



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2020033721

Datum 11 februari 2021
Betreft Pakketadvies multipel myeloom

Zorginstituut Nederland

Bedrijfsdiensten
Automatisering

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.E. de Boer
T +31 (0)6 215 833 54

Onze referentie

2020033721

Geachte mevrouw van Ark,

Een aantal combinatietherapieën dat wordt toegepast bij multipel myeloom zijn door uw voorganger in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst, vanwege de verwachte onevenredig hoge kosten die met het gebruik gepaard gaan. In dit kader heeft u Zorginstituut Nederland gevraagd advies te geven over het al dan niet opnemen van deze geneesmiddelen (in combinatie therapie) in het basispakket. In dit schrijven wil ik u op de hoogte brengen van dit advies.

Samenvatting

Het Zorginstituut acht de effectiviteit van de in de sluis geplaatste geneesmiddelen, die worden ingezet in verschillende behandelcombinaties, voldoende aangetoond. Maar gezien het bijzondere karakter van het indicatiegebied multipel myeloom is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat geïsoleerde individuele beoordelingen van de genoemde geneesmiddelen (in combinatietherapie) onvoldoende toegevoegde waarde heeft vanuit de optiek van het verzekerde pakket. Bij dit indicatiegebied is de samenhang van de verschillende lijnen van behandeling, de toepassing van de combinaties en de betaalbaarheid van het geheel van belang. Het Zorginstituut is om die reden voornemens een pilot te starten om een alternatieve, indicatiebrede aanpak toe te passen en verder uit te werken. Daartoe zal door het Zorginstituut een taakgroep worden ingesteld waarin de belanghebbende partijen vertegenwoordigd zijn. In dit kader en gezien het belang voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom adviseren wij u de in de sluis geplaatste geneesmiddelen na scherpe prijsonderhandeling tijdelijk toe te laten tot de basisverzekering, in afwachting van het advies over het indicatiegebied vanuit het Zorginstituut.

Achtergrond

Multipel myeloom (MM) is een kwaadaardige aandoening van het beenmerg met onbekende oorzaak. De klachten ontstaan geleidelijk en ontstaan door een verstoorde bloedaanmaak, problemen met de botten, verhoogde hoeveelheid kalk in het bloed en nierproblemen. Het gaat tevens gepaard met een verhoogde vatbaarheid voor infecties. In Nederland worden naar schatting ca. 1100 patiënten, veelal 65 jaar of ouder, per jaar gediagnosticeerd. De mediane overleving van patiënten met MM hangt sterk af van de mogelijkheid tot het

ondergaan van een autologe stamceltransplantatie, de fitheid van de patiënt en de toegang tot nieuwe geneesmiddelen en varieert globaal van 2-9 jaar.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Er zijn inmiddels een zestal geneesmiddel(combinaties) in de sluis geplaatst, waarbij een advies van het Zorginstituut wordt gevraagd.

Datum
11 februari 2021

Patiënten die *niet* in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie:

Onze referentie
2020033721

- Eerstelijns behandeling
 - bortezomib, **lenalidomide** en dexamethason
 - **daratumumab**, bortezomib, melfalan en prednison
 - **daratumumab**, lenalidomide en dexamethason
- Tweede- of latere lijns behandeling
 - **pomalidomide**, lenolidomide
 - **carfilzomib**, daratumumab, dexamethason

Patiënten die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie:

- **daratumumab**, bortezomib, thalidomide en dexamethason

De geneesmiddelen uit bovenstaande combinatietherapieën worden alle momenteel reeds ingezet in andere combinaties en/of lijnen van de behandeling van multipel myeloom. Deze en daarnaast nog meer andere combinatietherapieën zijn via open instroom in het basispakket gekomen en dus niet beoordeeld door het Zorginstituut.

Het voorstel dat we doen, geldt voor bovenstaande geneesmiddelencombinaties. De verwachting is dat op korte termijn nog meer geneesmiddelen(combinaties) in de sluis worden geplaatst. Voor geneesmiddelen(combinaties) die nieuw in de sluis geplaatst worden, zal per keer, na advies van de taakgroep, bekeken worden of ze direct het pakket in kunnen stromen binnen de voorwaarden van de pilot of dat een afzonderlijk advies door het Zorginstituut is aangewezen.

Pakketadvies sluismiddelen bij multipel myeloom

Algemeen

Een patiënt met multipel myeloom reageert in het algemeen goed op de eerste behandeling die wordt ingezet, maar de ziekte komt in de meeste gevallen weer terug. Patiënten worden om die reden vaak meerdere keren en met verschillende geneesmiddelen, al dan niet in combinatie behandeld. De voorkeur voor een bepaalde combinatietherapie wordt ingegeven door de klinische kenmerken van de patiënt en hangt ook af van de reactie op een voorgaande behandeling. De ontwikkeling van nieuwe behandelcombinaties gaat snel. Dit betekent dat de behandelvoorkeuren wijzigen binnen een bepaalde behandellijn (bv verandering in de voorkeur initiële behandeling of in een van de vervolghandelingen). Maar ook in de volgorde van opeenvolgende behandelingen kunnen de voorkeuren wijzigen, mede omdat de keuze voor een bepaalde combinatie in een eerdere lijn invloed heeft op de uitkomsten in een latere lijn. Dit alles vergt regelmatige aanpassing van de behandelrichtlijn door de HOVON Myeloom Werkgroep (MWG). De keuzes in de richtlijn zijn gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek, te weten gerandomiseerde en niet gerandomiseerde klinische studies of consensus in de beroepsgroep. De richtlijn maakt de onderbouwing van de keuzes expliciet. Het uitgangspunt van de richtlijn is dat behandeling van patiënten in studieverband essentieel is, opdat de waarde van nieuwe behandelingsmodaliteiten vastgesteld kan worden.

Weging pakketcriteria

Het Zorginstituut heeft het volgende overwogen en daarbij advies gevraagd aan de Adviescommissie Pakket (ACP):

De individuele combinatiebehandelingen die in de sluis zijn geplaatst, worden toegepast in een dynamisch behandelandschap, zoals hierboven is toegelicht. Daarbij speelt dat voor de patiënt niet de beste (combinatie)behandeling per behandelbaar het meest relevant is, maar de beste uitkomst na meerdere behandelbaarlijnen. Met andere woorden: welke behandelvolgorde is het meest (kosten)effectief?

Deze dynamiek heeft tevens als effect dat het lastig is om de gevolgen voor het macrobudget per combinatietherapie in kaart te brengen, omdat inschatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een bepaalde behandelcombinatie al snel wordt ingehaald door nieuwe ontwikkelingen. Ook het bepalen van de kosteneffectiviteit van een individuele behandelcombinatie wordt om die reden bemoeilijkt. De input in het farmaco-economisch model moet immers aansluiten bij de Nederlandse behandelpraktijk. Die is ingewikkeld te bepalen als deze aan snelle verandering onderhevig is. Binnen deze dynamiek betekent dit dat er een reële kans is dat ons pakketadvies over een individuele behandelcombinatie op het moment van uitbrengen is ingehaald door de nieuwe ontwikkelingen. Daarbij kan de vraag worden gesteld of de kosteneffectiviteit van een individuele combinatietherapie het meest relevant is of dat het eerder gaat om de meest doelmatige inzet van geneesmiddelen na meerdere behandelbaarlijnen vanuit het oogpunt van pakketbeheer.

Dit alles overwegende en gezien het hierboven geschetste bijzondere karakter van het indicatiegebied multipel myeloom komt het Zorginstituut tot de volgende conclusie:

Conclusie

Rekening houdend met de bovengeschetste dynamiek in het behandelandschap acht het Zorginstituut de effectiviteit van bovengenoemde geneesmiddelen die worden ingezet in verschillende behandelcombinaties voldoende aangetoond, gebaseerd op de onderbouwde (concept)richtlijn van de Myeloom Werkgroep en de onderliggende klinische studies. Echter daarbij merkt het Zorginstituut op dat er wel vragen zijn over in welke combinatie de middelen het meest effectief zijn en over de (meest doelmatige) plaatsbepaling van deze combinatietherapieën.

Het Zorginstituut adviseert u dan ook gezien het belang voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom, in het kader van een pilot, deze in de sluis geplaatste combinatietherapieën, tijdelijk uit de sluis te halen en toe te laten tot het basispakket, in afwachting van het indicatiebrede advies. Dit stelt de beroepsgroep in staat om tijdens de pilotfase te komen tot de meest optimale (=kosten)effectieve) behandeling voor de patiënt. Wij adviseren u in dit kader tot prijsonderhandeling over te gaan. Het Zorginstituut acht een scherpe prijsonderhandeling gerechtvaardigd, omdat

- de definitieve plaats in het behandelalgoritme nog onbekend is en daarmee de effectiviteit in de praktijk;
- er nog grote onzekerheid bestaat over de kosteneffectiviteit van de middelen/behandelcombinaties;
- er sprake is van indicatie-uitbreidingen, dan wel een eerdere plaats in het behandelalgoritme, waardoor de onderzoeks- en ontwikkelingskosten van deze middelen reeds grotendeels zijn terugverdiend;

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
11 februari 2021

Onze referentie
2020033721

- Er reeds andere behandelmogelijkheden beschikbaar zijn voor deze aandoening.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
11 februari 2021

Onze referentie
2020033721

Wij realiseren ons dat de gebruikelijke uitgangspunten voor de prijsonderhandeling ontbreken, nu de budgetimpact en de kosteneffectiviteit van de genoemde combinaties niet zijn bepaald. Een mogelijkheid is om bij de prijsonderhandeling in te zetten op het niet verder laten stijgen van de macrokosten voor de behandeling van myeloom tijdens de pilotfase en te kiezen voor het bevriezen van de uitgaven in een vastgesteld jaar. Het Zorginstituut heeft een globale inschatting gemaakt van (de ontwikkeling van) het budget dat wordt besteed aan de farmacotherapeutische behandeling van patiënten met multipel myeloom. Dit gaat om een bedrag van €123 miljoen in 2017, €174 miljoen in 2018 en €248 miljoen in 2019. Daarbij worden op dit moment de meeste kosten gemaakt voor lenalidomide en daratumumab, die in diverse combinaties voorkomen. Van de zes te beoordelen combinaties bestaan vijf uit één van beide middelen, waarbij één bestaat uit de combinatie van lenalidomide en daratumumab. Ten aanzien van de onderhandelingen met de diverse fabrikanten merkt het Zorginstituut op dat geadviseerd wordt hierin mee te nemen dat ook een financiële investering nodig is in dataregistratie en gepast gebruik onderzoek.

Inrichten taakgroep en dataverzameling voor de pilot

Zoals hierboven toegelicht acht het Zorginstituut de beoordeling van enkele individuele behandelcombinaties in een bepaalde behandellijn niet het juiste instrument om de pakketvraagstukken rondom de betaalbaarheid en de inzet van middelen bij multipel myeloom te adresseren. Om een alternatieve, indicatiebrede aanpak van onze advisering over de inzet van de geneesmiddelen bij multipel myeloom uit te werken zal het Zorginstituut een taakgroep multipel myeloom inrichten, waarin alle belanghebbende partijen vertegenwoordigd zijn. Deze aanpak sluit aan bij het project Toekomstbestendig pakketbeheer dat het Zorginstituut heeft geïnitieerd om onze beoordelingssystematiek tegen het licht te houden met betrekking tot nieuwe ontwikkelingen. De patiëntenorganisaties NFK en Hematon, en de beroepsgroep (werkgroep multipel myeloom van de HOVON) hebben reeds aangegeven positief tegenover deze alternatieve aanpak te staan. Ook de betrokken fabrikanten willen meewerken.

Voor de alternatieve aanpak is inzicht in gebruik en opbrengsten van de behandelingen in de Nederlandse praktijk essentieel. Hiervoor is een ziektespecifieke en onafhankelijke dataverzameling noodzakelijk. Binnen het project Regie op registers van het Zorginstituut, waarin wordt gestreefd naar ontwikkeling van betrouwbare registers voor dure geneesmiddelen voor pakketbeheer en gepast gebruik, zal het indicatiegebied multipel myeloom als een van de case studies worden opgepakt.

Het Zorginstituut ziet in het kader van deze alternatieve aanpak ook een grote rol voor onderzoek naar gepast gebruik. In dit kader wijzen wij u op het initiatief vanuit de beroepsgroep, waarin een onderzoek wordt voorgesteld waarbij de behandelduur wordt onderzocht van daratumumab-lenalidomide-dexametason, een combinatie die elke patiënt, naar verwachting van de beroepsgroep, uiteindelijk ontvangt gedurende het behandeltraject. Dit kan potentieel voor een belangrijke kostenbesparing zorgen. Wij adviseren adequate financiële middelen vrij te maken voor de pilot, dataverzameling en gepast gebruik onderzoek.

Tijdpad


Het Zorginstituut schat in dat de uitwerking van deze alternatieve aanpak maximaal 2,5 jaar in beslag zal nemen. Dit betekent dat wij u adviseren ook de geneesmiddelen(combinaties) die tijdens het uitwerken van deze nieuwe aanpak voldoen aan de sluiscriteria, na een positief advies van het Zorginstituut in afstemming met de taakgroep, tijdelijk, onder voorwaarde, en na scherpe prijsonderhandeling uit de sluis te plaatsen en in de pilot mee te nemen.

Het Zorginstituut wil u erop wijzen dat in de toekomst deze alternatieve, innovatieve, indicatiebrede aanpak wellicht vaker aan de orde kan zijn, daar waar de dynamiek van het behandelandschap groot is en er met name een vraagstuk ligt over de optimale plaatsbepaling van diverse (nieuwe) middelen. Op dit moment zien wij dat met name binnen de hematologische oncologie, zoals bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie.

Voorlopig advies

Dit alles overwegende en gebaseerd op het bijzondere karakter van het indicatiegebied multipel myeloom adviseert het Zorginstituut u, in het kader van een pilot, de bovengenoemde combinatietherapieën, onder voorwaarden en na scherpe prijsonderhandeling, tijdelijk op te nemen in het basispakket, in afwachting van een definitieve aanpak en advies vanuit het Zorginstituut. Het is in het belang van de patiënten met multipel myeloom dat de genoemde combinatietherapieën beschikbaar komen. Het Zorginstituut zal een taakgroep multipel myeloom inrichten, waarin de belanghebbende partijen vertegenwoordigd zijn. In deze taakgroep zullen we met elkaar een alternatieve aanpak uitwerken van onze advisering over de inzet van de geneesmiddelen bij multipel myeloom. Real time monitoring en gepast gebruik onderzoek zal daarbij een belangrijke focus krijgen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: ACP-advies multipel myeloom

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Datum
11 februari 2021

Onze referentie
2020033721

2020053765

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over simultane beoordeling van de (sluis)geneesmiddelen lenalidomide, daratumumab en pomalidomide in vijf verschillende behandelcombinaties¹ bij multipel myeloom (MM)

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 (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) 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 normaliter zogenaamde referentiewaarden voor kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als, in beginsel maximale, bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing van andere zorg. Dat 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 de referentiewaarde, of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 11 december 2020 (i.v.m. coronacrisis een videoconferentie) gesproken over de vraag of deze (sluis) geneesmiddelen bij de genoemde behandelcombinaties bij patiënten met MM allemaal tegelijk opgenomen moeten worden in de basisverzekering. Daarmee is dit dossier is wezenlijk anders dan de dossiers die de commissie normaal gesproken bespreekt. Nu de middelen in gezamenlijkheid worden beoordeeld, is het niet zinvol te kijken naar individuele rapporten over effectiviteit en kosteneffectiviteit, die de commissie normaal als uitgangspunt neemt. Het is het complexe en dynamische behandellandschap (veel nieuwe middelen en combinaties van middelen volgen elkaar snel op) en de grote onzekerheden die het noodzakelijk maken effectiviteit en kosteneffectiviteit van de verschillende behandelregimes in samenhang te beoordelen. Dit is in lijn met het eerdere verzoek van de commissie om meer indicatiebrede beoordelingen uit te voeren en zo de bredere context van een indicatiegebied goed te kunnen overzien.

Het Zorginstituut stelt daarom voor om deze combinatietherapieën in de vorm van een pilot tijdelijk, onder voorwaarden (zoals het onderzoeken van het gepast gebruik) na scherpe prijsonderhandeling op te nemen in het basispakket om vervolgens te werken aan een definitieve aanpak voor beoordeling van deze middelen. Het Zorginstituut stelt ook voor een taakgroep in te stellen om het Zorginstituut hierbij te adviseren.

¹ De vijf behandelcombinaties zijn (waarbij de vetgedrukte middelen in de sluis zijn geplaatst):

Patiënten die *niet* in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie:

- Eerstelijns behandeling
 - bortezomib, **lenalidomide** en dexamethason
 - **daratumumab**, bortezomib, melfalan en prednison
 - **daratumumab**, lenalidomide en dexamethason

- Tweedelijns behandeling

- **pomalidomide** voor patiënten die eerder minimaal een ander behandelregime hebben gehad met lenalidomide

Patiënten die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie:

- **daratumumab**, bortezomib, thalidomide en dexamethason

De patiëntenorganisaties NFK en Hematon, de beroepsgroep (werkgroep multipel myeloom van de HOVON) en fabrikant Janssen van het middel daratumumab hebben gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Zij hebben allen aangegeven zich te kunnen vinden in het voorstel van het Zorginstituut. Zij benadrukken wel dat de middelen een toegevoegde waarde hebben voor de patiënt en om die reden snel beschikbaar moeten komen. Het tijdelijk toelaten geeft de beroepsgroep de mogelijkheid het optimale behandelalgoritme mede op basis van resultaten uit de praktijk te bepalen.

De commissie is van mening dat het hier om effectieve geneesmiddelen gaat, maar begrijpt dat individuele beoordelingen in dit geval complex en niet zinvol zouden zijn geweest. De commissie ondersteunt dan ook het voorstel van het Zorginstituut om deze middelen, in de vorm van een pilot, tijdelijk toe te laten tot de basisverzekering. De commissie onderschrijft dat onderzoek naar gepast gebruik één van de voorwaarden zou moeten zijn en benadrukt dat ziektespecifieke en onafhankelijke dataverzameling hiervoor noodzakelijk is. Dit onderzoek zou moeten leiden tot optimalisatie van het behandelalgoritme. Idealiter is de effectiviteit bepalend voor de totstandkoming van het behandelalgoritme. De commissie hoopt en verwacht dat de beroepsgroep toegang krijgt tot alle middelen om te komen tot de meest optimale behandeling voor de patiënt. Ook het advies over het inrichten van een taakgroep wordt onderschreven door de commissie.

De commissie begrijpt de wens van partijen dat deze middelen snel beschikbaar moeten komen voor patiënten, te meer omdat enkele middelen al langere periode in de sluis zitten. Echter, de commissie ziet ook aanleiding om prijsonderhandeling te adviseren. Daarvoor ziet zij meerdere argumenten. Ten eerste is er sprake van grote onzekerheid over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de middelen/behandelcombinaties, en, ten tweede, het betreft een aandoening waarvoor reeds andere behandelmogelijkheden beschikbaar zijn. Verder is er sprake van indicatie-uitbreidingen van de middelen, aangezien de middelen reeds in een andere combinatie en/of een andere lijn en/of een andere subindicatie of –populatie vergoed worden. Dat betekent dat de onderzoeks- en ontwikkelkosten reeds deels zijn terugverdiend en ook dat rechtvaardigt een lagere prijs.

De commissie acht scherpe prijsonderhandeling dus aangewezen. Omdat kosteneffectiviteitsgegevens ontbreken, is het voor de commissie niet mogelijk om op basis van *value based* argumenten te adviseren over de hoogte van de prijs. De vraag is of de commissie toch richting kan geven aan de hoogte van de prijs, nu er geen gegevens zijn over de kosteneffectiviteit. Verschillende mogelijkheden zijn besproken. Een mogelijkheid is om bij de prijsonderhandeling in te zetten op het niet verder laten stijgen van de macrokosten voor de behandeling van myeloom. De laatste jaren zijn de macrokosten van deze behandeling sterk gestegen. Een andere mogelijkheid is om bij het onderhandelen uit te gaan van een vaste prijs per patiënt of prijs per patiënt per jaar. Binnen de commissie bestaat het meeste draagvlak voor het zorgen dat de macrokosten voor deze patiëntengroep in deze pilotfase niet verder stijgen.

Na de pilotfase zal de commissie zich opnieuw buigen over het al dan niet voortzetten van vergoeding van deze middelen. Dan zullen er ook meer gegevens zijn om gericht over de hoogte van de prijs te kunnen adviseren.