



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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.J.S. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

2021005251

Datum 10 maart 2021
Betreft Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van entrectinib (Rozlytrek®), bij solide tumoren met NTRK-genfusie (procedure: weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*)

Onze referentie
2021008063

Geachte mevrouw van Ark,

Op 25 februari 2021 hebben partijen een aanvraag voor de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* ingediend voor entrectinib (Rozlytrek®). Entrectinib is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren (kanker) die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen. Hierbij deel ik u mede dat het Zorginstituut concludeert dat entrectinib voldoet aan de verruimde criteria van de voorwaardelijke toelating specifiek voor tumor-agnostische geneesmiddelen.

Aanvraag voor voorwaardelijke toelating entrectinib

Van het geneesmiddel entrectinib (Rozlytrek®), kan niet worden vastgesteld of het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het huidige beoordelingskader is momenteel niet toereikend voor dit type geneesmiddelen (tumor-agnostische geneesmiddelen). Veldpartijen zien entrectinib als een veelbelovend middel.

Entrectinib is een NTRK-remmer met een tumor-agnostische indicatie. Omdat de NTRK-remmers een innovatie betreffen die mogelijk een grote belofte in zich hebben, heeft het Zorginstituut aan de registratiehouder voorgesteld dit geneesmiddel aan te melden voor de voorwaardelijke toelating (VT-traject).

Aandoening en beschikbare effectiviteitsgegevens

Een tumor-agnostisch geneesmiddel is een geneesmiddel dat toegepast wordt bij tumoren die een bepaalde genetische mutatie vertonen, ongeacht de locatie van de tumor. Dit in tegenstelling tot de meeste geneesmiddelen die ontwikkeld zijn om tumoren te behandelen, uitgaande van het specifieke orgaan of weefsel waarin de tumor is ontstaan. De tumor-agnostische benadering is innovatief en stelt ons voor nieuwe vragen. Wereldwijd is er onvoldoende kennis over de onderzoeksmethodiek die toegepast moet worden om aan te tonen dat het middel bewezen effectief is. Ook het Zorginstituut kan daarom nu niet beoordelen of deze middelen voldoen aan het wettelijke criterium voor toelating tot het basispakket: de stand van wetenschap en praktijk. Ook de Nederlandse beroepsgroep

(NVMO/cieBOM) heeft nog geen criteria vastgesteld om dergelijke middelen te beoordelen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Gezien de onzekerheden rondom de studiedata die op dit moment beschikbaar is, zijn de NTRK-remmers door de EMA toegelaten onder de voorwaarde dat er aanvullende studies worden uitgevoerd (*conditional approval*). Om te kunnen beoordelen of deze geneesmiddelen voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk is meer data nodig. Omdat er geen pakketvraag te formuleren is, is het opzetten van een onderzoek om deze te beantwoorden niet mogelijk.

Datum
10 maart 2021

Onze referentie
2021008063

Ontwikkelen beoordelingskader

Om de pakketvraag te kunnen formuleren en beantwoorden is methodologie-ontwikkeling en (door)ontwikkeling van het beoordelingskader nodig. Pas als de methodologie en het beoordelingskader zijn ontwikkeld, is voldoende zicht op wat nodig is om de pakketvraag te beantwoorden. Het Zorginstituut zal er zorg voor dragen dat dit beoordelingskader zo snel mogelijk, maar ten minste aan het einde van 2024 gereed zal zijn.

Getrapt voorstel voor de voorwaardelijke toelating

Entrectinib voldoet in principe aan de criteria van de voorwaardelijke toelating. Echter, het formuleren van een onderzoeksvoorstel dat binnen 7 of 14 jaar de pakketvraag gaat beantwoorden is op dit moment nog niet mogelijk. Om de tumor-agnostische geneesmiddelen in de procedure van de voorwaardelijke toelating in te kunnen passen heeft het Zorginstituut een getrapt voorstel gedaan, waarbij de voorwaardelijke toelating in twee fasen wordt opgesplitst. Hiervoor is het beleidskader van de voorwaardelijke toelating op 25 februari 2021 tijdelijk door u verruimd, specifiek voor tumor-agnostische geneesmiddelen. U heeft de tweede kamer geïnformeerd over dit besluit in de kamerbrief van 25 februari 2021 [1826283-218292-GMT¹].

Fase 1

In de eerste fase staat niet het beantwoorden van de pakketvraag centraal, maar het verzamelen van aanvullende data (internationale studies verplicht door de EMA en Nederlandse dataverzameling) en het ontwikkelen van een beoordelingskader en methodologie voor tumor-agnostische geneesmiddelen. Wanneer het beoordelingskader gereed is, dient de registratiehouder een vergoedingsdossier in. Hierbij kan de data die op dat moment beschikbaar is gekomen uit de aanvullende dataverzameling worden meegenomen. Het Zorginstituut zal de registratiehouder tijdig informeren over de dan geldende criteria voor het vergoedingsdossier. Aan de hand van het nieuw ontwikkelde beoordelingskader wordt door het Zorginstituut getoetst of entrectinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Indien kan worden vastgesteld dat entrectinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk zal de voorwaardelijke toelating worden beëindigd en zal het Zorginstituut u adviseren entrectinib, na inregeling van eventuele randvoorwaarden, op te nemen in het verzekerde pakket.

Indien nog niet vastgesteld kan worden of entrectinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk zal aan het einde van Fase 1 een onderzoeksvoorstel moeten volgen om de pakketvraag te beantwoorden en de voorwaardelijke

¹ <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2021/02/25/kamerbrief-over-voorwaardelijke-toelating-tumor-agnostische-geneesmiddelen>

toelating te vervolgen in Fase 2. Na positieve beoordeling van het onderzoeksvoorstel door het Zorginstituut, waarbij ook de WAR wordt betrokken, volgt een 'normaal' beloop van de voorwaardelijke toelating in Fase 2 (volgens de voorwaarden zoals geformuleerd in de procedure²). Voor het einde van Fase 1 dient het onderzoeksvoorstel te zijn beoordeeld en het convenant voor Fase 2 te zijn opgesteld. Fase 1 loopt maximaal tot 31 december 2024.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
10 maart 2021

Onze referentie
2021008063

Wanneer tijdens de voorwaardelijke toelating van entrectinib een ander geneesmiddel voor dezelfde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en wordt vergoed vanuit het basispakket, is er geen sprake meer van een *unmet medical need*. De voorwaardelijke toelating voor entrectinib zal dan worden beëindigd.

Fase 2

In Fase 2 gelden de 'normale' criteria voor de voorwaardelijke toelating. Dit houdt in dat met het ingediende onderzoeksvoorstel de pakketvraag moet kunnen worden beantwoord binnen de maximale periode van de voorwaardelijke toelating. Zowel het proces als de verantwoordelijkheden in Fase 2 wijken niet af van de gebruikelijke werkwijze zoals beschreven in de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*.

Aanvullende dataverzameling in Nederland

Het beoogde doel van de behandeling met entrectinib is het remmen van de tumorgroei in patiënten met een NTRK-genfusie gerelateerde kanker. Momenteel lopen er twee internationale niet-gerandomiseerde open-label fase 2 registratiestudies welke zijn verplicht door de EMA (STARTRK-2 en STARTRK-NG). In deze studies wordt meer data verzameld over de effectiviteit en veiligheid van entrectinib. Niet alle Nederlandse patiënten kunnen deelnemen aan deze lopende onderzoeken.

In de procedure voorwaardelijke toelating is opgenomen dat er een onderzoekverplichting is gekoppeld aan de aanspraak op voorwaardelijk toegelaten zorg. Dit betekent dat patiënten slechts aanspraak hebben op vergoeding van de zorg als zij deelnemen aan het onderzoek naar de (kosten)effectiviteit ervan. Gezien momenteel geen pakketvraag kan worden geformuleerd voor de tumor-agnostische geneesmiddelen wordt in Fase 1 enkel aanvullende dataverzameling van de Nederlandse patiënten verlangd. Partijen hebben een voorstel gedaan voor de aanvullende dataverzameling waarin gegevens over de effectiviteit, waaronder het algehele respons percentage, de duur van de respons, de tijd tot respons, progressievrije overleving en de algehele overleving en de veiligheid van behandeling met entrectinib worden verzameld. Daarnaast wordt er informatie over de diagnostiek en voorgaande behandellijnen geregistreerd.

Conclusies van Zorginstituut Nederland

Door middel van de verruiming van het beleidskader van de voorwaardelijke toelating voor tumor-agnostische geneesmiddelen, voldoet entrectinib aan de gestelde criteria, te weten:

- Entrectinib is door de EMA geregistreerd en heeft de status van

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/publicatie/2019/08/27/procedure-voorwaardelijke-toelating-weesgeneesmiddelen-conditionals-exceptionals>

- weesgeneesmiddel en conditional;
- Er is sprake van een *unmet medical need*;
- De registratiehouder is hoofdindieners en een onafhankelijke onderzoeksinstituting, de beroepsgroep en de patiëntenvereniging staan achter deze aanvraag;
- Tijdens Fase 1 wordt aanvullende data verzameld in de internationale studies welke verplicht zijn door de EMA. Daarnaast worden de Nederlandse patiënten opgenomen in een register, waarmee wordt voldaan aan de onderzoeks-eis van de voorwaardelijke toelating.
- Na het tot stand komen van het beoordelingskader voor tumor-agnostische geneesmiddelen, zal op basis van tot dan toe verzamelde (internationale) data een pakketbeoordeling door het Zorginstituut volgen.
- Wanneer na Fase 1 nog geen antwoord op de pakketvraag kan worden gegeven zal Fase 2 van de voorwaardelijke toelating moeten starten.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
10 maart 2021

Onze referentie
2021008063

Advies van het Zorginstituut

Op basis van deze conclusies adviseren wij om entrectinib als potentiële kandidaat voor de voorwaardelijke toelating aan te merken.

Als u dit advies overneemt, vraagt het Zorginstituut de partijen hun plannen verder uit te werken en de afspraken voor een zorgvuldig en succesvol verloop van het VT-traject in een convenant vast te leggen. VWS zal met de registratiehouder tot een financieel arrangement moeten komen. Wanneer het convenant is opgesteld en een financieel arrangement is afgesloten, ontvangt u van ons een vervolgadvisie waarop u uw definitieve besluitvorming over opname van entrectinib in de voorwaardelijke toelating kunt baseren.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

cc De (mede-)indieners van de aanvraag

Bijlage 1. Verwachten patiënten aantallen, prijs en dosering entrectinib (Rozlytrek®)

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Inschatting aantal patiënten

Er is veel onzekerheid over het aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt voor behandeling met een NTRK-remmer. Dit komt voornamelijk doordat de diagnostiek rondom de NTRK-genfusies nog georganiseerd moet worden. Momenteel wordt er slechts een klein deel van de kankerpatiënten getest op een NTRK-genfusie.

Datum
10 maart 2021

Onze referentie
2021008063

Er zijn een drietal bronnen waaruit informatie kan worden verkregen over de inschatting van patiëntenaantallen:

- Een recent gepubliceerde systematische review over de prevalentie en incidentie van NTRK-gerelateerde kanker schatte de incidentie op 0,52 per 100,000 personen.³ Dit zou resulteren in circa 90 patiënten in Nederland per jaar. Dit is een maximale inschatting aangezien nog gecorrigeerd moet worden voor de testcapaciteit en het aantal patiënten dat daadwerkelijk met een NTRK-remmer behandeld zal worden.
- De WIDE studie, verricht bij 1.200 kankerpatiënten in het Nederlands Kanker Instituut, identificeerde 1 patiënt met een NTRK-gerelateerde kanker. Het DRUG-ACCESS team vermoedt dat dit zou betekenen dat, als we iedereen in Nederland testen, er dan maximaal 50 patiënten gevonden zouden worden. Realistisch gezien zal dit volgens hen neerkomen op ongeveer 10-20 patiënten per jaar.
- De expertgroep heeft aangegeven dat er jaarlijks 3-6 pediatrische en circa 100-200 volwassenen patiënten in aanmerking zullen komen voor behandeling met een NTRK-remmer.⁴ Hierbij zijn zij uitgegaan van het feit dat alle patiënten met lokaal gevorderde en gemetastaseerde kanker zijn getest op een NTRK-genfusie.

De bronnen lopen uiteen van een minimale incidentie van 50 patiënten tot 203 patiënten indien alle patiënten in Nederland zouden worden getest op NTRK-genfusies. Als realistische schatting voor de huidige Nederlandse situatie, waarin de diagnostiek nog verder moet worden georganiseerd, wordt 10-20 patiënten per jaar genoemd.

*Prijs*⁵

Entrectinib (volwassenen)	
Dosering	600 mg 1 dd
AIP entrectinib 100 mg capsules (30 stuks)	€891,67
AIP entrectinib 200 mg capsules (90 stuks)	€5.350,-
Benodigde 100 mg capsule verpakkingen per maand	6,1
Benodigde 200 mg capsule verpakkingen per maand	1,0

Entrectinib (kinderen vanaf 12 jaar)	
---	--

³ Forsythe et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2020, Vol. 12: 1–10.

⁴ Rapport 'Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde tumoren', 14 februari 2020

⁵ Prijzen zijn gebaseerd op de Taxe van januari 2021

Dosering	300 mg/m ² 1 dd Minimaal: 400 mg (1.11-1.50 m ²) Maximaal: 600 mg (≥1.51 m ²)	Zorginstituut Nederland Zorg I
AIP entrectinib 100 mg capsules (30 stuks)	€891,67	Datum 10 maart 2021
AIP entrectinib 200 mg capsules (90 stuks)	€5.350,-	Onze referentie 2021008063
Gemiddeld lichaamsoppervlak	Niet gerapporteerd	
Benodigde 100 mg capsule verpakkingen per maand	4,1-6,1 (afhankelijk van dosering)	
Benodigde 200 mg capsule verpakkingen per maand	0,7-1,0 (afhankelijk van dosering)	

Behandelduur

Entrectinib wordt voorgeschreven totdat de patiënt ziekteprogressie heeft of totdat onaanvaardbare toxiciteit zich voordoet. In de entrectinib studie was de mediane PFS 11,2 maanden bij een mediane follow-up duur van 14,2 maanden. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de inclusie van patiënten en de follow-up duur nog doorloopt. Naarmate de follow-up duur van de studie langer is, wordt de mediane PFS van patiënten mogelijk ook langer. Er wordt gerekend met een mediane behandelduur van 27,4 maanden.

Totale behandelkosten

De totale behandelkosten per patiënt worden voor entrectinib geschat op €148.731 voor volwassenen⁶ en €99.154-€148.731 (afhankelijk van de dosering) voor kinderen vanaf 12 jaar⁷, op basis van een mediane behandelduur van 27,4 maanden.

Aannames

- De mediane behandelduur bedraagt 27,4 maanden.
- Het is nog onzeker of er substitutie op zal treden, daarom is er geen substitutie berekend.
- De kosten voor de diagnostiek zijn niet meegenomen in de schatting van de kosten.

Disclaimer

De inschattingen in deze bijlage zijn niet getoetst in de Wetenschappelijke Adviesraad.

⁶ Berekening entrectinib volwassenen: 834 dagen * (6 * 100 mg) = 500.400 mg nodig. 500.400 / 100 mg = 5.004 100 mg capsules. 5.004 capsules / 30 capsules per verpakking = 166,8 verpakkingen van 100 mg capsules. De totale behandelkosten wanneer gerekend wordt met 200 mg capsules zijn hetzelfde.

⁷ Berekening entrectinib kinderen vanaf 12 jr: 834 dagen * (4 * 100 mg) = 333.600 mg nodig. 333.600 / 100 mg = 3.336 100 mg capsules. 3.336 capsules / 30 capsules per verpakking = 111,2 verpakkingen van 100 mg capsules. Voor berekening entrectinib 600 mg zie voetnoot 5.