



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

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

2021025716

Datum 16 augustus 2021  
Betreft Vervolgadvies voorwaardelijke toelating van entrectinib (Rozlytrek®) bij solide tumoren met een NTRK-genfusie (procedure: weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals)

**Onze referentie**  
2021030618

Geachte mevrouw van Ark,

Op basis van ons advies van 10 maart 2021<sup>1</sup>, heeft u entrectinib (Rozlytrek®) voor de behandeling van volwassen en pediatrie patiënten met solide tumoren (kanker) die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen als potentiële kandidaat aangemerkt voor voorwaardelijke toelating (VT) tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Partijen hebben in het vervolg daarop in een convenant afspraken gemaakt over de aan VT gekoppelde aanvullende dataverzameling en over de afwikkeling na afloop van de VT periode.

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). De VT wordt voor de tumor-agnostische geneesmiddelen opgedeeld in 2 fases. In de eerste fase staat niet het beantwoorden van de pakketvraag centraal, maar het verzamelen van aanvullende data (in de internationale studies verplicht door de EMA en de Nederlandse dataverzameling) en het ontwikkelen van een beoordelingskader en methodologie voor tumor-agnostische geneesmiddelen. In Fase 2 gelden de 'normale' criteria voor de voorwaardelijke toelating. Dit houdt in dat met een ingediend 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*. Om deze gefaseerde aanpak mogelijk te maken is het beleidskader van de VT specifiek voor tumor-agnostische geneesmiddelen door u verruimd [kamerbrief GMT-218292<sup>2</sup>].

<sup>1</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2021/03/10/advies-over-kandidaat-voorwaardelijke-toelating-entrectinib-Rozlytrek>

<sup>2</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2021/02/25/kamerbrief-over-voorwaardelijke-toelating-tumor-agnostische-geneesmiddelen>

In deze brief gaat het om een positief advies van Zorginstituut voor Fase 1 van de VT van entrectinib.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

Wij hebben vastgesteld dat alle voorwaarden, genoemd in uw kamerbrief VT<sup>3</sup>, rekening houdend met de verruiming van het beleidskader specifiek voor tumor-agnostische geneesmiddelen, genoemd in uw kamerbrief GMT-218292, in het convenant zijn opgenomen en dat alle relevante partijen het convenant hebben ondertekend. Het is onze inschatting dat de gemaakte afspraken voldoende garanties bieden om het VT-traject zorgvuldig en succesvol te laten verlopen. Wij gaan er vanuit dat aan het einde van Fase 1 van het aangepaste beleidskader voor het VT traject voor tumor-agnostische geneesmiddelen, het mogelijk is om op basis van het nieuwe beoordelingskader en de data uit de lopende internationale onderzoeken een conclusie te trekken over de stand van de wetenschap en praktijk van entrectinib. Wij adviseren u daarom om entrectinib voor een periode van 3,5 jaar voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren (kanker) die een NTRK-genfusie vertonen en de regelgeving dienaangaande te wijzigen.

**Datum**  
16 augustus 2021

**Onze referentie**  
2021030618

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. 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, worden 10-20 patiënten per jaar genoemd. De gemiddelde behandelduur is geschat op 27,4 maanden.

Het is mogelijk dat er naast entrectinib, ook larotrectinib (Vitrakvi®), eveneens een NTRK-remmer, voor dezelfde indicatie zal starten in dit aangepaste tumor-agnostische VT-traject. Het Zorginstituut zal zich inspannen om de VT-trajecten van deze geneesmiddelen gelijktijdig af te ronden en de geneesmiddelen tegelijkertijd te beoordelen, zodra het nieuwe beoordelingskader voor de tumor-agnostische geneesmiddelen gereed is.

Indien aan het einde van Fase 1 van de VT periode, wanneer het nieuwe beoordelingskader voor tumor-agnostische geneesmiddelen beschikbaar is en er op grond van de dan beschikbare data, nog niet kan worden vastgesteld of entrectinib voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' zal aan het einde van Fase 1 een onderzoeksvoorstel voor Fase 2 van de VT moeten worden ingediend door de registratiehouder. Fase 2 kan alleen starten wanneer op basis van dit onderzoeksvoorstel het mogelijk is om aan het einde van Fase 2 van de voorwaardelijke toelating de pakketvraag te beantwoorden.

---

<sup>3</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2019/10/22/kamerbrief-over-beleidskader-voorwaardelijke-toelating-geneesmiddelen>

Als het Zorginstituut aan het einde van Fase 1 van de VT periode concludeert dat entrectinib niet voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', dan betekent dit dat het middel na afloop van de VT periode niet meer mag worden vergoed uit de basisverzekering. Betrokken partijen hebben in het convenant vastgelegd dat zij zich aan deze uitspraak zullen conformeren. In deze situatie zal de financiering van entrectinib uit het basispakket stop worden gezet. Partijen hebben in artikel 6 van het convenant aanvullende afspraken hierover vastgelegd. De registratiehouder zal het geneesmiddel *om niet* (gratis) ter beschikking blijven stellen voor de patiënten die nog op behandeling staan op het moment dat door het Zorginstituut een negatief advies is uitgebracht. Deze patiënten kunnen de behandeling met entrectinib continueren zolang zij daar, op grond van de beoordeling door hun behandelaar, baat bij hebben. Hetzelfde geldt wanneer de minister, op advies van het Zorginstituut, om welke reden dan ook besluit de voorwaardelijke toelating (tussentijds) te beëindigen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
16 augustus 2021

**Onze referentie**  
2021030618

In de bijlage vindt u de toelichting die ten grondslag ligt aan het advies om entrectinib voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren (kanker) die een NTRK-genfusie vertonen voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

Cc De (mede-)indieners van de aanvraag

## Bijlage 1. Toelichting advies entrectinib

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

De interventie betreft entrectinib voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren (kanker) die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen. 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).

**Datum**  
16 augustus 2021

**Onze referentie**  
2021030618

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 getrappt 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 [GMT-218292<sup>3</sup>].

In het opgestelde convenant komen de voorwaarden, genoemd in uw kaderbrief VT<sup>1</sup> van 22 oktober 2019, aan de orde. Hieronder gaan wij kort in op die onderdelen van het convenant die cruciaal zijn voor het welslagen van de dataverzameling in Fase 1 van het aangepaste tumor agnostische VT-traject.

### 1. *Verzamelen van aanvullende data*

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. 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 met elkaar afgesproken dat de aanvullende dataverzameling via het DRUG Access platform gaat plaatsvinden. Hier worden gegevens over de effectiviteit, waaronder het algehele respons percentage, de duur van de respons, de tijd tot respons, progressie vrije 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.

### 2. *Exit-criteria en exit strategie*

De betrokken partijen committeren zich in het convenant aan het meewerken aan uitstroom uit de voorwaardelijke toelating na afloop van het voorwaardelijke toelatingstraject, ook in geval van een negatief besluit over pakkettoelating. Waarbij duidelijke afspraken zijn gemaakt over de communicatie richting patiënten via het communicatieplan.

### 3. *Start- en stopcriteria*

De criteria voor het starten en stoppen van de behandeling met het geneesmiddel zijn in lijn met de criteria van het label en vastgelegd in het

DRUG Access Protocol. De indicatiestelling wordt binnen het protocol twee maal onafhankelijk gecontroleerd waarmee de eis voor een onafhankelijke indicatiecommissie is gewaarborgd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
16 augustus 2021

**Onze referentie**  
2021030618

4. *Voorlichting aan patiënten*

In het convenant zijn door middel van het communicatieplan afspraken gemaakt over de voorlichting aan patiënten over de voorwaarden van de VT van entrectinib. De centra die deelnemen aan DRUG Access dragen er zorg voor dat aan patiënten wordt uitgelegd dat de behandeling met het geneesmiddel een tijdelijke vergoeding in onderzoeksverband betreft. Dit is onderdeel van de procedure van het verkrijgen van *informed consent* binnen het DRUG Access protocol.

5. *Monitoring voortgang van de aanvullende dataverzameling*

Het Zorginstituut organiseert tijdens de voorwaardelijke toelating één keer per jaar een bijeenkomst om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen van de onderzoeken te bespreken. De NVMO legt tijdig voor een bijeenkomst een voortgangsrapportage over aan partijen en het Zorginstituut. Naar aanleiding van deze jaarlijkse monitoringsmomenten beoordeelt het Zorginstituut de voortgang op basis van onder meer de patiëntinclusie en haalbaarheid van het onderzoekstraject. Het Zorginstituut informeert de minister jaarlijks over de voortgang en of er aanleiding is voor aanpassing of beëindiging van het traject van voorwaardelijke toelating.

Concluderend heeft het Zorginstituut er vertrouwen in dat de VT van entrectinib tot het basispakket succesvol kan verlopen. Hiermee bereiken we dat binnen 3,5 jaar de (kosten-)effectiviteit van entrectinib voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren (kanker) die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen kan worden beoordeeld aan de hand van het nieuwe beoordelingskader voor tumor-agnostische geneesmiddelen.