de klinische praktijk in Nederland. Hoewel infusiegerelateerde reacties bij alle

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>6</sup> Bijv. ziekenhuisopnames wegens hartfalen of ritmestoornissen.

ERT's voorkwamen, was de incidentie het laagst bij pegunigalsidase alfa (6,3%) en het hoogst bij agalsidase bèta (67%).

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

Op grond van de beschikbare data concludeert het Zorginstituut dat pegunigalsidase alfa bij de behandeling van volwassen Fabry-patiënten een gelijke waarde heeft vergeleken met agalsidase bèta. Bij de consultatie achtte ook de beroepsgroep het aannemelijk dat de effecten van pegunigalsidase alfa in de klinische praktijk in Nederland vergelijkbaar zullen zijn met de bestaande ERT's. Pegunigalsidase alfa voldoet bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021703

### *Budgetimpactanalyse*

Op dit moment zijn ongeveer 230 Fabry-patiënten onder controle van het Expertisecentrum (Amsterdam UMC). Daarvan worden ongeveer 110 behandeld met agalsidase bèta. Uitgaande van gelijke therapeutische effectiviteit lijkt voor de meerderheid van hen geen voorkeur te bestaan voor pegunigalsidase-alfa of agalsidase-bèta. Volgens de Commissie Wees zou slechts voor een klein aantal patiënten (naar schatting 0 – 3 per jaar) met infusiereacties die niet onder controle te krijgen zijn en/of met veel antistoffen tegen agalsidase-bèta direct een switch naar pegunigalsidase-alfa overwogen kunnen worden. Voor de overige patiënten ontbreekt daarvoor een directe klinische noodzaak. De Commissie Wees wil ook eerst, zorgvuldig aanvullende data verzamelen over de effectiviteit van pegunigalsidase-alfa in onder andere onbehandelde patiënten in de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut gaat er in deze context vooralsnog vanuit dat *ten hoogste* 8, 12 en 15 Fabry-patiënten met pegunigalsidase alfa behandeld zullen worden in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na vergoeding.

De kosten van pegunigalsidase alfa en agalsidase bèta bedragen respectievelijk €153.485 en €159.719 per patiënt per jaar. Het macrokostenbeslag van pegunigalsidase alfa zou in het 3e jaar na vergoeding dus *maximaal* €2,3 miljoen bedragen. De budgetimpact inclusief substitutie komt dan uit op een kostenbesparing van naar schatting €93.506.

De grootste onzekerheid in deze budgetimpactanalyse betreft de snelheid van de marktpenetratie.

### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke therapeutische waarde heeft het Zorginstituut de registratiehouder niet om een kosteneffectiviteitsanalyse gevraagd. In 2012 adviseerde het College voor Zorgverzekeringen (CVZ; rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland) u, na toetsing van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) aan de eerdergenoemde vier pakketcriteria, over hun vergoeding via het basispakket voor behandeling van Fabry-patiënten. Hierbij werd een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €3,3 miljoen per QALY vastgesteld. Dit werd vooral bepaald door hun hoge kosten en hun relatief beperkte (klinisch) effect. Het CVZ zag *'onvoldoende reden om de ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel te vinden'*.<sup>7</sup> Omdat collectieve financiering de enige mogelijkheid was om deze weesgeneesmiddelen beschikbaar te houden voor deze patiënten, adviseerde het CVZ onder voorwaarden toch positief over hun vergoeding.

In de voorliggende advisering betreffende pegunigalsidase-alfa doet dit dilemma

<sup>7</sup> Advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme®) bij  $\alpha$ -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry) d.d. 29 november 2012.

zich opnieuw voor. De prijs en effectiviteit van pegunigalidase-alfa en agalsidase bèta zijn vergelijkbaar. Zij zijn daarmee dus ook beiden niet kosteneffectief. Het Zorginstituut adviseert u daarom prijsonderhandelingen over pegunigalsidase-alfa als agalsidase bèta om een prijs te realiseren, die resulteert in een gunstigere kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut geeft u in overweging deze onderhandelingen decentraal te laten plaatsvinden. Het Zorginstituut merkt in dit kader nog op dat het patent van agalsidase bèta reeds verlopen is. Hoewel in Japan al sinds 2018 een biosimilar op de markt is, is dit in Nederland (en de rest van Europa) nog niet het geval gebleken.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021703

### **Niet-kosteneffectieve standaardbehandeling**

Als het Zorginstituut oordeelt dat een nieuwe behandeling een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, dan mag de prijs van de nieuwe behandeling maximaal gelijk zijn aan de prijs van de standaardbehandeling. Een kosteneffectiviteitsanalyse is dan niet aan de orde. Wanneer een nieuw geneesmiddel geen meerwaarde heeft, zijn we immers niet bereid om daar meer voor te betalen. Maar wanneer de standaardbehandeling een niet-kosteneffectieve behandeling betreft die wel reeds is opgenomen in het basispakket, zal de nieuwe behandeling bij een gelijke prijs ook niet kosteneffectief zijn. Deze onwenselijke situatie heeft het Zorginstituut gesignaleerd en we beraden ons hoe we hier in de toekomst het beste mee om kunnen gaan. Deze onwenselijke situatie is ook onderwerp van gesprek met de leden van de WAR en de ACP.

### **Conclusie**

Het Zorginstituut adviseert u om pegunigalsidase alfa op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Fabry, mits (eventueel decentrale) prijsonderhandeling resulteert in een lagere prijs en daardoor gunstigere kosteneffectiviteit.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024021702

Datum 12 juni 2024  
Betreft Pakketadvies glofitamab (Columvi®)

**Zorginstituut Nederland**

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

K. Watson  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2024021702

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij ontvangt u het pakketadvies betreffende glofitamab (Columvi®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van glofitamab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

*Geregistreerde indicatie*

Glofitamab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen.

*Claim registratiehouder*

Glofitamab heeft voor de behandeling van patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen en voorbehandeld zijn met een éénmalige dosering obinutuzumab een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van behandeling met polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine-rituximab (Pola-BR).

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om glofitamab niet op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

**Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>, effectiviteit<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).



kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021702

Aangezien glofitamab bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

### **Integrale weging pakketcriteria**

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

DLBCL is een vorm van lymfklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL bestaat uit immunochemotherapie met een R-CHOP schema bestaande uit rituximab in combinatie met respectievelijk cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine (**Oncovin®**) en prednis(ol)on. De behandeling in de tweede en derde lijn is (mede) afhankelijk van de leeftijd en fitheid van patiënten, en kan bestaan uit (een combinatie) van chemotherapie, bestraling, stamceltransplantatie of CAR-T-celtherapie. Als zij niet voor stamceltherapie of CAR-T-celtherapie in aanmerking komen, kunnen zij sinds 2021 behandeld worden met de combinatie van **polatuzumab vedotin** met **bendamustine** en **rituximab** (Pola-BR; Polivy®).

Glofitamab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De effectiviteit en veiligheid zijn in een enkelarmige, open-label, multicenter fase-I/II-studie (NPO30179) onderzocht. Daarin werden patiënten van  $\geq 18$  jaar met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hadden gekregen, behandeld met monotherapie glofitamab. Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd met Pola-BR. De registratiehouder heeft glofitamab en Pola-BR daarom indirect vergeleken. De uitkomst is niet gepubliceerd. Het Zorginstituut heeft daarom zelf een naïeve indirecte vergelijking gemaakt. Ik verwijs u naar het farmacotherapeutisch rapport voor de details, en beperk me in deze brief tot de hoofdconclusies.

Bij de interim-analyse, die het uitgangspunt was voor de SmPC, was de algehele overleving (OS) bij met glofitamab behandelde patiënten 11,5 maanden (95% BI; 7,9 – 15,7) na een follow-up duur van 12,6 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) na een follow-up duur van 48 maanden. De progressievrije overleving (PFS) was 4,9 maanden bij glofitamab en 9,2 maanden bij Pola-BR. Er kon geen uitspraak gedaan worden over het onderling verschil in effect op kwaliteit van leven.

In februari 2023 concludeerde het Zorginstituut dat het geneesmiddel Minjuvi® [tafasitamab (TAFa) in combinatie met lenalidomide (LEN), TAFa-LEN] bij patiënten met R/R DLBCL een therapeutisch gelijke waarde heeft met Pola-BR. In

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

de naïeve indirecte vergelijking met Pola-BR bestonden bij TAFALLEN vergelijkbare onzekerheden over het bewijs voor de effectiviteit als nu bij glofitamab. De algehele overleving (OS) was bij TAFALLEN met 33,5 maanden echter dermate hoog, dat het Zorginstituut een gelijke waarde met Pola-BR kon concluderen. De algehele overleving (OS) is bij glofitamab daarentegen niet alleen aanzienlijk lager dan die van TAFALLEN, maar ook lager dan die van Pola-BR. Het Zorginstituut kan op grond van de beschikbare data en de methodologische gebreken van deze indirecte vergelijking tussen glofitamab en Pola-BR niet met voldoende vertrouwen concluderen dat deze middelen een gelijke waarde hebben. Glofitamab voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij is niet onbelangrijk dat de beroepsgroep in de consultatie deze conclusie heeft onderschreven.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021702

### **Budgetimpact**

Omdat glofitamab niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is geen budgetimpactanalyse uitgevoerd.

### **Conclusie**

Het Zorginstituut adviseert u om glofitamab niet op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024021703

Datum 12 juni 2024  
Betreft Pakketadvies loncastuximab tesirine (Zynlonta®)

**Zorginstituut Nederland**

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

K. Watson  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2024021703

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij ontvangt u het pakketadvies betreffende loncastuximab tesirine (Zynlonta®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van loncastuximab tesirine in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

*Geregistreerde indicatie*

Loncastuximab tesirine is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie.

*Claim registratiehouder*

Loncastuximab tesirine heeft een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van de combinatie polatuzumab vedotin, bendamustine en rituximab (Pola-BR) voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie.

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om loncastuximab tesirine niet op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

**Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>, effectiviteit<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021703

Aangezien loncastuximab tesarine bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

### **Integrale weging pakketcriteria**

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

DLBCL en HGBL zijn vormen van lymfklierkanker en behoren tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL en HGBL omvat immunochemotherapie met een R-CHOP schema bestaande uit rituximab in combinatie met respectievelijk cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine (**Oncovin®**) en prednis(ol)on. De behandeling in de tweede en derde lijn is (mede) afhankelijk van de leeftijd en fitheid van patiënten, en kan bestaan uit (een combinatie) van chemotherapie, bestraling, stamceltransplantatie of CAR-T-celtherapie. Als zij niet in aanmerking komen voor stamceltherapie of CAR-T-celtherapie, kunnen zij sinds 2021 behandeld worden met de combinatie van **polatuzumab vedotin** met **bendamustine** en **rituximab** (Pola-BR; Polivy®).

Loncastuximab tesarine is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De effectiviteit en veiligheid zijn onderzocht in een multicenter, open-label, enkelarmige fase-II-studie (LOTIS2). Daarin werden 145 patiënten van  $\geq 18$  jaar met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hadden gekregen, behandeld met monotherapie loncastuximab tesarine. Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd met Pola-BR. De registratiehouder heeft loncastuximab tesarine en Pola-BR daarom indirect vergeleken. De uitkomst is niet gepubliceerd. Het Zorginstituut heeft daarom zelf een naïeve indirecte vergelijking gemaakt. Ik verwijs u naar het farmacotherapeutisch rapport voor de details, en beperk me in deze brief tot de hoofdconclusies.

Bij de interim-analyse, die het uitgangspunt was voor de SmPC, was de algehele overleving (OS) bij met loncastuximab tesarine behandelde patiënten 9,5 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 6,7-11,5) na een follow-up duur van 7,8 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) na een follow-up duur van 48 maanden. De progressievrije overleving (PFS) was 4,9 maanden bij loncastuximab tesarine en 9,2 maanden bij Pola-BR. Er kon geen uitspraak gedaan worden over het onderling verschil in effect op kwaliteit van leven.

In februari 2023 concludeerde het Zorginstituut dat het geneesmiddel Minjuvi®

---

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

[tafasitamab (TAFa) in combinatie met lenalidomide (LEN), TAFa-LEN] bij patiënten met R/R DLBCL een therapeutisch gelijke waarde heeft met Pola-BR. In de naïeve indirecte vergelijking met Pola-BR bestonden bij TAFa-LEN vergelijkbare onzekerheden over het bewijs voor de effectiviteit als nu bij loncastuximab tesarine. De algehele overleving (OS) was bij TAFa-LEN met 33,5 maanden echter dermate hoog, dat het Zorginstituut een gelijke waarde met Pola-BR kon concluderen. De algehele overleving (OS) bij loncastuximab tesarine is daarentegen niet alleen aanzienlijk lager dan bij TAFa-LEN, maar ook lager dan die van Pola-BR. Het Zorginstituut kan op grond van de beschikbare data en de methodologische gebreken van deze indirecte vergelijking tussen loncastuximab tesarine en Pola-BR niet met voldoende vertrouwen concluderen dat deze middelen een gelijke waarde hebben. Loncastuximab tesarine voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij is niet onbelangrijk dat de beroepsgroep deze conclusie in de consultatie heeft onderschreven.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021703

### **Budgetimpact**

Omdat loncastuximab tesarine niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is geen budgetimpactanalyse uitgevoerd.

### **Conclusie**

Het Zorginstituut adviseert u om loncastuximab tesarine niet op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024021493

Datum 12 juni 2024  
Betreft Advies sluisgeneesmiddel niraparib-abirateron (Akeega®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

N.Stam

warcg@zinl.nl

**Onze referentie**

2024021493

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over niraparib-abirateron (Akeega®) bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatcarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties, bij wie chemotherapie niet geïndiceerd is. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van niraparib-abirateron in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

*Geregistreerde indicatie*

Niraparib-abirateron is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie.

*Claim registratiehouder*

Niraparib-abirateron, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling met abirateron of enzalutamide.

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om niraparib-abirateron, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat niraparib-abirateron bij genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

**Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021493

Aangezien niraparib-abirateron bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

### **Integrale weging pakketcriteria**

#### *Achtergrond*

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 13.000 mannen de diagnose prostaatkanker. Prostaatkanker groeit meestal langzaam en geeft in het begin geen duidelijke symptomen en klachten. Wanneer er sprake is van uitgezaaide prostaatkanker, daalt de kans op overleven aanzienlijk. De 10-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker bij diagnose is meer dan 90%, maar bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom daalt de 10-jaarsoverleving naar 31%. In het begin van de behandeling, wanneer er nog sprake is van hormoongevoelig prostaatcarcinoom, wordt vaak hormoontherapie gegeven. Door afname van de testosteronspiegels, neemt de tumorgroei af. Als de tumor niet meer voldoende reageert op de hormoonbehandeling en de prostaat specifiek antigeen (PSA)-waarde stijgt, is er sprake van een castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC). Een deel van de patiënten met mCRPC heeft een mutatie in de *BRCA1/2* genen (BRCA-mutatie). Patiënten met een BRCA1/2-mutatie hebben over het algemeen een slechtere prognose.

Voor de behandeling van mCRPC zijn verschillende behandelopties in de eerste lijn mogelijk, namelijk hormonale therapie (abirateron, enzalutamide), chemotherapie (docetaxel), en (interne) bestraling (radium-223). Deze behandelingen hebben een vergelijkbaar overlevingsvoordeel en gunstige effecten op kwaliteit van leven laten zien in de eerste lijn. Wanneer er wordt verwacht dat patiënten chemotherapie niet goed zullen verdragen, of wanneer docetaxel in het hormoongevoelige stadium al is ingezet, heeft hormonale therapie doorgaans de voorkeur als eerstelijnsbehandeling. Abirateron en enzalutamide hebben een vergelijkbare effectiviteit. In Nederland bestaat momenteel een voorkeur voor abirateron, vanwege de lagere prijs dan enzalutamide doordat het uit patent is. Abirateron wordt gegeven in combinatie met prednison of prednisolon.

Niraparib-abirateron is een combinatiepreparaat van niraparib (als tosylaatmonohydraat) en abirateronacetaat. Niraparib is een remmer van poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-enzymen, welke een rol spelen bij DNA-herstel. Abirateron remt het CYP-17 enzym wat een rol speelt in de productie van androgenen, zoals testosteron.

---

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

In april 2024 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een positief advies gegeven voor niraparib-abirateron bij mCRPC patiënten met BRCA1/2-mutaties. Dit advies is gebaseerd op resultaten van de radiografische progressievrije overleving (rPFS) na een mediane follow-up van 18,6 maanden in de MAGNITUDE-studie. De verkregen resultaten voldoen volgens de cieBOM aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden is.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021493

#### *Effectiviteit*

De effectiviteit en veiligheid van niraparib-abirateron in combinatie met prednison of prednisolon is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studie (MAGNITUDE) bij patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, waarin direct vergeleken is met abirateron in combinatie met prednison of prednisolon.

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties die behandeld waren met de combinatiebehandeling niraparib-abirateron een langere rPFS hadden ten opzichte van patiënten die behandeld waren met abirateron monotherapie. De mediane rPFS in niraparib-abirateron-arm was 16,6 maanden ten opzichte van 10,9 maanden in de abirateron-arm, wat resulteert in een hazard ratio (HR) van 0,53 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,36 – 0,79). Dit effect op de surrogaatuitkomst rPFS was statistisch significant en klinisch relevant volgens de PASKWIL2023-criteria. In de literatuur wordt een *redelijke* correlatie beschreven tussen rPFS en algehele overleving (OS). Hiermee is dus niet met zekerheid te stellen dat het voordeel op rPFS zich zal vertalen naar een overlevingsvoordeel. Dit wordt zowel bevestigd door de OS-data van de interimanalyse (mediane follow-up duur: 18,6 maanden), als die van de finale analyse (mediane follow-up duur: 35,9 maanden). Uit de interimanalyse blijkt dat de OS 29,3 maanden was in de niraparib-abirateron-arm ten opzichte van 28,6 maanden in de abirateron-arm, wat resulteert in een HR van 0,88 (95% BI: 0,58 – 1,34). Uit de finale analyse blijkt dat de OS 30,4 maanden was in de niraparib-abirateron-arm ten opzichte van 28,6 maanden in de abirateron-arm, wat resulteert in een HR van 0,79 (95% BI: 0,55 – 1,12). Op basis van deze data heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties die behandeld waren met de combinatiebehandeling niraparib-abirateron niet klinisch relevant langer leefden dan patiënten die behandeld waren met alleen abirateron.

#### *Kwaliteit van leven en ongunstige effecten*

Het effect van niraparib-abirateron op de kwaliteit van leven is zeer onzeker. Wel is evident dat het veiligheidsprofiel van niraparib-abirateron slechter is dan dat van abirateron monotherapie. De toevoeging van niraparib aan behandeling met abirateron resulteerde in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten.

#### *Combinatiebehandeling*

Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling (nieuw + standaardbehandeling), moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval niet



voldoende.

### **Budgetimpact**

Omdat niraparib-abirateron niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is geen budgetimpactanalyse uitgevoerd.

### **Conclusie**

Alles tezamen genomen resulteert niraparib-abirateron niet in een klinisch relevant langere overleving of een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. De toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege deze bijwerkingen nam wel klinisch relevant toe. Bij gebrek aan een klinisch relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

Het Zorginstituut concludeert dat niraparib-abirateron geen aangetoonde meerwaarde heeft ten opzichte van abirateron en enzalutamide en daarmee niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut adviseert u om niraparib-abirateron, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, niet op te nemen in het basispakket.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
12 juni 2024

**Onze referentie**  
2024021493



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2024023370

Datum 11 juni 2024  
Betreft Signalement Passende zorg voor mensen met kanker –  
Waardegedreven oncologische zorg

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg-ZA

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. J. Kalsbeek  
T +31628314158

**Onze referentie**  
2024023370

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij bied ik u het Signalement Passende zorg voor mensen met kanker - deel 2: waardegedreven oncologische zorg aan. Dit signalement is een oproep tot een breed maatschappelijk debat om de zorg voor mensen met kanker toegankelijk en betaalbaar te houden, nu en in de toekomst. Wij laten zien wat we als maatschappij kunnen bijdragen om de zorg voor mensen met kanker toekomstbestendig te maken. De focus in dit signalement over waardegedreven zorg ligt op de inzet van dure medische technologie, dure geneesmiddelen en gezamenlijke besluitvorming.

### **Aanleiding voor dit signalement**

Klimaatverandering, personeelstekorten en de vergrijzing van de bevolking zijn omstandigheden die ertoe dwingen dat we anders leren omgaan met de beschikbare bronnen. De druk op de houdbaarheid van de zorg laat zich nadrukkelijk zien binnen de oncologie. Om meer inzicht te krijgen hoe ieder kan bijdragen aan de benodigde transitie om de toekomst van onze zorg voor mensen met kanker persoonsgericht, houdbaar en duurzaam te maken, brengen we drie deelsignalen uit met oplossingsrichtingen. Dit signalement is het tweede deel van een drieluik. 'Waardegedreven zorg' staat centraal in voorliggend signalement. Dit is passende zorg waarbij iemands wensen en behoeften centraal staan. En die relevante gezondheidswinst oplevert met een redelijke inzet van mensen en middelen.

### **Oplossingsrichtingen en vervolg**

Het signalement beschrijft de volgende oplossingsrichtingen waarmee we als maatschappij kunnen bijdragen om de zorg voor mensen met kanker meer waardegedreven te maken:

1. *Er is een omslag nodig van behandelen naar meer 'proactieve zorg'.*  
In plaats van te kijken en handelen vanuit het beschikbare aanbod aan behandelingen en technologieën, zoals nu grotendeels gebeurt, moet in de spreekkamer meer het gesprek op gang komen over welke waarde een behandeling of technologie toevoegt aan iemands kwaliteit van leven. We pleiten voor meer 'proactieve zorg' waarbij arts en patiënt vanuit de eigen, persoonlijke situatie in alle fasen van ziekte en behandeling het gesprek

voeren over de mogelijkheden en onmogelijkheden van zorg.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg-ZA

2. *Maatschappelijke kaders en maatschappelijk debat.*

Zorg kan gepaster worden ingezet wanneer zorgverleners iemands persoonlijke behoeften en omstandigheden goed leren kennen. Hierdoor kunnen behandelingen mogelijk minder intensief of lang zijn en leiden tot minder bijwerkingen. Om het gesprek over waardegedreven zorg in de spreekkamer goed te kunnen voeren, moet de overheid voor 'macrokaders' zorgen. Daarin staat beschreven onder welke voorwaarden keuzes worden gemaakt over het opnemen van nieuwe behandelingen in het basispakket en waar grenzen liggen, ook de grens wat we als samenleving bereid zijn te betalen voor zorg. Op basis van deze kaders kunnen zorgprofessionals hun randvoorwaarden voor medisch handelen bepalen.

Wij pleiten voor een debat met de samenleving. Dat is noodzakelijk voor een breed besef en begrip dat niet elke nieuwe behandeling of geneesmiddel een verbetering betekent voor elk mens met kanker.

**Datum**

11 juni 2024

**Onze referentie**

2024023370

3. *Meer doelmatigheidsonderzoek en 'periodieke herbeoordelingen' van dure geneesmiddelen op basis van onderzoeks- en praktijkdata.*

Binnen de kankerzorg worden met grote snelheid nieuwe, dure medische technologieën en geneesmiddelen ontwikkeld en ingezet. Nu stromen de meeste behandelingen zonder wettelijke drempels in het basispakket, terwijl er lang niet altijd bewijs is voor de mate van gezondheidswinst. Ook bij nieuwe, dure geneesmiddelen is vaak onzeker of een middel in de praktijk voldoende effectief zal blijken. Zit een middel of technologie eenmaal in het basispakket, dan biedt bestaande wet- en regelgeving weinig mogelijkheden om de toelating terug te draaien als in de praktijk de resultaten tegenvallen. Als Zorginstituut pleiten wij daarom voor meer doelmatigheidsonderzoek en 'periodieke herbeoordelingen' van dure geneesmiddelen op basis van onderzoeks- en praktijkdata. Betere regulering is nodig voor meer grip op de instroom van dure medische technologieën in de basisverzekering.

4. *Sneller stoppen met behandelingen die niet effectief zijn.*

Vanuit onder andere het Integraal Zorgakkoord (IZA) werken zorgverleners, patiëntenvertegenwoordigers en zorgverzekeraars al aan maatregelen die de toegankelijkheid, kwaliteit en betaalbaarheid van de zorg voor mensen met kanker in de toekomst moeten helpen garanderen. Als Zorginstituut pleiten wij voor meer 'stroomlijning' van bestaande projecten en presenteren we een nieuwe agenda met maatregelen, onder meer gericht op het sneller stoppen met behandelingen die niet effectief zijn.

Het Zorginstituut is graag bereid de inhoud van dit signalement nader toe te lichten. We zien uit naar uw reactie.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma,  
Voorzitter Raad van Bestuur