



Zorginstituut Nederland

# Monitor sluisgeneesmiddelen in de praktijk 2021

EEN EERSTE VERKENNING VAN DE PD-(L)1-REMMERS NIVOLUMAB (OPDIVO®), PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) EN ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®) IN DE PRAKTIJK

Het motto van het Zorginstituut Nederland is: van goede zorg verzekerd, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Om in kaart te brengen wat er gebeurt nadat het Zorginstituut een product heeft uitgebracht voert het Zorginstituut evaluaties en monitors uit. Met een evaluatie of monitor wil het Zorginstituut vooral inzicht krijgen in de vraag of de beoogde verbetering in de zorg is ingetreden. Het versterken van de doorwerking van een product/activiteit speelt daarnaast ook een belangrijke rol. Daarnaast bieden resultaten input voor de leer- en ontwikkelcyclus van het Zorginstituut.

Meer informatie over de activiteiten van het Zorginstituut en het evaluatieprogramma vindt u op [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

# Inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>6</b>
1.1 Introductie	6
1.2 Aanleiding en doel monitor	7
1.3 Methode	8
1.4 Leeswijzer	8
<b>2 Kosten- en volumeontwikkeling van intramurale geneesmiddelen en sluisgeneesmiddelen in de praktijk</b>	<b>9</b>
2.1 Overzicht uitgaven intramurale geneesmiddelen	9
2.2 Overzicht sluisgeneesmiddelen in het verzekerde pakket	11
2.3 Gebruik van sluisgeneesmiddelen in 2019	13
2.4 Conclusie kosten- en volumeontwikkeling	13
<b>3 Verdieping: het gebruik van de PD-(L)1-remmers in de praktijk</b>	<b>15</b>
3.1 Introductie op PD-(L)1-remmers nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab	15
3.2 Kosten- en volumeontwikkeling van PD-(L)1-remmers	17
3.3 Ontwikkeling van gepast gebruik PD-(L)1-remmers bij longkanker en melanoom	17
3.4 Conclusie PD-(L)1-remmers	25
<b>4 Relevante ontwikkelingen op gebied van gepast gebruik</b>	<b>26</b>
4.1 Regie op Registers Dure Geneesmiddelen (ROR DGM)	26
4.2 Programma Gepast Gebruik Dure Geneesmiddelen (GGDM)	27
<b>5 Conclusies</b>	<b>28</b>
<b>Bijlagen</b>	
Bijlage 1 Methodiek kwantitatieve gegevens	30
Bijlage 2 Interviews	32
Bijlage 3 Tijdlijnen indicatie-uitbreidingen nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab	33
Bijlage 4 Declaraties sluisgeneesmiddelen op laagste indicatieniveau 2017 tot en met 2019	36

## Samenvatting

Dit is de eerste monitor sluisgeneesmiddelen in de praktijk van Zorginstituut Nederland. Deze monitor geeft inzicht in het gepast gebruik van sluisgeneesmiddelen in de huidige zorgpraktijk. We hebben gekeken naar de periode 2017 tot en met 2019. Gepast gebruik houdt in: een behandeling die in medisch opzicht het beste is voor de patiënt op het juiste moment, en niet duurder dan nodig.

Uit ons onderzoek voor deze monitor blijkt het volgende:

1. Steeds meer patiënten komen in aanmerking voor gebruik van sluisgeneesmiddelen. Daardoor zijn de kosten gestegen van ruim € 2 miljard naar bijna € 2,5 miljard.
2. Het gepast gebruik van drie sluisgeneesmiddelen voor de behandeling van longkanker en huidkanker (melanoom) kan beter. Dit betreft:
  - nivolumab (Opdivo®);
  - pembrolizumab (Keytruda®);
  - atezolizumab (Tecentriq®).

Dit zijn zogeheten PD-(L)1-remmers die versturende eiwitten afbreken en helpen om de kanker te bestrijden. Het zijn de eerste drie sluisgeneesmiddelen die uit de sluis in het verzekerde pakket zijn opgenomen. Bij de toelating heeft de beroepsgroep toegezegd zich in te spannen voor optimaal gepaste inzet van de PD-(L)1-remmers, waaronder centralisatie van behandelcentra en onderzoek. We hebben gekeken hoe dat uitpakt in de praktijk.

### Sluisgeneesmiddelen en het belang van gepast gebruik

Sluisgeneesmiddelen zijn nieuwe medicijnen die vanwege het hoge kostenbeslag niet automatisch in het basispakket van de zorgverzekering komen. We moeten er namelijk met zijn allen op letten dat de Nederlandse zorg betaalbaar blijft, maar dat iedereen wel de zorg kan krijgen die nodig is. Daarom plaatst de minister voor Medische Zorg en Sport nieuwe medicijnen eerst in de 'sluis voor dure geneesmiddelen'. Tijdens de sluisperiode maakt het Zorginstituut een advies over wel of niet vergoeden uit het basispakket. Na het geven van het advies onderhandelt de minister met de fabrikant over de prijs en worden aanbevelingen over gepaste inzet aan de beroepsgroep gedaan die het geneesmiddel voorschrijven aan patiënten. Alleen die patiënten waar zo'n duur middel echt werkt moeten het krijgen. Daar is natuurlijk evaluatie en onderzoek voor nodig.

### Manier van onderzoek voor de monitor

Het opstellen van de monitor gebeurt op basis van declaratiegegevens en interviews. We volgen de ontwikkelingen van de gepast gebruik afspraken in de praktijk en presenteren patiëntaantallen en de kosten van deze geneesmiddelen. Zo krijgen we inzicht in hoe en hoe vaak ze worden gebruikt. Deze monitor geeft echter geen inzicht in de kosteneffectiviteit van de geneesmiddelen, oftewel: we bekijken niet wat de behandeling met een geneesmiddel oplevert voor de patiënt ten opzichte van wat het kost.

### Conclusies en aanbevelingen

Tijdens het opstellen van de adviezen voor de sluisgeneesmiddelen nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®) en atezolizumab (Tecentriq®) heeft het Zorginstituut samen met alle veldpartijen een opzet gemaakt voor afspraken over gepast gebruik. Daartoe behoorden centralisatie van behandelcentra en onderzoek. Veldpartijen zouden zich inspanssen om dat te regelen. We zien de afspraken in de praktijk terug in die zin dat er geen ongecontroleerde groei aan behandelcentra is ontstaan. Wel zien we een gestage uitbreiding van behandelcentra. Hierdoor rijst de vraag of dit niet leidt tot een te grote spreiding van patiënten met longkanker en huidkanker, met eventuele nadelige gevolgen voor de kwaliteit van zorg. Daarom adviseren we de beroepsgroep om het effect hiervan op de kwaliteit van zorg te onderzoeken door middel van spiegelinformatie.

Er is in Nederland nog geen centraal landelijk register voor longkanker, terwijl een dergelijk register een noodzakelijke voorwaarde is voor het voortdurend evalueren van de gepaste inzet van deze middelen en hiervan te leren. Het Zorginstituut wil dan ook graag dat zo'n register er alsnog komt. Zodat er uitkomst-informatie is die helpt bij het onderzoek naar de werking van medicijnen en het gepast gebruik. Voor

huidkanker bestaat al wel een register (DMTR). Er komen vervolgbijeenkomsten om het DMTR register nog beter te benutten.

De PD-(L)1-remmers werken helaas niet bij alle patiënten. Het valt ook nog altijd niet te voorspellen bij wie de behandeling wel of niet aanslaat, ondanks verschillende onderzoeken naar biomarkers door de beroepsgroep. Bij veel patiënten heeft de behandeling geen effect, terwijl dit wel leidt tot hoge kosten voor verzekerde zorg. Daarom adviseren wij de beroepsgroepen voor longkanker en huidkanker om het onderzoek naar wie deze medicijnen wel of niet moet krijgen voort te zetten. De NVMO heeft doseeradviezen voor nivolumab en pembrolizumab opgesteld om het doelmatig doseren te bevorderen. Het Zorginstituut ondersteunt dit en vindt het belangrijk dat in de beroepsgroep eenduidigheid bestaat over doelmatige dosering van geneesmiddelen en moedigt andere initiatieven aan om verspilling te voorkomen.

Het Zorginstituut heeft de rol als pakketbeheerder om bij te dragen aan de toegankelijkheid, kwaliteit en betaalbaarheid van zorg. In deze monitor constateren we dat de gepast-gebruik afspraken uit de pakketadviezen niet volledig worden nagekomen. Om die reden is het Zorginstituut bezig om actief de rol als pakketbeheerder te pakken en willen we naar aanleiding van deze monitor met partijen in gesprek hoe zij de eerder voorgenomen afspraken en de aanbevelingen uit deze monitor verder op gaan pakken in lijn met hun verantwoordelijkheden. Congruentie is nodig om problemen op te lossen: alle partijen moeten hun rol en verantwoordelijkheden pakken en gelijkgericht werken. Het is aan de overheid om publieke kaders te stellen voor passende zorg en het is aan de zorgpartijen om binnen die publieke kaders daadwerkelijk passende zorg te leveren en te vergoeden.

# 1 Inleiding

## 1.1 Introductie

Een intramuraal geneesmiddel dat in Nederland op de markt komt, stroomt in principe het basispakket in zodra het geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.<sup>1,2</sup> Het behandelen van patiënten met intramurale geneesmiddelen valt immers onder geneeskundige zorg zoals beschreven artikel 2.4 eerste lid van Besluit zorgverzekering (Bzv). Een deel van de intramurale geneesmiddelen die op de Nederlandse markt komen, brengt echter een groot financieel risico met zich mee. Om die reden heeft de minister voor Medische Zorg en Sport een procedure ingebouwd om te voorkomen dat dergelijke middelen automatisch instromen. Deze procedure heet de sluisprocedure. Bij een sluisprocedure wordt behandeling met het betreffende geneesmiddel vooralsnog uitgesloten van het basispakket door middel van een wijziging van de Regeling zorgverzekering.<sup>2</sup> De sluis heeft als doel om nieuwe, relatief dure intramurale geneesmiddelen op betaalbare wijze toegankelijk te maken en te houden binnen het basispakket. Met de sluis is het mogelijk om eerst te toetsen of het geneesmiddel bewezen effectief is, hoe de kosten en de opbrengsten zich tot elkaar verhouden en of er voldoende waarborgen zijn voor een verantwoorde introductie van het betreffende geneesmiddel in de medische praktijk. Terwijl het geneesmiddel in de sluis zit, beoordeelt Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) de pakketwaardigheid voor toegang tot het basispakket. De sluisprocedure wordt in onderstaand tekstkader toegelicht.<sup>3</sup>

### Sluisprocedure

De minister van Medische Zorg en Sport kan een geneesmiddel aanmerken als sluis kandidaat als:

- De verwachte macrokosten voor een geneesmiddel voor de behandeling van één of meerdere nieuwe indicaties samen, in heel Nederland meer dan € 40 miljoen per jaar bedraagt. In dit geval plaatst de minister alle nieuwe indicaties voor dit betreffende middel in de sluis (hieronder valt ook off-label gebruik).
- De verwachte kosten van het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie per patiënt jaarlijks € 50.000 of meer zijn en de verwachte macrokosten € 10 miljoen of meer per jaar bedraagt. In dit geval wordt alleen de nieuwe indicatie in de sluis geplaatst.

Gegevens over het verwachte macrokostenbeslag haalt de minister uit de Horizonscan Geneesmiddelen. De scan richt zich op geneesmiddelen die de Nederlandse markt kunnen bereiken in de aankomende twee jaar. Het selecteren van geneesmiddelen die voor de sluis in aanmerking komen gebeurt twee maal per jaar. Als een geneesmiddel wordt geregistreerd door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA), de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) een positief advies uitgeeft en een fabrikant een aanvraag doet voor vergunning op de Nederlandse markt, besluit de minister over de aanmerking tot sluis kandidaat (mits het middel voldoet aan één van de hierboven genoemde criteria). Mocht dit het geval zijn, dan wordt het middel uiterlijk vier weken na registratie in de sluis geplaatst.

De sluisperiode biedt de tijd om vóór pakkettoelating drie zaken uit te voeren:

#### 1. Beoordeling door het Zorginstituut

Als het geneesmiddel in de sluis wordt geplaatst, stelt de fabrikant van het betreffende geneesmiddel een vergoedingsdossier samen dat naar het Zorginstituut wordt opgestuurd voor beoordeling. Het Zorginstituut geeft op zijn beurt een positief of negatief advies over opname van het sluisgeneesmiddel in het basispakket aan de minister voor Medische Zorg en Sport. Dit advies is gebaseerd op de effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid van het desbetreffende geneesmiddel.

<sup>1</sup> <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stb-2018-131.html>.

<sup>2</sup> Hoofdstuk 2 'De inhoud van de zorgverzekering', paragraaf 1. 'De te verzekeren prestaties', artikel 2.1, tweede lid, van het Besluit zorgverzekering.

<sup>3</sup> Bij de eerste sluisbeoordelingen waren de criteria zoals vermeld in het kader nog niet officieel.

## 2. Financiële afspraken

Naast beoordeling door het Zorginstituut creëert de sluis ook de mogelijkheid om een financieel arrangement af te sluiten. Zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen namelijk niet altijd voldoende invloed uitoefenen op de kosten van een geneesmiddel. Een financieel arrangement kan dan als maatwerkinstrument worden gebruikt om het financiële risico te verlagen. Het arrangement wordt doorgaans afgesloten tussen de minister en de fabrikant.

## 3. Gepast gebruik waarborgen

Als het Zorginstituut een sluisgeneesmiddel effectief vindt, maar risico's voorziet bij de toets aan de overige pakketcriteria, dan adviseert het Zorginstituut om randvoorwaarden voor gepast gebruik op te stellen. Hier gaat de monitor in paragraaf 1.2 verder op in.

## 1.2

### Aanleiding en doel monitor

Het Zorginstituut voert evaluaties en monitors uit om actief in kaart te brengen hoe producten (in dit geval pakketadviezen van sluisgeneesmiddelen) in de praktijk worden ingezet of geïmplementeerd. Evaluaties van producten sterken het Zorginstituut in zijn rol als pakketbeheerder om de toegankelijkheid, kwaliteit en betaalbaarheid van zorg te borgen. Bijvoorbeeld bij agendering, het (her)beoordelen van geneesmiddelen of het afgeven van signalen aan partijen. Vanuit deze rol wil het Zorginstituut inzicht krijgen in de toepassing van de pakketadviezen van sluisgeneesmiddelen in de praktijk. Vanwege de hoeveelheid en samenhang tussen sluisgeneesmiddelen die het basispakket in stromen, kiest het Zorginstituut voor het uitbrengen van een jaarlijkse monitor sluisgeneesmiddelen.<sup>4</sup>

Voor sluisgeneesmiddelen die het pakket in stromen zijn afspraken met partijen gemaakt om de effectiviteit en doelmatigheid van het geneesmiddel te bevorderen en te borgen in de praktijk ('gepast-gebruik-afspraken'). Voor een overzicht van veelvoorkomende gepast-gebruikafspraken in de pakketadviezen van het Zorginstituut zie onderstaand tekstkader. Gepast gebruik kent verschillende definities en wordt door het Zorginstituut gedefinieerd als de "effectiviteit en doelmatigheid van medische interventies en de aansluiting hiervan bij de situatie en wensen van het individu".<sup>5</sup> Recent is er door de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) en het Zorginstituut een gezamenlijk rapport verschenen over passende zorg. In dit rapport wordt gepast gebruik gezien als een onderdeel van passende zorg. De samenhang tussen gepast-gebruikafspraken, de organisatie van zorg, en de samenwerking tussen en binnen zorgverleners en zorgdomeinen wordt als passende zorg beschouwd.<sup>6</sup> Daarnaast wordt in het rapport ook onderschreven dat het identificeren en bevorderen van passende zorg op vele vlakken complex is.

#### Veelvoorkomende gepast-gebruikafspraken in de pakketadviezen van het Zorginstituut

- Afspraken over de inzet van geneesmiddelen in expertcentra.
- Afspraken over start- en/of stopcriteria.
- Afspraken over evaluatie/onderzoek naar de verbetering van diagnosestelling en behandeling voor aanpassingen in de richtlijnen en protocollen van de beroepsgroep.
- Afspraken over het verzamelen van relevante uitkomstinformatie in een database/register.

Het Zorginstituut treedt doorgaans op als facilitator/verbinder bij het opstellen van gepast-gebruikafspraken door de veldpartijen. Het is aan veldpartijen zelf om de afspraken definitief te maken. Het Zorginstituut neemt op zijn beurt de uitwerking van deze gepast-gebruikafspraken mee in het advies aan de minister en blijft het gebruik van de geneesmiddelen in de praktijk en de gemaakte afspraken hiervoor monitoren.

<sup>4</sup> Sluisgeneesmiddelen van niet-oncologische aard worden ook opgenomen in de jaarlijkse Monitor weesgeneesmiddelen in de praktijk van het Zorginstituut

<sup>5</sup> LUMC, Nivel en RIVM, in opdracht van het Zorginstituut, ZonMw, FMS en NFU. Begrippenkader en definities 'Gepaste Zorg en Praktijkvariatie', 2015. Begrippenkader Gepaste Zorg en Praktijkvariatie | Rapport | Zorginstituut Nederland.

<sup>6</sup> Nederlandse Zorgautoriteit en Zorginstituut Nederland. Samenwerken aan passende zorg: de toekomst is nu. Actieplan voor het behoud van goede en toegankelijke gezondheidszorg, 2020. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/11/30/advies-samenwerken-aan-passende-zorg-de-toekomst-is-nu>.

Het doel van deze monitor is inzicht in gepast gebruik door het inzichtelijk maken van de kosten- en volumeontwikkeling van de sluisgeneesmiddelen en het volgen van de toepassing van gepast-gebruik-afspraken in de praktijk. De eerste editie van deze monitor zoomt in op de PD-(L)1-remmers nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®) en atezolizumab (Tecentriq®) bij de indicaties niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en melanoom. Dit zijn de eerste drie PD-(L)1-remmers die uit de sluis in het verzekerde pakket zijn opgenomen. Van deze geneesmiddelen zijn nu - een paar jaar na ingang van de adviezen - voldoende (declaratie)data beschikbaar om de algemene ontwikkelingen van gebruik in kosten en volume te rapporteren.

Het is belangrijk om te benadrukken dat de monitor alleen een beeld schetst van de huidige praktijk-situatie op hoofdlijnen, zonder hier veel conclusies aan te verbinden.<sup>7</sup> Dit betekent dat de monitor bijvoorbeeld geen onderbouwing geeft op basis van literatuur en klinisch relevante uitkomsten, en geen onderzoek doet naar de effectiviteit van de PD-(L)1-remmers. Ook worden de kosten en volume per sluis-geneesmiddel niet uitgezet tegen de verwachte budgetimpact (dit vergt diepgaandere analyses). Des-ondanks vindt het Zorginstituut bovengenoemde punten zeer interessant en beschouwt het de monitor als signaal om verder in gesprek te gaan met relevante partijen. Daarnaast gebruikt het Zorginstituut de bevindingen voor toekomstige pakketadviezen en voor het doorontwikkelen van zijn beoordelingsproces bij het volgen van gepast-gebruikafspraken. Dit laatste is het kader van 'Leren en Ontwikkelen'. Diverse partijen (bijvoorbeeld het Bureau Financiële Arrangements Geneesmiddelen (BFAG) van het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (hierna: VWS), de beroepsgroepen, zorgverzekeraars, patiëntenverenigingen en beleidsmakers) kunnen de inzichten die de monitor geeft gebruiken bij beleid voor de betrokken middelen, en om op de hoogte te blijven van ontwikkelingen op het gebied van sluisgeneesmiddelen.<sup>8</sup>

De volgende evaluatievragen staan centraal binnen deze editie van de monitor:

1. Wat is het gebruik (in kosten en patiëntaantallen) van sluisgeneesmiddelen in 2019?
2. Wat zijn de ontwikkelingen in het gepast gebruik van de PD-(L)1-remmers nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab bij de indicaties NSCLC en melanoom?

### 1.3 Methode

Het Zorginstituut stelt de monitor samen op basis van declaratiedata en interviews met betrokkenen. Voor beantwoording van de eerste evaluatievraag is gebruikgemaakt van data over intramurale declaraties (verkregen via Vektis). Het moet worden vermeld dat dit gedeclareerde kosten betreft gebaseerd op de publieke lijstprijs en niet de daadwerkelijke kosten. Daadwerkelijke kosten kunnen afwijken van de gedeclareerde kosten in verband met afgesloten financiële arrangementen. Voor een verdere toelichting op het gebruik van de declaratiedata ten behoeve van de kwantitatieve gegevens in deze monitor, verwijzen wij naar bijlage 1.

Voor beantwoording van de tweede evaluatievraag is aanvullend op de hierboven genoemde analyses gekeken naar de implementatie van gepast gebruik uit de pakketadviezen van de PD-(L)1-remmers, zoals behandelduur, gebruik van registers en het selecteren van expertisecentra. Hiervoor zijn zeven interviews gehouden met vertegenwoordigers van diverse partijen en organisaties (bijlage 2).

### 1.4 Leeswijzer

De monitor is zo opgebouwd dat elk hoofdstuk een stapje dieper op de materie ingaat. Hoofdstuk 2 gaat over de ontwikkeling op hoofdlijnen in de uitgaven aan intramurale geneesmiddelen, en de kosten en volume van alle sluisgeneesmiddelen in 2019. Hoofdstuk 3 gaat vervolgens dieper in op de drie genoemde PD-(L)1-remmers en kijkt naar de huidige praktijksituatie voor wat betreft kosten en volume, behandelduur en behandelcentra. Hoofdstuk 4 beschrijft diverse ontwikkelingen die gaande zijn op het gebied van gepast gebruik van zorg. De monitor eindigt met een conclusie waarin de rode draden uiteengezet worden.

<sup>7</sup> Een evaluatie over de sluisprocedure als instrument maakt geen deel uit van de monitor.

<sup>8</sup> BFAG: Bureau Financiële Arrangements Geneesmiddelen (onderdeel van VWS).



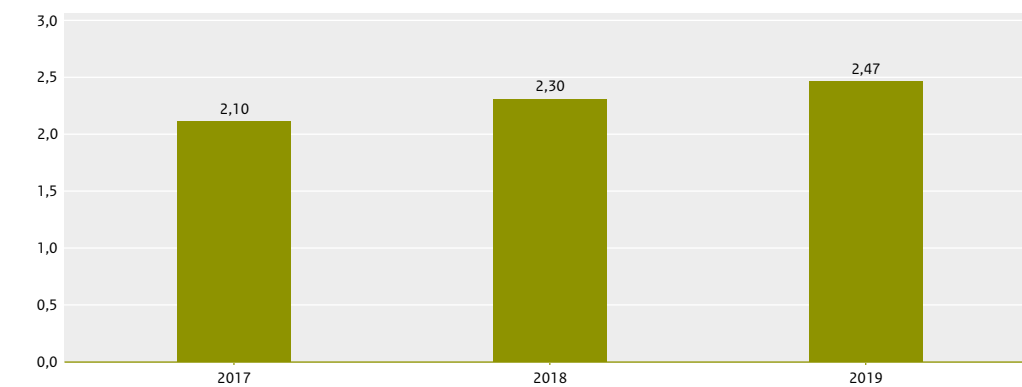
## 2 Kosten- en volumeontwikkeling van intramurale geneesmiddelen en sluisgeneesmiddelen in de praktijk

In het eerste deel van dit hoofdstuk wordt een overzicht gepresenteerd van de uitgaven aan intramurale geneesmiddelen (vaak aangeduid als ‘dure geneesmiddelen’) en geven we een overzicht van alle sluisgeneesmiddelen en indicaties waarvoor het Zorginstituut een pakketadvies heeft gegeven. Het tweede deel van dit hoofdstuk gaat in op alle sluisgeneesmiddelen, en de kosten en patiëntenaantallen per middel in de Nederlandse zorgpraktijk.

### 2.1 Overzicht uitgaven intramurale geneesmiddelen

De uitgaven aan intramurale geneesmiddelen nemen elk jaar toe. In 2017 werd voor ruim € 2 miljard gedeclareerd aan intramurale geneesmiddelen. In 2019 is dit verder gestegen naar bijna € 2,5 miljard.<sup>9</sup> Een overzicht van deze gedeclareerde kosten is te vinden in figuur 1. Hierbij geldt dat deze kosten zijn gebaseerd op de lijstprijs van de geneesmiddelen op het moment van de declaratie. In figuur 1 is dus geen uitgavensverlaging meegenomen die het gevolg is van afgesloten prijsarrangementen.

Figuur 1 | Totaal gedeclareerde kosten intramurale geneesmiddelen periode 2017-2019 in miljarden



De minister heeft in 2020 bekendgemaakt wat de gerealiseerde uitgavenverlaging was als gevolg van de financiële arrangementen over de jaren 2018 en 2019 (deels gebaseerd op voorlopige gegevens). De totale uitgavenverlaging is toegenomen van € 273,4 miljoen in 2018 naar € 434,7 miljoen in 2019.<sup>10</sup>

In tabel 1 staan de declaraties en het aantal verzekerden van de add-on intramurale geneesmiddelen uitgesplitst per indicatiegroep. Add-on geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die apart van de behandeling (dus naast het DBC-zorgproduct) in rekening kunnen worden gebracht.<sup>11</sup> Er kan een add-on voor een geneesmiddel worden aangevraagd, wanneer de intramurale kosten minimaal € 1000 per patiënt per jaar zijn. Meer dan de helft van de add-on uitgaven is afkomstig van oncologische middelen (maligniteiten). Dit komt mede doordat het aantal verzekerden met een declaratie voor een oncologisch middel het hoogste is in de tabel. De gedeclareerde kosten per verzekerde voor oncologische middelen staan op een zesde plek in de tabel. Het aandeel oncologische middelen in de beoordelingen van het Zorginstituut is dan ook groot: van de vijftien sluisgeneesmiddelen die in de periode 2015 tot en met 2019 zijn beoordeeld, gaat het in 93 procent van de gevallen om een oncologische indicatie.

<sup>9</sup> Vektis. Factsheet dure geneesmiddelen, 2020. <https://www.vektis.nl/intelligence/publicaties/factsheet-dure-geneesmiddelen>.

<sup>10</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/12/18/kamerbrief-over-voortgangsbrief-financiële-arrangementen-2020>.

<sup>11</sup> Regelgeving dure geneesmiddelen | Medisch-specialistische zorg | Nederlandse Zorgautoriteit (nza.nl).

Tabel 1 | Overzicht add-on declaraties intramurale geneesmiddelen per indicatiegebied in 2019

Indicatiegebied	Totaal gedeclareerde bedragen (*1.000 euro)	Aantal verzekerden (*1.000)	Gedeclareerde bedrag per verzekerde (*1.000 euro)	% van totaal gedeclareerde bedrag
Maligniteiten	1.296.233	92,0	14	52,4%
Artritis	228.658	42,2	5,4	9,2%
Inflammatoire darmziekte	160.018	20,6	7,8	6,5%
Hematologie	153.453	10,3	15	6,2%
Metabole aandoeningen	110.699	0,30	370	4,5%
Oogaandoeningen	105.622	56,1	1,9	4,3%
Huidaandoeningen	105.222	15,1	6,9	4,3%
Neurologische aandoeningen	77.001	3,6	21	3,1%
Astma	61.345	5,1	12	2,5%
Auto-immuunaandoeningen	50.008	5,2	10	2,0%
Overig/Onbekend	27.166	29,1	0,9	1,1%
Groeistoornissen	26.708	5,1	5,2	1,1%
Immuundeficiëntie	21.389	2,4	9,0	0,9%
Infecties	19.901	3,7	5,3	0,8%
Infertiliteit	17.266	19,5	0,9	0,7%
Stamceltransplantatie	8.680	1,6	5,3	0,4%
Orgaantransplantatie	1.871	0,35	5,3	0,1%
Longaandoeningen	1.832	0,03	65	0,1%
Nieraandoeningen	806	0,14	5,7	0,0%
Diabetes mellitus	592	0,06	10	0,0%
Cystic fibrosis	39*	0,00	20	0,0%
<b>Totaal</b>	<b>2.474.510</b>			

\* Dit bedrag bestaat uit de add-on declaratie van het geneesmiddel ivacaftor (Kalydeco).

In 2019 zijn in totaal veertien nieuwe intramurale geneesmiddelen (moleculen) het pakket ingestroomd en 113 nieuwe indicaties. Hiervan zijn via de sluis zeven nieuwe geneesmiddelen en elf nieuwe geregistreerde indicaties beoordeeld door het Zorginstituut. Voor de overige geneesmiddelen en indicaties is het – zoals bij alle geneeskundige zorg – aan de beroepsgroep en zorgverzekeraars om op basis van wetenschappelijke literatuur vast te stellen welke therapieën wel en niet effectief zijn. Voor nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het gebied van de medische oncologie oordeelt de Commissie ter beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) over de klinische waarde.<sup>12</sup> Ten slotte zijn in 2019 nog 29 off-labelindicaties aangemerkt als verzekerde zorg, allen niet beoordeeld door het Zorginstituut.<sup>13</sup> Met off-labelgebruik wordt bedoeld dat het geneesmiddel niet conform de geregistreerde indicatie wordt toegepast.<sup>14</sup>

Hoewel slechts een deel van de intramurale middelen en indicaties via de sluis het verzekerde pakket instroomt, betreffen dit de geneesmiddelen met grote (verwachte) budgetimpact. De sluis als instrument bestaat nog niet lang, namelijk sinds 2016. Desondanks neemt de impact jaarlijks toe. In figuur 2 is te zien welk aandeel sluisgeneesmiddelen en andere door het Zorginstituut beoordeelde geneesmiddelen in 2019 innemen binnen het totale gedeclareerde bedrag aan intramurale geneesmiddelen. Indicaties van geneesmiddelen die in de sluis zijn geplaatst en die door het Zorginstituut zijn beoordeeld vallen in figuur 2 onder de categorie 'sluis - sluisindicaties'. Geneesmiddelen die wel in de sluis zijn geplaatst, maar geen sluispakketbeoordeling hebben van het Zorginstituut vallen onder 'sluis - niet sluisindicatie'. Sluis - niet sluisindicaties kunnen wel meegenomen worden in een financieel arrangement. Het aandeel in de uitgaven van de 'sluis - sluisindicatie' en het aandeel van de 'sluis - niet sluisindicatie' zijn gepresenteerd ten opzichte van het totaal gedeclareerde bedrag. Dit aandeel is respectievelijk 6,9 procent en 14,5 procent. Daarnaast voert het Zorginstituut ook risicogerichte pakketbeoordelingen uit voor geneesmiddelen die niet aan de sluiscriteria voldoen, maar wel een mogelijk een risico vormen voor de kwaliteit,

<sup>12</sup> <https://www.nvmo.org/bom/>.

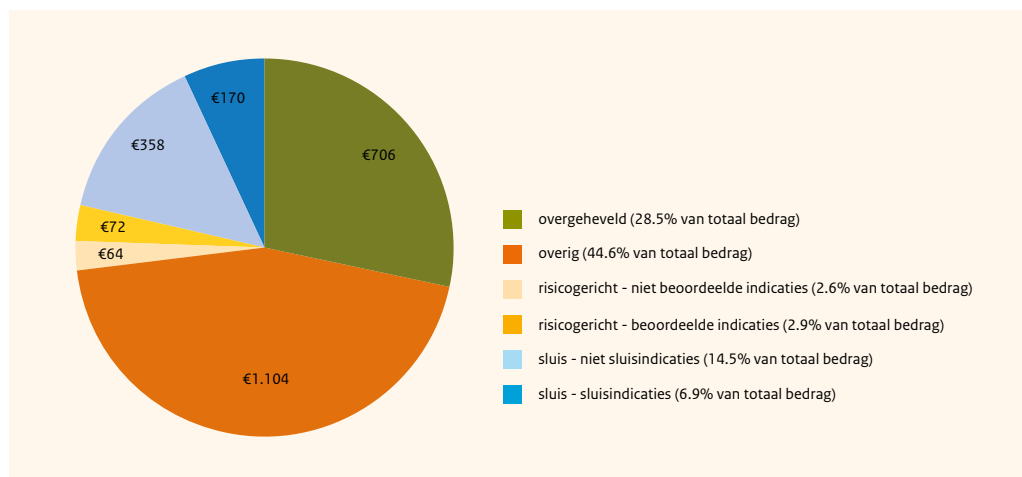
<sup>13</sup> Zorgverzekeraars Nederland, Stofnamen indicaties aanspraak Add-on G-standaard, december 2020. ZN - Formulieren - Formulieren ([znformulieren.nl](http://znformulieren.nl)).

<sup>14</sup> Off-labelgebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering | Rapport | Zorginstituut Nederland.

toegankelijkheid en betaalbaarheid van het verzekerde pakket ('risicogericht - beoordeelde indicaties'). Hiervan is het aandeel van het totaal gedeclareerde bedrag ook te zien in de figuur, evenals de indicaties van de geneesmiddelen die niet door het Zorginstituut zijn beoordeeld ('risicogericht - niet beoordeelde indicaties'). Deze percentages zijn respectievelijk 2,9 procent en 2,6 procent. Ook is in figuur 2 te zien dat een groot gedeelte van de uitgaven in 2019 (28,5 procent) behoort tot de groep overgeheveld medicijnen ('overgeheveld'). Dit betreft geneesmiddelen die van extramuraal zijn overgeheveld naar intramuraal en eerder zijn beoordeeld door het Zorginstituut. Hieruit concluderen we dat in 2019 38,3 procent van de gemaakte kosten bestaat uit intramurale geneesmiddelen die beoordeeld zijn door het Zorginstituut, namelijk de sluispakketbeoordelingen, risicogerichte beoordelingen en de overgeheveld geneesmiddelen.

De categorie 'overig' (44,6 procent) betreft het gedeclareerde bedrag van geneesmiddelen die niet zijn overgeheveld en geen beoordeling hebben gekregen van het Zorginstituut in de periode 2015 tot en met 2019. Deze categorie bestrijkt bijna de helft van het in totaal gedeclareerde bedrag, wat deels te maken heeft met het gegeven dat alleen is gekeken naar beoordelingen van het Zorginstituut in de periode 2015 tot en met 2019. Geneesmiddelen die door het Zorginstituut zijn beoordeeld voor 2015 vallen hierdoor in de categorie 'overig'. Een voorbeeld hiervan is het geneesmiddel alglucosidase alfa (Myozyme®), beoordeeld in 2012.

Figuur 2 | Totaal gedeclareerd bedrag aan intramurale geneesmiddelen in 2019, in miljoenen onderverdeeld naar wel/niet beoordeeld door Zorginstituut



## 2.2 Overzicht sluisgeneesmiddelen in het verzekerde pakket

Tabel 2 geeft een overzicht van alle sluisgeneesmiddelen en indicaties waarover het Zorginstituut een pakketadvies heeft uitgebracht in de periode 2015 tot en met 2019. De tabel bevat negentien sluis-geneesmiddelen met bijbehorende indicaties: achttien van oncologische aard en één voor de behandeling van musculaire atrofie (nusinersen (Spinraza®)). Ook zijn in de tabel de start- en einddata van de sluis zichtbaar, evenals de datum waarop het financieel arrangement voor het geneesmiddel afloopt. De startdatum van de sluis is het moment waarop het geneesmiddel voor de desbetreffende indicatie wordt uitgesloten van het basispakket. Dit wordt gedaan door het geneesmiddel expliciet te vermelden als uitzondering in de Regeling zorgverzekering. De einddatum van de sluis is het moment waarop het geneesmiddel het basispakket instroomt en beschikbaar is voor de geïndiceerde patiëntgroepen (tenzij de ministerie van VWS besluit het geneesmiddel niet te vergoeden).

Tabel 2 | Overzicht van alle sluisgeneesmiddelen met een pakketadvies van het Zorginstituut in de periode 2015 tot en met 2019

Product	In sluis voor indicatie(s)	Datum sluis start (publ. regeling)	Datum advies Zorginstituut	Datum einde sluis en begin financieel arrangement	Financieel arrangement loopt af per
Nivolumab (Opdivo®)	Tweede of latere lijnsbehandeling bij gevorderde (plaveiselcel) NSCLC.	<a href="#">09-07-2015</a>	<a href="#">08-12-2015</a>	<a href="#">01-03-2016</a>	31-12-2023
Pembrolizumab (Keytruda®)	Tweede of latere lijnsbehandeling bij gevorderde (plaveiselcel en niet-plaveiselcel) NSCLC.	<a href="#">05-08-2016</a>	<a href="#">14-12-2016</a>	<a href="#">01-07-2017</a>	31-12-2023
Atezolizumab (Tecentriq®)	Gemetastaseerde NSCLC na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie.	<a href="#">23-08-2017</a>	<a href="#">07-02-2018</a>	<a href="#">01-06-2018</a>	31-12-2023
ibrutinib (Imbruvica®)	Eerstelijnsbehandeling chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die geen del(17p) of TP53-mutatie hebben.	<a href="#">26-5-2016</a>	<a href="#">8-6-2017</a>	<a href="#">31-7-2017</a>	31-12-2026
nusinersen (Spinraza®)	Behandeling van 5q spinale musculaire atrofie (SMA).	<a href="#">8-5-2017</a>	<a href="#">7-2-2018</a>	<a href="#">1-8-2018</a>	31-12-2023
osimertinib (Tagrisso®)	Eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR-mutaties.	<a href="#">4-7-2018</a>	<a href="#">7-11-2018</a> (1e pakketadvies) <a href="#">21-9-2020</a> (herbeoordeling)	<a href="#">1-1-2020</a> Echter voor specifieke groep en tijdelijk voor een jaar, eind 2020 nieuwe analyse door Zorginstituut.	31-12-2024
tisagenlecleucel-t (Kymriah®)	Pediatische en jongvolwassen patiënten tot de leeftijd van 25 jaar met refractaire B-cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL), of met een recidief na stamceltransplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL.	<a href="#">20-07-2018</a>	<a href="#">18-12-2018</a> (ALL)	<a href="#">28-12-2018</a>	31-12-2021
Palbociclib (Ibrance®)	Hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder met hormonale therapie is behandeld (eerstelijns), als ook bij patiënten die eerder met hormonale therapie zijn behandeld (tweedelijns).	<a href="#">11-10-2016</a>	<a href="#">11-04-2017</a>	<a href="#">01-08-2017</a>	31-12-2024
Ribociclib (Kisqali®)	Hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder met hormonale therapie is behandeld (eerstelijns).	<a href="#">21-07-2017</a>	<a href="#">21-12-2017</a>	<a href="#">01-05-2018</a>	31-12-2024
Daratumumab (Darzalex®)	Behandeling multipel myeloom (ziekte van Kahler), icm met standaardcombinatie bortezomib/dexamethason dan wel lenalidomide/dexamethason voor volwassenen die één tot drie behandelingen eerder hebben gehad.	<a href="#">03-03-2017</a>	<a href="#">28-11-2017</a>	<a href="#">01-09-2018</a>	31-12-2021

Product	In sluis voor indicatie(s)	Datum sluis start (publ. regeling)	Datum advies Zorginstituut	Datum einde sluis en begin financieel arrangement	Financieel arrangement loopt af per
Abemaciclib (Verzenios®)	Hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of metastatische borstkanker.	<a href="#">16-08-2018</a>	<a href="#">07-03-2019</a>	<a href="#">01-09-2019</a>	31-12-2024
Durvalumab (Imfinzi®)	Monotherapie bij de behandeling van lokaal gevorderde, irresectabele NSCLC.	<a href="#">01-09-2018</a>	<a href="#">01-04-2019</a>	<a href="#">01-09-2019</a>	31-12-2023
Venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab	De tweedelijns behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).	<a href="#">12-11-2018</a>	<a href="#">08-05-2019</a>	<a href="#">1-12-2019</a>	31-12-2021
ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®)	Eerstelijns behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen.	<a href="#">28-12-2018</a>	<a href="#">29-5-2019</a>	<a href="#">1-4-2020</a>	31-12-2023
Dabrafenib in combinatie met trametinib (Tafinlar® en Mekinist®)	Adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.	<a href="#">27-9-2018</a>	<a href="#">28-08-2019</a> (1e pakketadvies) <a href="#">4-06-2020</a> (Herbeoordeling)	<a href="#">01-11-2020</a>	31-12-2024

### 2.3 Gebruik van sluisgeneesmiddelen in 2019

In tabel 3 (op de volgende pagina) staat een overzicht van de uitgaven aan sluisgeneesmiddelen en het aantal verzekerden in 2019 uitgesplitst naar wel of geen sluisindicatie. Met een sluisindicatie bedoelen we een indicatie die is beoordeeld door het Zorginstituut. In bijlage 4 is een detailoverzicht te vinden van alle indicaties, met daarbij ook het onderscheid tussen 'sluis-sluisindicatie' en 'sluis-niet sluisindicatie'. Ten slotte zijn in tabel 3 ook de totaal gedeclareerde kosten, het aantal verzekerde patiënten en het aantal behandelcentra te vinden. De meeste verzekerden zijn of worden behandeld met pembrolizumab en nivolumab, gevolgd door palbociclib. Voor nivolumab is zichtbaar dat het merendeel van de verzekerden dit geneesmiddel gebruikt voor een indicatie-uitbreiding die niet is beoordeeld door het Zorginstituut (sluis - niet sluisindicatie).

In totaal is er in 2019 voor ruim € 528 miljoen gedeclareerd aan kosten voor het gebruik van sluisgeneesmiddelen. Bijna de helft hiervan, € 248 miljoen, betreft kosten voor de PD-(L)1-remmers nivolumab (15,8 procent), pembrolizumab (30,4 procent) en atezolizumab (1 procent). Deze middelen worden in het volgende hoofdstuk uitgebreider behandeld.

### 2.4 Conclusie kosten- en volumeontwikkeling

In dit hoofdstuk zijn de uitgaven aan intramurale geneesmiddelen op hoofdlijnen bekeken. Hieruit blijkt dat de jaarlijkse uitgaven aan intramurale geneesmiddelen in de periode 2017 tot en met 2019 zijn gestegen van ruim € 2 miljard naar bijna € 2,5 miljard. Iets meer dan de helft van de bijna € 2,5 miljard is toe te schrijven aan oncologische geneesmiddelen (deze middelen betreffen ook de grootste groep verzekerden). Verder blijkt dat een aanzienlijk deel van de intramurale geneesmiddelen (38,3 procent van de uitgaven in 2019) door het Zorginstituut zijn beoordeeld alvorens in aanmerking te komen voor vergoeding.

Tabel 3 | Declaratiegegevens per sluisgeneesmiddel 2019, uitgesplitst naar sluisindicatie beoordeeld door het Zorginstituut

	Per sluisgeneesmiddel			splitsing naar sluisindicatie ja/nee		
	Totaal gedeclareerde bedrag	Aantal verzekerden	Aantal behandelcentra	Sluisindicatie*	Totaal gedeclareerde bedrag	Aantal verzekerden
Abemaciclib	46.095	9	5	Ja	46.095	9
Atezolizumab	5.105.225	214	20	Ja	3.857.455	157
				Nee	1.247.770	57
Dabrafenib	22.286.529	732	15	Nee	22.286.529	732
				Ja	Nog geen declaraties in 2019	Nog geen verzekerden in 2019
Daratumumab	69.524.831	1.044	67	Ja	45.218.381	642
				Nee	24.306.449	402
Durvalumab	10.615.324	462	40	Ja	10.551.277	460
				Onbekend	64.047	2
Ibrutinib	36.739.205	802	70	Ja	631.367	19
				Nee	36.089.067	782
				Onbekend	18.770	1
Ipilimumab	30.147.113	561	14	Nee	30.147.113	561
				Ja	Nog geen declaraties in 2019	Nog geen verzekerden in 2019
Nivolumab	83.343.643	3.489	46	Ja	32.946.249	1.407
				Nee	50.265.348	2.075
				Onbekend	132.045	7
Nusinersen	20.520.122	73	1	Ja	20.520.122	73
Osimertinib	23.072.943	468	25	Nee	23.047.899	466
				Ja	Nog geen declaraties in 2019	Nog geen verzekerden in 2019
				Onbekend	25.045	2
Palbociclib	37.421.155	2.219	74	Ja	37.421.155	2.219
Pembrolizumab	160.330.896	4.289	49	Ja	13.446.379	314
				Nee	146.824.874	3.972
				Onbekend	59.643	3
Ribociclib	2.423.366	177	31	Ja	1.508.263	90
				Nee	896.658	85
				Onbekend	18.445	2
Tisagenlecleucel	4.185.600	12	3	Ja	3.836.800	11
				Onbekend	348.800	1
Trametinib	20.499.866	710	16	Nee	20.480.365	709
				Ja	Nog geen declaraties in 2019	Nog geen verzekerden in 2019
				Onbekend	19.500	1
Venetoclax	1.805.877	68	30	Ja	58.964	10
				Nee	1.746.913	58

\* Als sluisindicatie is aangeduid als nee, dan betreft het declaraties voor indicaties die niet in de sluis geplaatst zijn geweest en dus niet door het Zorginstituut beoordeeld. Ook de declaraties waarbij de indicatie onbekend is (dummycode) zijn meegeteld als niet-sluisindicatie.

## 3 Verdieping: het gebruik van de PD-(L)1-remmers in de praktijk

### 3.1 Introductie op PD-(L)1-remmers nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab

Nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab zijn de eerste drie PD-(L)1-remmers die uit de sluis zijn gestroomd. Het zijn oncologische geneesmiddelen behorend tot de immuuntherapieën. De PD-(L)1-remmers blokkeren PD-L1-eiwitten op de tumor, zodat deze eiwitten de T-cellen van het immuunsysteem niet meer kunnen uitschakelen. Op die manier wordt het immuunsysteem geactiveerd, waardoor kankercellen worden gedood. PD-(L)1-remmers worden bij verschillende soorten kanker gebruikt (longkanker, melanoom, niercelcarcinoom, Hodgkin-lymfoom, urotheelcarcinoom, hoofd-halskanker, borstkanker). In deze verdieping gaan we nader in op de indicaties longkanker en melanoom, omdat dit de eerste twee indicaties waren waarvoor PD-(L)1-remmers werden voorgeschreven en de patiëntenaantallen voor deze indicaties het grootst zijn. In onderstaand tekstkader staat een samenvatting van de adviezen van het Zorginstituut over de drie PD-(L)1-remmers.

#### Samenvatting adviezen Zorginstituut over PD-(L)1-remmers

**Nivolumab (2015):** bewezen effectief bij tweedelijnsbehandeling van gevorderde (plaveiselcel) NSCLC (overlevingswinst van twee maanden t.o.v. standaardbehandeling met docetaxel en minder bijwerkingen), maar zeer ongunstige kosteneffectiviteit (circa € 134.000 per QALY). Advies om nivolumab niet op te nemen in verzekerde pakket, tenzij de prijs ten minste 40 procent daalt.

*Raming:* de totale budgetimpact voor NSCLC wordt voor 2018 geschat op € 127 - € 203 miljoen. Het aantal patiënten wordt geschat tussen de 3063 en 4928.

*Randvoorwaarden voor gepast gebruik:* de beroepsgroep spant zich in voor optimaal gepaste inzet van nivolumab, waaronder centralisatie van behandelcentra en onderzoek.

**Pembrolizumab (2016):** bewezen effectief bij tweede- of laterelijnsbehandeling van gevorderde (plaveiselcel en niet-plaveiselcel) NSCLC. Er is onzekerheid over de overlevingswinst, maar het minder vaak optreden van ongunstige effecten t.o.v. standaardbehandeling met docetaxel weegt zwaarder. Ongunstige kosteneffectiviteit (circa € 113.000 per QALY). Advies om pembrolizumab niet op te nemen in verzekerde pakket, tenzij de prijs ten minste 30 procent daalt.

*Raming:* de totale budgetimpact voor toepassing in de eerste en tweede lijn bij gevorderd NSCLC met PD-L1-expressie wordt voor 2019 geschat op € 104 - € 140 miljoen. Het aantal patiënten wordt geschat tussen de 1386 en 1867.

*Randvoorwaarden voor gepast gebruik:* de beroepsgroep spant zich in om de kwaliteitsbevorderende maatregelen die zijn getroffen voor de optimale inzet van nivolumab ook in te zetten voor het gepast gebruik van pembrolizumab, waaronder centralisatie van behandelcentra en onderzoek naar de inzet van deze middelen.

**Atezolizumab (2018):** bewezen effectief bij tweede- of derdelijnsbehandeling van gemetastaseerde NSCLC (overlevingswinst van vier maanden t.o.v. standaardbehandeling met docetaxel en minder ongunstige effecten), maar geen prijsdempend effect t.o.v. nivolumab en pembrolizumab. Advies om atezolizumab niet op te nemen in verzekerde pakket, tenzij sprake is van concurrerende inzet van het middel door prijsonderhandeling.

*Raming:* de totale budgetimpact voor NSCLC wordt voor 2019 geschat op € 10,6 miljoen. Het aantal patiënten wordt geschat tussen de 156 en 234.

*Randvoorwaarden voor gepast gebruik:* door partijen wordt onderschreven dat behoefte bestaat aan biomarkers met een grotere voorspellende waarde voor een response op PD-(L)1-remming, om zo nog beter die patiënten te behandelen die naar verwachting de meeste baat zullen hebben van de middelen. Onderzoek hiernaar is gaande.

Dit hoofdstuk beschrijft eerst de pakketadviezen die het Zorginstituut over de drie PD-(L)1-remmers heeft uitgebracht. Ook beschrijven we de indicatie-uitbreidingen die sinds de ingang van het advies door de fabrikant zijn aangevraagd en vergoed worden uit het basispakket. Vervolgens wordt de huidige praktijksituatie geschetst voor onder meer kosten en patiënten-aantallen, behandelduur en behandelcentra van de PD-(L)1-remmers. Deze schets koppelen we aan de ervaringen van de verschillende partijen met de toepassing van gepast-gebruikafspraken. Hiervoor worden de kwantitatieve data gekoppeld aan de kwalitatieve data die in de interviews met partijen zijn opgehaald.

### Nivolumab

Het Zorginstituut bracht in 2015 het pakketadvies ‘Sluisgeneesmiddel nivolumab (Opdivo®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellig longkanker (NSCLC)’ uit.<sup>15</sup> Het advies luidde dat behandeling met nivolumab voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ en dus bewezen effectief is. De kosteneffectiviteit was echter ongunstig, vandaar dat het Zorginstituut prijsonderhandeling adviseerde. Na een periode van onderhandelingen wordt nivolumab sinds 1 maart 2016 vergoed uit het basispakket voor de behandeling van gevorderde NSCLC. Daarmee was dit het eerste sluismiddel dat uit de sluis stroomde.

Tijdens het beoordelingsproces is met alle veldpartijen een verkenning gedaan naar gepast-gebruikafspraken. De beroepsgroep zegde toe zich in te spannen voor optimaal gepaste inzet van nivolumab, waaronder centralisatie van behandelcentra en onderzoek. Daarnaast werd door partijen onderschreven dat voor nivolumab behoefte bestaat aan *biomarkers* met een grotere voorspellende waarde voor een respons op PD-(L)1-remming, om de patiënten die naar verwachting de meeste baat hebben bij de middelen beter te kunnen identificeren. Het Zorginstituut heeft geen andere aanvullende afspraken over gepast gebruik gemaakt en heeft besloten om de invulling van de gepaste inzet over te laten aan de beroepsgroep. In 2019 is een pakketadvies uitgebracht voor een combinatietherapie met nivolumab: het pakketadvies ‘Sluisgeneesmiddelen ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®) bij de eerstelijns-behandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen’.<sup>16</sup> Voor ipilimumab werd een prijsonderhandeling geadviseerd. In de tijd tussen de twee pakketadviezen vonden voor nivolumab meerdere indicatie-uitbreidingen plaats. Deze zijn visueel weergegeven in bijlage 3. Wel blijft het Zorginstituut in gesprek met partijen over gepaste inzet.

### Pembrolizumab

Voor pembrolizumab bracht het Zorginstituut in 2016 het pakketadvies ‘Sluisgeneesmiddel pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van NSCLC’ uit.<sup>17</sup> Net als bij nivolumab adviseerde het Zorginstituut ook hier het middel niet op te nemen, tenzij door prijsonderhandeling de kosteneffectiviteit verbeterd zou worden. Gedurende de sluisperiode heeft de fabrikant naast het indicatiegebied NSCLC ook behandeling van Hodgkin-lymfoom toegevoegd. Na prijsonderhandeling wordt het middel vanaf 1 juli 2017 vergoed voor de start- en vervolghandeling van longkanker (NSCLC), klassiek Hodgkin-lymfoom en alle andere (toekomstige) bewezen effectieve indicaties waarvoor pembrolizumab beschikbaar komt. Voor de behandeling van huidkanker (melanoom) werd het middel al eerder uit de basisverzekering vergoed. Een overzicht van alle indicatie-uitbreidingen sinds het pakketadvies staat in bijlage 3. De beroepsgroep heeft toegezegd om zich voor gepast gebruik van pembrolizumab in te zetten, op eenzelfde manier als voor nivolumab. Het Zorginstituut heeft net als bij nivolumab de invulling van de gepaste inzet van de geneesmiddelen overgelaten aan de beroepsgroep.

### Atezolizumab

Het pakketadvies ‘Sluisgeneesmiddel atezolizumab (Tecentriq®) bij gemetastaseerde NSCLC’ is in 2018 uitgebracht door het Zorginstituut.<sup>18</sup> Aangezien nivolumab en pembrolizumab na prijsonderhandelingen zijn toegelaten tot het basispakket, is het Zorginstituut van mening dat nieuwe, vergelijkbare geneesmiddelen een prijsdempend effect moeten hebben. Dat was op dat moment niet het geval bij atezo-

<sup>15</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2015/12/08/pakketadvies-nivolumab-opdivo>.

<sup>16</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/05/29/pakketadvies-sluisgeneesmiddelen-ipilimumab-yervoy-in-combinatie-met-nivolumab-opdivo>.

<sup>17</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/12/14/pakketadvies-pembrolizumab-keytruda>.

<sup>18</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-atezolizumab-tecentriq-bij-gemetastaseerde-niet-kleincellige-longkanker>.



lizumab. Daarom is er een prijsonderhandeling geadviseerd. De minister heeft onderhandeld en met ingang van 1 juni 2018 is atezolizumab toegevoegd aan het basispakket. In 2019 is een indicatie-uitbreiding toegepast voor NSCLC (zie bijlage 3). De inzet vanuit de beroepsgroep voor het gepast gebruik van atezolizumab is vergelijkbaar met die voor nivolumab en pembrolizumab.

### 3.2 Kosten- en volumeontwikkeling van PD-(L)1-remmers

In tabel 4 op pagina 18 worden de kostenontwikkeling en aantallen verzekerden voor nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab gepresenteerd in de periode 2017 tot en met 2019. De resultaten zijn uitgesplitst per indicatiegebied. Wat opvalt is dat bij de indicatie melanoom het aantal verzekerden van nivolumab toeneemt, terwijl het aantal verzekerden van pembrolizumab afneemt. Dit komt doordat de geadviseerde toediening van nivolumab in 2018 is gewijzigd van elke twee weken toediening naar elke vier weken toediening. Uit de interviews is gebleken dat voor de behandeling van melanoom behandelers en patiënten daarom voorkeur geven aan nivolumab, want pembrolizumab moet elke drie weken worden toegediend en daarmee is nivolumab minder intensief voor patiënten. In april 2019 is echter een aanpassing gedaan in de toediening van pembrolizumab voor monotherapie, namelijk naar elke zes weken toediening. De nieuwe verschuiving die hierdoor mogelijk ontstaat is op dit moment nog niet zichtbaar in de data. Daarnaast was de verwachting van het pakketadvies voor pembrolizumab dat door uitbreiding van pembrolizumab naar de eerstelijnsbehandeling van longkanker, nivolumab minder in de tweede lijn zou worden voorgeschreven. Dit is ook terug te zien in de declaratiegegevens (voor de uitsplitsing naar onderliggende indicatiecodes zie bijlage 3). Ten slotte zijn in tabel 4 op pagina 18 de diverse indicatieuitbreidingen zichtbaar, waardoor de middelen nu breder ingezet worden en er meer concurrentie is. Samen met de prijsonderhandelingen zou dit moeten leiden tot een lagere prijs per middel, maar door de vertrouwelijkheid van de onderhandelingen is niet inzichtelijk of dit daadwerkelijk het geval is.

### 3.3 Ontwikkeling van gepast gebruik PD-(L)1-remmers bij longkanker en melanoom

Zoals aangegeven in de inleiding wil het Zorginstituut inzicht geven in het gepast gebruik van de drie PD-(L)1-remmers. Door middel van interviews met de beroepsverenigingen, patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en fabrikanten (registratiehouders) is inzicht verkregen in de wijze waarop deze middelen gepast worden ingezet in de praktijk bij de indicatie longkanker en melanoom. In 2017 is een indicatiebrede melanoomevaluatie gestart door het Zorginstituut om inzicht te krijgen in de effectiviteit en kosten-effectiviteit van de behandeling van melanoom in de breedte. De aanpak hiervan wordt in onderstaand tekstkader nader toegelicht. In deze monitor worden een aantal uitkomsten van deze evaluatie benoemd.

#### Indicatiebrede beoordeling melanoom door het Zorginstituut

Vanaf 2012 is het medicamenteuze behandelandschap van het uitgezaaid melanoom fors uitgebreid. De mogelijke behandelstrategieën zijn daardoor in korte tijd veelvuldig veranderd. Dit leidde ten tijde van de pakketbeoordelingen van deze middelen door het Zorginstituut tot onzekerheden in de uitkomsten van effectiviteit en kosteneffectiviteit. De nieuwe middelen stroomden in het pakket, maar zouden worden herbeoordeeld na aanvullend onderzoek, was het idee. Het Zorginstituut heeft in 2017 besloten om het indicatiegebied melanoom 'indicatiebreed' te evalueren. Het idee daarachter was dat de verschillende melanoomgeneesmiddelen integraal worden beschouwd in plaats van als losse herbeoordelingen, om inzicht te krijgen in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de medicamenteuze melanoombehandeling in de breedte. De aanpak en uitkomsten van deze evaluatie zijn uitgebreid besproken met veldpartijen.

Een dergelijke aanpak bestond nog niet eerder. Daarbij was op dat moment de uitgangssituatie dat:

1. Er sinds de instroom van deze middelen in 2013 geen goed zicht was op de langetermijneffectiviteit van deze behandelingen.
2. Het onduidelijk was of de behandelingen kosteneffectief zijn. We zagen de kosten stijgen van € 27 miljoen in 2013 tot bijna € 60 miljoen in 2016. Ook het aantal patiënten nam toe, en de kosten per patiënt.
3. Het behandelandschap nog niet was uitontwikkeld. De indicatiebrede evaluatie zou dan de mogelijkheid bieden om meermaals te toetsen op kwaliteit van zorg en betaalbaarheid. De inzet hiervan is niet geweest om dit te doen op individueel geneesmiddelniveau met duidelijke pakketuitspraken, maar om op geleide van de uitkomsten de mogelijke richtingen te beschouwen.

Tabel 4 | Gedeclareerde bedragen per middel per indicatiegebied 2017 tot en met 2019

Geneesmiddel	Indicatiegebied *	2017		2018		2019	
		Gedeclareerde bedrag	Aantal verzekerden	Gedeclareerde bedrag	Aantal verzekerden	Gedeclareerde bedrag	Aantal verzekerden
Atezolizumab	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam			1.139.414	82	5.105.225	214
Nivolumab	Maligniteiten - Aspecifiek					10.595	1
Nivolumab	Maligniteiten - hematologisch - Lymfoom/Multipel myeloom - Hodgkin lymfoom	277.276	10	211.000	10	335.831	10
Nivolumab	Maligniteiten - Huid - Melanoom	9.578.227	406	9.696.739	680	34.791.666	1.488
Nivolumab	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam	41.952.109	1.572	36.636.391	1.575	29.541.311	1.170
Nivolumab	Maligniteiten - Nier - Aspecifiek	10.815.799	374	12.282.329	464	16.476.059	710
Nivolumab	Maligniteiten - Plaveiselcel - Hoofdhals	13.013	1	345.506	27	1.875.155	95
Nivolumab	Maligniteiten - Urotheel	464.606	29	406.851	13	180.981	8
Nivolumab	Onbekend	1.827.888	159	96.760	15	132.045	7
Pembrolizumab	Maligniteiten - hematologisch - Lymfoom/ - Multipel myeloom - Hodgkin lymfoom	130.039	6	513.015	14	762.742	17
Pembrolizumab	Maligniteiten - Huid - Melanoom	31.948.527	699	25.464.443	629	15.913.319	422
Pembrolizumab	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam	9.597.142	418	58.659.061	1.609	128.536.492	3.404
Pembrolizumab	Maligniteiten - Plaveiselcel - Hoofdhals			34.235	2	129.527	2
Pembrolizumab	Maligniteiten - Urotheel	641.718	42	9.544.679	310	14.929.173	441
Pembrolizumab	Onbekend	99.738	8			59.643	3
		<b>107.346.082</b>		<b>155.030.424</b>		<b>248.779.764</b>	

\* Voor uitsplitsing naar declaraties per onderliggende indicatiecodes zie bijlage 4.

In de inleiding van deze monitor is het begrip gepast gebruik omschreven als de effectiviteit en doelmatigheid van medische interventies en de aansluiting hiervan bij de situatie en wensen van het individu. Gepast gebruik of gepaste inzet wordt door alle geïnterviewde partijen omschreven als *het juiste geneesmiddel op de juiste plek voor de juiste patiënt*. Aan de hand van de resultaten van de interviews zijn vier thema's voor gepast gebruik geformuleerd, die hieronder worden toegelicht.

### Thema 1: toepassing in expertisecentra en spreiding van zorg

#### Centralisatie melanoom

In 2012 heeft de minister van VWS, vanwege de hoge kosten van twee nieuwe, dure geneesmiddelen (ipilimumab en vemurafenib) voor de behandeling van huidkanker, twee voorwaarden gesteld om deze geneesmiddelen op te nemen in het verzekerde pakket. Eén van die voorwaarden was dat de behandeling van patiënten met gevorderd melanoom moest worden gecentraliseerd in expertisecentra. De NZa heeft in 2012 op aanbeveling van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) veertien

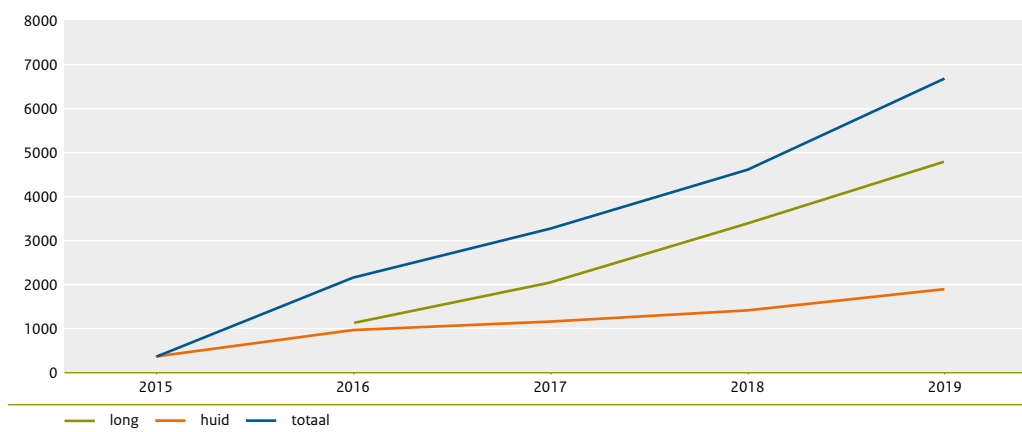
melanoomcentra aangewezen, rekening houdend met expertise en landelijke spreiding. De beroepsgroep geeft aan dat deze ontwikkeling ervoor gezorgd heeft dat er bij de introductie van nivolumab in 2015 al een brede samenwerking bestond in de melanoomzorg. De centralisatie van melanoomcentra is dus een goede ontwikkeling geweest voor de netwerksamenwerking.

### Centralisatie longkanker

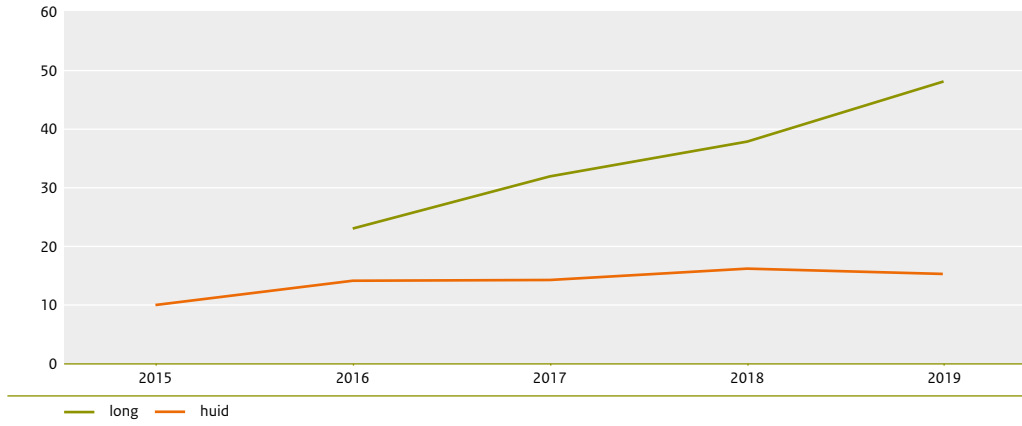
In het pakketadvies van nivolumab voor de indicatie longkanker is omschreven dat centralisatie van zorg één van de instrumenten is om gepaste inzet van nivolumab bij longkanker te stimuleren. De sectie Oncologie van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft naar aanleiding van het pakketadvies een beleid opgesteld, waarbij op basis van kwaliteitscriteria ziekenhuizen in aanmerking komen om patiënten te behandelen met immunotherapie. In eerste instantie heeft een onafhankelijke kwaliteitscommissie op basis van deze criteria in mei 2016 negen behandelcentra aangewezen die immunotherapie mochten voorschrijven. In de periode daarna is de onafhankelijke kwaliteitscommissie opgeheven en heeft de beroepsgroep zich beperkt tot het vaststellen van de kwaliteitscriteria. De kwaliteitseisen waaraan ziekenhuizen moeten voldoen om immunotherapie voor te schrijven zijn door de jaren heen veranderd. Daarnaast hebben ziekenhuizen eraan gewerkt om aan de kwaliteitseisen te voldoen. Dit heeft als resultaat dat bijna alle ziekenhuizen in Nederland inmiddels longkankerpatiënten mogen behandelen met immunotherapie. Alle veldpartijen zijn positief over deze geleidelijke ontwikkeling van de uitbreiding van ziekenhuizen. Zo geeft de beroepsgroep aan dat door de verschillende indicatie-uitbreidingen en de introductie van pembrolizumab en atezolizumab de uitvoering voor de oorspronkelijke negen ziekenhuizen te veel werk zou zijn geweest, en benoemen de fabrikanten dat door de geleidelijke ontwikkeling “expertcentra binnen Nederland andere ziekenhuizen laten kennismaken met immunotherapie”.

De geleidelijke toename van behandelcentra is ook zichtbaar in onderstaande figuren 3 en 4. Hierin zijn het aantal patiënten voor de behandeling van huid- en longkanker met de PD-(L)1-remmers weergegeven en het aantal behandelcentra over de periode 2015 tot en met 2019. In de figuren is een geleidelijke toename te zien van het aantal patiënten die worden behandeld met PD-(L)1-remmers en logischerwijs ook een geleidelijke toename van het aantal behandelcentra.

**Figuur 3 | Aantal verzekerden voor de behandeling van huid- en longkanker met PD-(L)1-remmers**



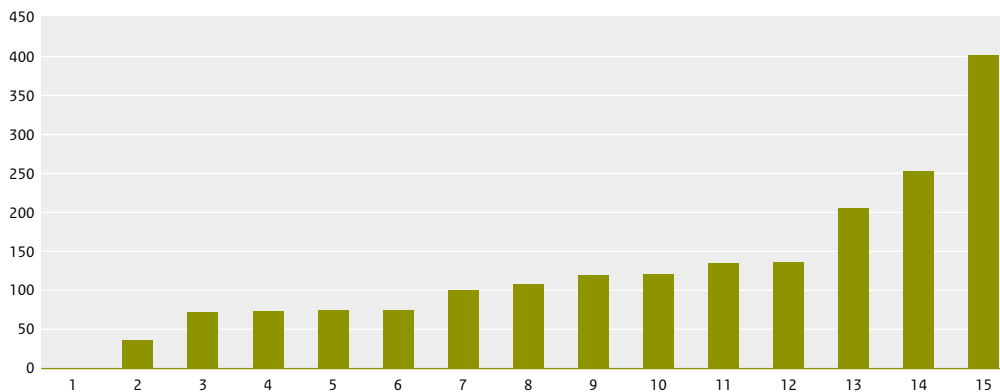
Figuur 4 | Aantal behandelcentra voor de behandeling van huid- en longkanker met PD-(L)1-remmers



#### Spreiding melanoom behandelingen

Figuur 5 geeft het aantal melanoompatiënten behandeld met immunotherapie per centra weer. Er is een grote spreiding zichtbaar in het aantal patiënten over de centra. Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat meer onderzoek door de beroepsgroep wordt gedaan naar de spreiding van zorg en wat de effecten hiervan zijn op de kwaliteit van zorg. Daarnaast is het aan de verzekeraars om kritisch te kijken naar de contractafspraken met de zorgaanbieders om zo ook ongewenste spreiding tegen te gaan.

Figuur 5 | Aantal melanoompatiënten behandeld met immunotherapie per centrum in 2019 (#centra=15; min #patiënten= 1; max #patiënten= 401)



#### Spreiding longkanker behandelingen

In figuur 6 is te zien dat er een aantal centra is dat relatief weinig longkankerpatiënten behandelt met immunotherapie (minder dan 50 patiënten). Tien van de elf centra die minder dan vijftig patiënten per jaar behandelen zijn echter nieuwe behandelcentra in 2019.<sup>19</sup> Dit betekent dat het centrum mogelijk nog maar een deel van het jaar de behandeling aanbiedt, wat ook het lage aantal patiënten kan verklaren. Daarnaast valt op dat de spreiding van het aantal patiënten over de centra groot is. In de SONCOS-normeringen (o.a. opgesteld door de NVALT) is opgenomen dat een zorginstelling moet voldoen aan een aantal voorwaarden om patiënten met longkanker te mogen behandelen met immunotherapie.<sup>20</sup> Eén van die voorwaarden is dat er ieder jaar minstens twintig nieuwe longkankerpatiënten behandeld worden met immunotherapie.<sup>21</sup> Het Zorginstituut beveelt de NVALT aan om op basis van de SONCOS-normeringen

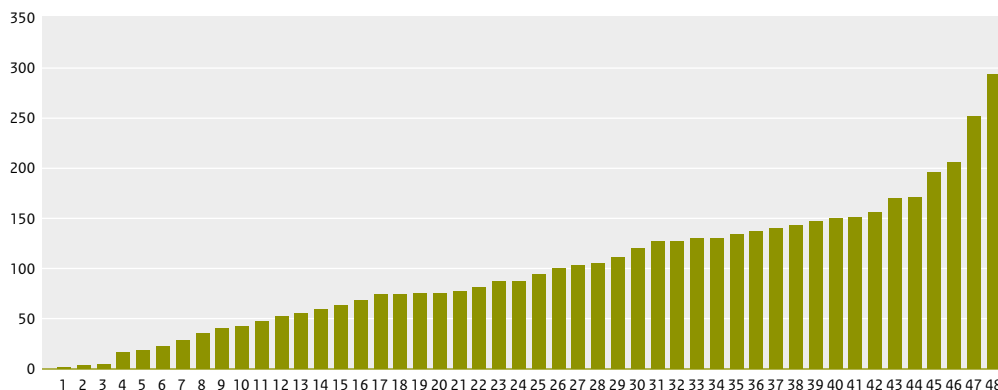
<sup>19</sup> Er is gekeken welke behandelcentra in 2019 nieuw zijn t.o.v. 2018. Er is niet verder teruggekeken, dus het zou kunnen dat een centrum voor 2018 wel behandelingen aanbood en dus ten onrechte als 'nieuw' wordt gelabeld in figuur 6.

<sup>20</sup> SONCOS: Stichting Oncologische Samenwerking. Platform voor interdisciplinair overleg en professionele samenwerking in de oncologische zorg tussen beroepsverenigingen.

<sup>21</sup> SONCOS-normeringsrapport-versie-9-2021.pdf.

te onderzoeken of de grote spreiding van patiënten over de centra wenselijk is. Daarnaast is het ook hier aan de zorgverzekeraars om kritisch te kijken naar de contractafspraken met de zorgaanbieders om zo ook ongewenste spreiding tegen te gaan.

Figuur 6 | Aantal longkanker patiënten behandeld met immunotherapie per centrum in 2019 (aantal #centra=48; min #patiënten= 1; max #patiënten=295)



## Thema 2: register

### Melanoom

Het melanoomregister (*Dutch Melanoma Treatment Registry, DMTR*) is in 2013 opgezet als een van de voorwaarden, door de minister gesteld, voor de vergoeding van de melanoomgeneesmiddelen (tezamen met centralisatie van zorg). Het doel van het DMTR is om met de beschikbare data de kwaliteit en betaalbaarheid van de melanoomzorg inzichtelijk te maken en te optimaliseren. Sinds de oprichting worden alle patiënten met huidkanker opgenomen in het DMTR, dus ook de patiënten die behandeld worden met pembrolizumab en nivolumab.

Publiekstoegankelijke informatie over de (kosten)effectiviteit van de geleverde zorg, richtlijnontwikkeling of concrete inzichten over de mogelijkheden om gepast gebruik te bevorderen op basis van de uitkomsten van het DMTR verdient aandacht. In de indicatiebrede evaluatie van melanoom, die is uitgevoerd door het Zorginstituut, is gebleken dat de publiekstoegankelijke opbrengst vanuit het DMTR tot nu toe beperkt is. Wel vindt onderzoek plaats naar gepast gebruik, waarvan de uitkomsten binnen de beroepsgroep worden gedeeld en waarover met regelmaat op symposia wordt gepresenteerd. Het DMTR biedt volgens de beroepsgroep inzicht op relevante uitkomstinformatie, zoals overleving, en de identificatie van relevante subgroepen van patiënten met prognostische factoren en een verschil in overleving.<sup>22</sup> Het Zorginstituut waardeert de inzet van partijen om te komen tot optimale kwaliteit en doelmatigheid van de inzet van beschikbare geneesmiddelen. Het Zorginstituut zal betrokken blijven bij het DMTR om het gebruik van de PD-(L)1-remmers bij melanoom vanuit maatschappelijk perspectief te monitoren en bespreken tijdens vervolgbijeenkomsten.

### Longkanker

Een van de voorwaarden voor gepast gebruik in de pakketadviezen van de PD-(L)1-remmers was het opzetten van een centraal landelijk register, met als doel het verzamelen van relevante uitkomstinformatie. Er zijn verschillende initiatieven gedaan op het gebied van klinisch auditing, zoals de Dutch Lung Cancer Audit for Lung Oncology (DLCA-L).<sup>23</sup>

Uit de interviews is echter gebleken dat een centraal landelijk longkankerregister via het NVALT Data Centrum niet van de grond is gekomen. Hiervoor zijn verschillende redenen gegeven door de partijen. Zo bleek het rondkrijgen van de financiering lastig, evenals de vraag wie zich eigenaar moet of wil voelen over de dataverzameling. Ook geven behandelaars aan dat het opzetten en bijhouden van een register veel werk is.

<sup>22</sup> <https://dica.nl/jaarrapportage-2019/dmtr>.

<sup>23</sup> R.K. Ismail, F.M.N.H. Schramel, M. van Dartel, D.L. Hilarius, A. de Boer, M.W.J.M. Wouters, H.J.M. Smit, *The Dutch Lung Cancer Audit: Nationwide quality of care evaluation of lung cancer patients*, *Lung Cancer* (2020), Pages 68-77.

De beroepsgroep heeft afgesproken om het nog op te zetten register te incorporeren bij het DICA (*Dutch Institute for Clinical Auditing*), met als voornaamste doel het ophalen van spiegelinformatie. De beroepsgroep geeft aan dat de data zoals deze worden verzameld door het DICA niet geschikt zijn om de (kosten) effectiviteit van deze middelen vast te stellen. Voor inzicht in de therapeutische waarde van immunotherapie bij longkanker moet meer en betere informatie geregistreerd worden. Een goed register is van maatschappelijk belang en ook in het belang van de beroepsgroep, omdat het inzichten geeft in effectiviteit en er met de gegevens uit het register onderzoek gedaan kan worden naar de doelmatige inzet van geneesmiddelen. Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat de uitbreiding van het register alsnog wordt opgezet om onderzoek naar gepast gebruik te bevorderen. Het Zorginstituut ziet hierin een rol weggelegd voor de beroepsgroep. Doordat er geen centraal landelijk register is voor longkanker, kan het Zorginstituut niet evalueren of deze geneesmiddelen gepast worden ingezet en wat de effecten zijn van deze dure middelen.

### Thema 3: start-/stopcriteria en behandelduur

Bij de behandeling van kanker is het starten met een PD-(L)1-remmer gerelateerd aan de indicatiestelling zoals vermeld in de samenvatting van productkenmerken (SmPC). Afhankelijk van het type geneesmiddel, wordt bij immunotherapie de PD-(L)1-expressie (biomarker) gebruikt om de juiste indicatiestelling van de therapie vast te stellen. De beroepsgroep van zowel melanoom als longkanker geeft aan dat de inzet van immunotherapie door de jaren is aangepast aan nieuwe wetenschappelijke inzichten, bijvoorbeeld duur van de behandeling, dosering en frequentie van toediening.

Het stoppen van een behandeling voor een oncologische aandoening is opgenomen in de SmPC van het geneesmiddel en is meestal gerelateerd aan de tumorrespons. Dit betekent dat de behandeling wordt gestaakt als de tumor niet reageert op de behandeling, of als er progressievrije overleving optreedt. Ook kan het zijn dat de toxiciteit van de behandeling te groot is en er onaanvaardbare bijwerkingen optreden. De patiëntenvereniging geeft aan dat het starten en stoppen van de behandeling doorgaans in overleg met de patiënt gebeurt. Hierbij is het van belang om vooraf uit te leggen wat de mogelijke redenen zijn om met de behandeling te stoppen, zodat hier begrip voor is bij patiënten en hun naasten.

De fabrikant van pembrolizumab geeft aan dat in de SmPC van dit geneesmiddel is opgenomen dat de adjuvante behandeling van melanoom maximaal één jaar bedraagt of maximaal 24 maanden zonder progressie van ziekte.<sup>24</sup> In de SmPC van nivolumab staat beschreven dat wordt aanbevolen om de behandeling te blijven voortzetten tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.<sup>25</sup> Voor atezolizumab is geen maximale behandelduur opgenomen in de SmPC.<sup>26</sup> Uit de interviews blijkt dat de beroepsgroep bezig is met een doelmatigheidsstudie naar het eerder staken van behandeling met nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom die goed op de medicatie reageren. Als deze studie aantoont dat een deel van de patiënten niet 24 maanden doorbehandeld hoeft te worden, zal dit een grote impact hebben op zowel individuele patiënten (niet onnodig behandelen en minder bijwerkingen) als op collectieve uitgaven.<sup>27</sup> Voor een andere PD-(L)1-remmer avelumab (Bavencio®) heeft de beroepsgroep aangegeven een doelmatigheidsstudie uit te gaan voeren om te bezien of dezelfde behandelresultaten kunnen worden behaald met een kortere behandelduur en of het mogelijk is te voorspellen welke patiënten op het middel zullen reageren.<sup>28</sup> Het Zorginstituut moedigt dergelijke initiatieven aan en zal de ontwikkelingen actief volgen.

De behandelduur in de klinische praktijk is vaak korter dan de aanbevolen behandelduur. De belangrijkste reden hiervoor is dat het middel niet bij alle patiënten aanslaat. Er bestaat grote noodzaak om te achterhalen welke patiënten wel en welke niet zullen reageren op behandeling met PD-(L)1-remmers. Zo ontvingen onderzoekers in 2017 1,5 miljoen euro van ZonMw, KWF Kankerbestrijding en Zilveren Kruis voor een studie naar therapie op maat, de zogeheten TANGO-studie.<sup>29</sup> In het eerste deel van de studie lag

24 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_nl.pdf)

25 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_nl.pdf)

26 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentria-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentria-epar-product-information_en.pdf)

27 Meer info: SAFE STOP - UMC Utrecht.

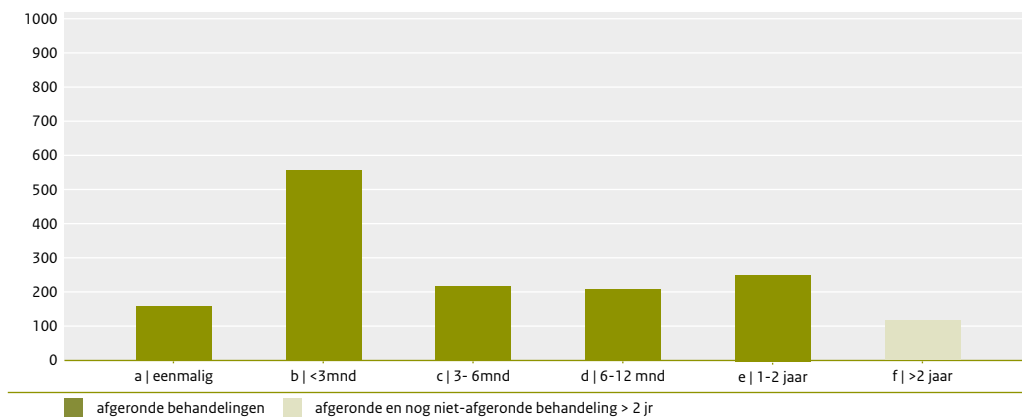
28 Nieuwe DUOS studie bij uitgezaaid urotheelkanker blaas en hogere urinewegen: AVE-SHORT - Stichting DUOS

29 <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/personalised-medicine/technology-assessment-of-next-generation-sequencing-in-personalized-oncology-tango/>.

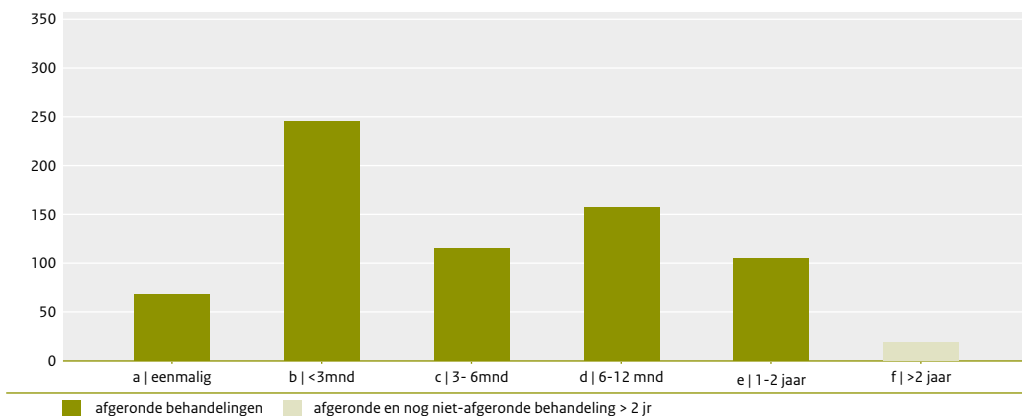
de focus op uitgezaaide niet-kleincellige longkanker. In het tweede deel, waarvoor in 2019 extra subsidie is toegekend, wordt gekeken naar de toegevoegde waarde van whole genome sequencing (WGS) bij gevorderd melanoom. Ondanks deze onderzoeken is er nog geen gevalideerde biomarker gevonden. Het blijft dus nog lastig te voorspellen wie wel en wie niet reageert op de behandeling met immunotherapie. Onderstaande figuren 7 en 8 laten zien wat dit in de praktijk betekent. De meeste patiënten gebruiken de PD-(L)1-remmers slechts één tot enkele maanden. Bij gebrek aan effectiviteit wordt de behandeling immers gestopt.

Zolang niet vooraf voorspeld kan worden wie wel en wie niet reageert op deze behandeling, zullen ook patiënten behandeld (moeten) worden die hier geen baat bij hebben. Dit knelpunt wordt ook benoemd in het advies *Moleculaire Diagnostiek: plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie*. Inzichten in kosten en uitkomsten van moleculaire diagnostiek (patiëntstratificatie, onder- of overbehandeling) in relatie tot de inzet van dure geneesmiddelen ontbreken.<sup>30</sup> Het is belangrijk dat deze inzichten er komen voor gelijke toegankelijkheid voor patiënten, en de betaalbaarheid en kwaliteit van zorg. Het Zorginstituut adviseert in het genoemde advies om in (internationale) samenwerking met relevante beroepsgroepen tot een eenduidige wijze van waardebeoordeling (effectiviteit) en plaatsbepaling (relatieve effectiviteit ten opzichte van het standaard testarsenaal) van predictieve testen te komen, en dat de organisatie van zorg zodanig moet zijn ingericht dat de juiste patiënt op het juiste moment de juiste diagnostiek en (vervolg)behandeling krijgt. Het Zorginstituut beveelt daarom ook de beroepsgroepen van longkanker en melanoom aan om met relevante partijen nationaal en internationaal af te stemmen en hierover afspraken te maken.

**Figuur 7 | Behandelduur van longkankerpatiënten met immunotherapie die in 2017 zijn gestart en waarbij de behandeling is afgerond**

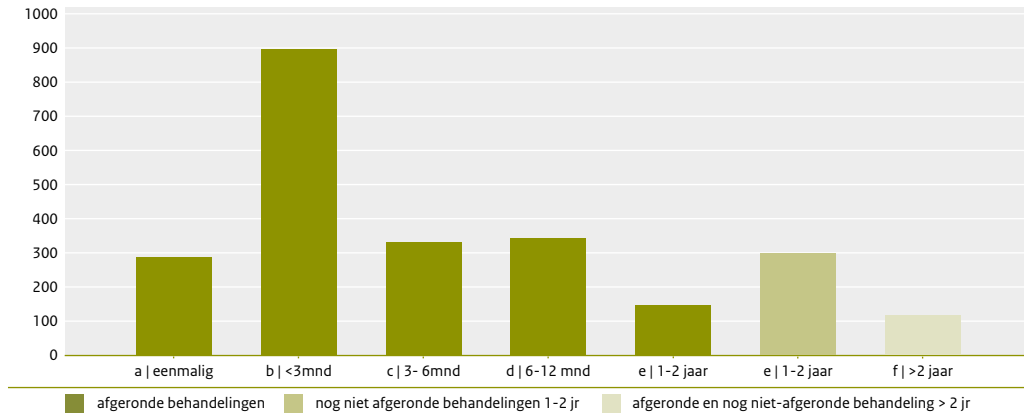


**Figuur 8 | Behandelduur van melanoompatiënten met immunotherapie die in 2017 zijn gestart en waarbij de behandeling is afgerond**

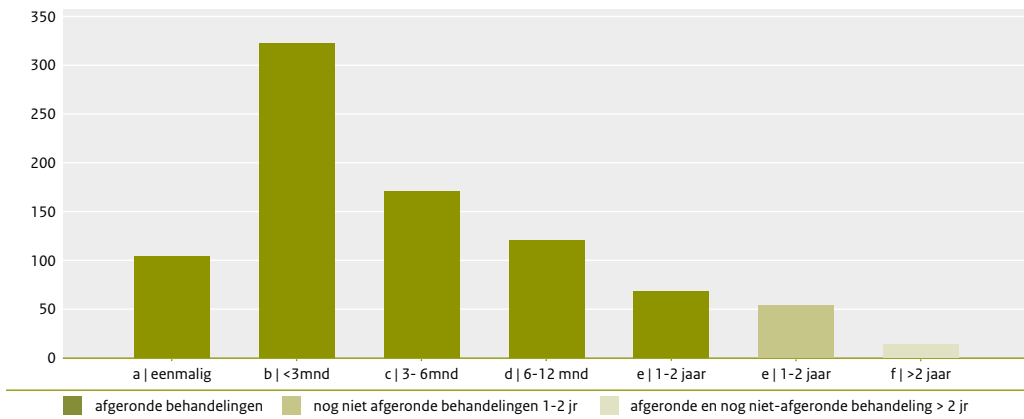


30 Zorginstituut Nederland, *Advies Moleculaire Diagnostiek: plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie*, April 2021.

**Figuur 9 | Behandelduur van longkankerpatiënten met immunotherapie die in 2018 zijn gestart en waarbij de behandeling is afgerond**



**Figuur 10 | Behandelduur van melanoompatiënten met immunotherapie die in 2018 zijn gestart en waarbij de behandeling is afgerond**



**Thema 4: dosering**

Nivolumab en pembrolizumab werden op het moment dat ze voor het eerst op de markt kwamen gedoseerd op lichaamsgewicht. Dit doseeradvies is inmiddels gewijzigd. In de SmPC van deze de middelen is voor het merendeel van de indicaties nu opgenomen dat per patiënt ongeacht lichaamsgewicht een vaste dosering wordt toegepast, ook wel *flat dosing* of *fixed dosing* genoemd. De flacons zijn hierop aangepast. Voor atezolizumab geldt al vanaf marktintroductie een vaste dosering. In de praktijk blijkt dat met de vaste dosering regelmatig meer geneesmiddel aan een patiënt gegeven wordt dan nodig is. Daarom wordt in de praktijk soms weer op lichaamsgewicht gedoseerd om kosten te besparen.<sup>31</sup> Het NVMO-bestuur stelde in overleg met apothekers en zorgverzekeraars in juli 2021 doseeradviezen voor nivolumab en pembrolizumab op. De adviezen bestaan uit een combinatie van doseren op lichaamsgewicht en met een vaste dosering en er wordt gebruik gemaakt van dose-capping (het afronden van een individuele dosering op basis van de inhoud van een flacon) en dose-banding (het vaststellen van een dosering voor een bepaalde bandbreedte binnen het patiëntcohort). De adviezen en gerelateerde literatuur is beschikbaar gemaakt en kan besproken worden in het lokale ziekenhuis. Met de adviezen kunnen jaarlijks tientallen miljoenen euro's bespaard worden.

Veldpartijen zijn ook bezig met diverse onderzoeken om uit te vinden of PD-(L)1-remmers net zo effectief zijn in een lagere dosering. Zo geeft de NVALT aan dat er momenteel een studie loopt in samenwerking

<sup>31</sup> Steeds effectiever gebruik van oncolytica door 'onderbouwen, bijschalen, overtuigen' — PW | Pharmaceutisch Weekblad.



met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) om pembrolizumab in een lagere dosering voor te schrijven (150 mg i.p.v. 200 mg, 25 procent minder). Het Zorginstituut moedigt de initiatieven aan van de oncologen en apothekers om inzichten te vergroten en consensus te bereiken over doelmatige doseringsschema's voor de behandeling met PD-(L)1-remmers en de landelijke implementatie hiervan. Het Zorginstituut ondersteunt ook met belangstelling het Programma Gepast Gebruik Dure Geneesmiddelen (zie voor meer informatie paragraaf 4.2).

### 3.4 Conclusie PD-(L)1-remmers

Sinds de drie PD-(L)1-remmers uit de sluis zijn gestroomd hebben er diverse indicatie-uitbreidingen plaatsgevonden, waardoor de middelen nu breder ingezet worden en er meer concurrentie is. Samen met de prijsonderhandelingen zou dit moeten leiden tot een lagere prijs per middel, maar door de vertrouwelijkheid van de onderhandelingen is niet inzichtelijk of dit het geval is. Desondanks blijven de uitgaven stijgen door indicatie-uitbreidingen en de stijging in patiëntenaantallen en daarom is het belangrijk dat de middelen op een gepaste wijze worden gebruikt. Deze monitor geeft geen inzichten in de (kosten) effectiviteit van de geneesmiddelen. Wel kunnen we concluderen dat de gepast-gebruikafspraken van de PD-(L)1-remmers gedeeltelijk zijn toegepast in de praktijk.

#### *Toepassing in expertisecentra en spreiding van zorg*

Uit interviews met de beroepsgroep blijkt dat de centralisatie van melanoomcentra een goede ontwikkeling is geweest voor de netwerksamenwerking in melanoomzorg. Daarnaast zijn alle veldpartijen positief over de geleidelijke toename van behandelcentra die immunotherapie mogen voorschrijven voor longkanker. Uit analyse van declaratiedata blijkt dat het aantal patiënten per centra grote spreiding kent voor zowel melanoom als longkanker. Voor beide beroepsgroepen adviseert het Zorginstituut onderzoek te doen naar de wenselijkheid en de effecten op de kwaliteit van zorg. Daarnaast is het aan de verzekeraars om kritisch te kijken naar de contractafspraken met de zorgaanbieders om zo ook ongewenste spreiding tegen te gaan.

#### *Register*

In 2013 is het melanoomregister (DMTR) opgezet. In de indicatiebrede evaluatie van melanoom is gebleken dat de publiekstoegankelijke opbrengst vanuit het DMTR beperkt is. Het Zorginstituut zal vervolgbijeenkomsten plannen waarin de DMTR-rapportages besproken zullen worden. Het opzetten van een centraal landelijk longkankerregister dat inzicht biedt op relevante uitkomstinformatie is voornamelijk door verschillende redenen niet tot stand gekomen. Het Zorginstituut ziet graag dat het register alsnog wordt opgezet, zodat de (kosten)effectiviteit van geneesmiddelen toegepast bij longkanker in de praktijk gevolgd kan worden en onderzoek naar gepast gebruik gefaciliteerd wordt.

#### *Start-en-stopcriteria en behandelduur*

De start-en-stopcriteria voor behandeling met PD-(L)1-remmers zijn volgens veldpartijen duidelijk en worden door de jaren heen aangepast aan nieuwe inzichten. Helaas werken de PD-(L)1-remmers niet bij alle patiënten en kan (nog) niet worden voorspeld wie er wel en geen baat hebben bij de behandeling. Het gaat hierbij om grote aantallen patiënten die behandeld worden zonder dat zij hier baat bij hebben, en om grote uitgaven vanuit de collectieve middelen. Het Zorginstituut beveelt de beroepsgroepen van longkanker en melanoom daarom aan om hier nader onderzoek naar te (blijven) doen. Ook is het van belang - mede naar aanleiding van het advies *Moleculaire Diagnostiek* - met relevante partijen in gesprek te gaan over moleculaire diagnostiek.

#### *Dosering*

De PD-(L)1-remmers kunnen op lichaamsgewicht of in een vaste dosering worden gedoseerd. Het gewijzigde doseeradvies van de fabrikant (van doseren op lichaamsgewicht naar flat dosing) voor nivolumab en pembrolizumab bij een aantal indicaties blijkt in de praktijk te leiden tot een hogere dosis en is daarom nu onderwerp van onderzoek door veldpartijen. De NVMO heeft doseeradviezen voor nivolumab en pembrolizumab opgesteld om het doelmatig doseren te bevorderen. Het Zorginstituut ondersteunt dit en vindt het belangrijk dat in de beroepsgroep eenduidigheid bestaat over doelmatige dosering van geneesmiddelen en moedigt andere initiatieven aan om verspilling te voorkomen, wat leidt tot lagere kosten bij minimaal dezelfde klinische uitkomsten.

## 4 Relevante ontwikkelingen op gebied van gepast gebruik

Het belang van gepast gebruik van dure geneesmiddelen wordt door alle partijen onderschreven. In dit hoofdstuk beschrijven we relevante ontwikkelingen in het veld waarbij het Zorginstituut is betrokken en die als doel hebben gepast gebruik te bevorderen. Het gaat om de programma's Regie op Registers Dure Geneesmiddelen (ROR DGM) en Gepast Gebruik Dure Geneesmiddelen (GGDM).

### 4.1 Regie op Registers Dure Geneesmiddelen (ROR DGM)

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft het Zorginstituut in 2019 de opdracht gegeven te komen tot meer regie op de registraties voor de evaluatie van dure geneesmiddelen. Deze regiefunctie zal moeten leiden tot meer eenduidigheid in het Nederlandse patiëntenregistratielandschap. Binnen het project ROR DGM wordt gekeken naar meerdere thema's, zoals:

- welke gegevens verzameld moeten worden;
- hoe deze gegevens verzameld (studiedesign) en geanalyseerd (analysemethoden) worden;
- hoe de data zoveel mogelijk gestandaardiseerd en geautomatiseerd vastgelegd kunnen worden;
- hoe onafhankelijke *governance* en structurele financiering voor die patiëntenregistraties georganiseerd kunnen worden.

In het eerste anderhalf jaar van verkenning (2019-2020) is een aantal producten ontwikkeld, zoals een proces om een standaard-dataset vast te stellen en een conceptkader voor analysemethoden om gegevens uit deze registraties te kunnen onderzoeken en analyseren. Verder zal in 2021 een advies aan VWS worden uitgebracht over de landelijke *governance* en financiering van registraties waarin de gegevens worden bijgehouden voor pakketbeheer en gepast gebruik van (dure) geneesmiddelen. Vanaf eind 2020/begin 2021 zijn vier casestudies gestart voor de periode van twee jaar om deze producten in de praktijk te testen en verder te ontwikkelen, en om het gebruik van patiëntenregistraties voor pakketbeheer in meer detail vorm te geven. Er zijn twee oncologische casestudies. De eerst gestarte casestudie betreft medicatie bij darmkanker. Het Zorginstituut gaat samen met de *Dutch Colorectal Cancer Group* (DCCG) de Prospectieve Landelijke Colorectaal Carcinoom Cohort (PLCRC) verder ontwikkelen, om zo gegevens te kunnen verzamelen die geschikt moeten zijn voor pakketbeheer en gepast gebruik van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van darmkanker. In de tweede oncologische casestudie zal het Zorginstituut in samenwerking met het ErasmusMC en de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) bestaande registraties voor patiënten met multipel myeloom (MM) verbreden, om deze bruikbaar te maken voor pakketbeheer en gepast gebruik van een aantal nieuwe combinatiebehandelingen voor MM. De derde casestudie gaat over medicatie bij hemofilie. In deze studie willen het Zorginstituut en de Stichting HemoNed het Nederlandse Hemofilie Register verder uitbouwen om zo gebruik van nieuwe behandelingen – zoals emicizumab – beter te kunnen volgen. De vierde casestudie gaat over een registratie van medicatie bij een uiterst zeldzame stofwisselingsziekte: metachromatische leukodystrofie (MLD). Hiervoor komt binnenkort een nieuwe, uiterst kostbare, gentherapie beschikbaar: Libmeldy. Om de behandeling van deze ziekte en het gebruik van deze gentherapie te kunnen volgen zal binnen deze casestudie in samenwerking met het AmsterdamUMC ook de nadruk liggen op de gegevensverzameling binnen Europa om zo voldoende resultaten voor de gewenste analyses te verzamelen.

Een belangrijk onderdeel van dit project is de intensieve samenwerking met de partijen in het veld. Zo werkt het project met een expertisegroep, bestaande uit diverse experts die op persoonlijke titel zitting hebben, en die fungeert als klankbord en adviescommissie. Daarnaast wordt vanuit het project regelmatig een terugkoppeling gegeven in het Landelijk Overleg Dure Geneesmiddelen om alle partijen van het Hoofdlijnenakkoord op de hoogte te houden van de vorderingen in het project. Ook zijn er individuele gesprekken en werksessies waarin veldpartijen, koepels en registraties met elkaar en met het Zorginstituut in gesprek zijn over de in het project ontwikkelde concepten, visies en scenario's.

## 4.2 Programma Gepast Gebruik Dure Geneesmiddelen (GGDM)

Het programma Gepast Gebruik Dure Geneesmiddelen (GGDM) komt voort uit het pakket aan maatregelen (IPAM) die partijen bij het Hoofdlijnenakkoord medisch-specialistische zorg 2019-2022 hebben afgesproken om de betaalbaarheid en toegankelijkheid van dure geneesmiddelen te vergroten. Er lopen veel initiatieven in de klinische praktijk om gepast gebruik van geneesmiddelen te stimuleren. De kennis die hierbij wordt opgegaan wordt echter niet systematisch in andere ziekenhuizen gebruikt. Ook is onduidelijk of voor alle geneesmiddelen met een hoog kostenbeslag dergelijke initiatieven worden ontplooid en of er daarnaast andere kennishiaten zijn.

Daarom is GGDM, dat in maart 2021 van start is gegaan, opgezet door de Federatie Medisch Specialisten (FMS), de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Patiëntenfederatie Nederland en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). Het Zorginstituut is betrokken als adviseur in de klankbordgroep. Het doel van dit programma is het sneller verspreiden van beschikbare kennis over en ervaring met interventies voor gepast gebruik van geneesmiddelen. Om dit te bewerkstelligen worden binnen het programma drie deelprogramma's uitgevoerd: de inventarisatiefase, de implementatiefase en het opstellen van een onderzoeksagenda.

Het eerste deelprogramma begint met een inventarisatiefase en een verdiepingsfase. Adviesbureau SiRM gaat in samenwerking met Radboudumc het inventariserend onderzoek uitvoeren. Dit moet een overzicht opleveren van mogelijke interventies om gepast gebruik bij dure geneesmiddelen te bevorderen - een zogenaamde longlist - en een eerste beeld van waar kennishiaten zich manifesteren. Dit wordt gedaan door middel van interviews en vragenlijsten, literatuuronderzoek en het organiseren van bijeenkomsten met een klankbordgroep. Ook door het Zorginstituut gesubsidieerde onderzoeken worden hierbij meegenomen. In de verdiepingsfase van dit inventariserend onderzoek zijn SiRM en Radboudumc gevraagd om samen met betrokken partijen te komen tot een (gestandaardiseerd) overzicht van interventies en een shortlist van veelbelovende interventies op basis van triage. De shortlist wordt onderbouwd door data uit de interviews en een bijeenkomst met de klankbordgroep. De veelbelovende interventies zijn in twee categorieën ingedeeld: (1) veelbelovende interventies die voldoende bewezen zijn om breed te worden geïmplementeerd en (2) veelbelovende interventies waarvan het bewijs nog onvoldoende is en/of waarvan implementatie-aspecten eerst in een proeftuin moeten worden onderzocht.

Het tweede deelprogramma (implementatiefase) bouwt voort op het eerste deelprogramma en heeft als doel om bewezen effectieve interventies mee te nemen in de update van de implementatieagenda van het programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG), die in oktober 2021 gereed is. Met effectieve interventies wordt zowel bewezen effectieve, als bewezen niet-effectieve zorg bedoeld. Zorg waarvoor nog onvoldoende bewijs is of die wel of niet effectief is, komt niet op de implementatieagenda. Het gaat primair om interventies (denk aan dosering, start-en-stopcriteria, biomarkers) die bewezen een afname in het gebruik van dure geneesmiddelen bewerkstelligen. De looptijd van dit onderzoek is van maart tot en met oktober 2021.

Het Zorginstituut heeft plaatsgenomen in de klankbordgroep die adviseert bij de start van het project en aan het einde van de eerste fase en de tweede - dus laatste - fase. Ook zal het Zorginstituut deelnemen aan een interview vanwege zijn rol als financier, en worden door het Zorginstituut gesubsidieerde onderzoeken gebruikt voor het literatuuronderzoek van SiRM.

## 5 Conclusies

Het doel van deze monitor is het inzichtelijk maken van de kosten- en volumeontwikkeling van de sluisgeneesmiddelen en de ontwikkelingen met betrekking tot het gepast gebruik van de PD-(L)1-remmers nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab in de praktijk.

### **Uitgaven aan intramurale geneesmiddelen stijgen, PD-(L)1-remmers worden breder ingezet**

De uitgaven aan intramurale geneesmiddelen zijn in de periode 2017 tot en met 2019 gestegen van € 2 miljard naar € 2,5 miljard. Iets meer dan de helft van dit bedrag betreft declaraties van oncologische middelen. Dit komt mede door de grote patiëntengroep met een maligniteit. Een groeiend aandeel van de totale uitgaven (38,3 procent in 2019) betreft intramurale geneesmiddelen die het Zorginstituut heeft beoordeeld. In totaal is in 2019 voor ongeveer € 528 miljoen gedeclareerd aan kosten voor het gebruik van sluisgeneesmiddelen. Bijna de helft van deze kosten wordt bepaald door de PD-(L)1-remmers (voornamelijk pembrolizumab en nivolumab). Voor deze middelen zijn diverse indicatie-uitbreidingen geweest. Of de komst van meerdere PD-(L)1-remmers heeft geleid tot meer concurrentie en daarmee (samen met de prijsonderhandelingen) een lagere prijs, is vanwege de vertrouwelijkheid van prijs-onderhandelingen niet inzichtelijk.

### **Gepast-gebruik afspraken van de PD-(L)1-remmers zijn gedeeltelijk opgevolgd**

Bij de totstandkoming van de pakketadviezen heeft de beroepsgroep toegezegd zich in te spannen voor gepast-gebruik afspraken met betrekking tot de PD-(L)1-remmers. Het Zorginstituut heeft de verdere invulling van de gepaste inzet van de geneesmiddelen overgelaten aan de beroepsgroep.

*Afspraak 1: de beroepsgroep spant zich in voor kwaliteitsbevorderende maatregelen, waaronder centralisatie van de behandeling in expertisecentra en onderzoek naar de inzet van de geneesmiddelen. Deze afspraak is gedeeltelijk opgevolgd in de praktijk.*

De start in een beperkt aantal behandelcentra en daarna de geleidelijke toename van behandelcentra die immunotherapie mogen voorschrijven is positief. Maar uit de resultaten blijkt ook dat de spreiding van het aantal patiënten over de centra groot is voor zowel melanoom als longkanker. Voor beide indicaties adviseert het Zorginstituut aan de beroepsgroep om onderzoek te doen naar de wenselijkheid en de effecten op de kwaliteit van zorg. Daarnaast is het de rol van de verzekeraars om kritisch te kijken naar de contractafspraken met de zorgaanbieders om zo ook ongewenste spreiding tegen te gaan.

Voor longkanker is geen inzicht in relevante uitkomstinformatie in Nederland, omdat er geen centraal landelijk longkankerregister is. Het Zorginstituut vindt het belangrijk dat het register alsnog wordt opgezet om onderzoek te kunnen doen naar de (kosten)effectiviteit van de medicatie en het gepast gebruik ervan te bevorderen. Maar ook voor de beroepsgroep zelf is een register van belang, om te kunnen evalueren en te leren. Een knelpunt blijft wel dat structurele financiering hiervoor ontbreekt. Voor de behandeling van melanoom geldt dat hiervoor wel een goed register is opgezet. Het Zorginstituut wil meer inzicht in de opbrengsten van de DMTR. Hiervoor worden vervolgbijeenkomsten gepland waarin de DMTR-rapportages besproken zullen worden.

*Afspraak 2: de partijen onderschrijven dat behoefte bestaat aan biomarkers met een grotere voorspellende waarde voor een response op PD-(L)1-remming, om zo beter vooraf patiënten te kunnen selecteren die naar verwachting de meeste baat zullen hebben bij de middelen. Onderzoek hiernaar is gaande. Deze afspraak is opgevolgd in de praktijk.*

Er is momenteel nog geen gevalideerde biomarker gevonden, ondanks verschillende onderzoeken hiernaar. Het blijft dus nog steeds lastig te voorspellen wie wel en wie niet reageert op de behandeling met immunotherapie. Het Zorginstituut roept de beroepsgroepen van longkanker en melanoom op om met relevante partijen in gesprek te blijven over moleculaire diagnostiek. Daarnaast vindt het Zorginstituut

het belangrijk dat in de beroepsgroep eenduidigheid bestaat over doelmatige dosering van geneesmiddelen om verspilling te voorkomen. De NVMO heeft doseeradviezen voor nivolumab en pembrolizumab opgesteld om het doelmatig doseren te bevorderen. Dit kan resulteren in lagere kosten en is een aanmoediging voor andere initiatieven om kosten te besparen en verspilling tegen te gaan bij minimaal dezelfde klinische uitkomsten.

### **Het Zorginstituut vindt randvoorwaarden voor gepast gebruik belangrijk**

Iedereen in Nederland heeft recht op goede zorg vanuit het basispakket. Kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid staan centraal in het Nederlandse gezondheidszorgsysteem. Het Zorginstituut heeft als pakketbeheerder de verantwoordelijkheid om daaraan bij te dragen. Het Zorginstituut constateert op basis van deze monitor dat de gepast-gebruik afspraken niet volledig worden nagekomen. Diverse veldpartijen hebben een gedeelte van de gepast-gebruik afspraken opgevolgd in de praktijk, er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd en nieuwe initiatieven ontstaan om het gebruik van de PD-(L)1-remmers te optimaliseren.

Het Zorginstituut vindt randvoorwaarden voor gepast gebruik steeds belangrijker, wat onder andere blijkt uit het advies over Passende zorg. In het adviesrapport over Passende zorg, wordt het publieke belang (kwaliteit, betaalbaarheid, toegankelijkheid, en toekomstbestendigheid van het zorgstelsel) gekoppeld aan het individuele belang (zorg moet bijdragen aan de gezondheid en het functioneren van het individu). De vier principes van en drie randvoorwaarden voor passende zorg geven hier invulling aan. Daarnaast wordt beschreven dat congruentie nodig is om problemen op te lossen: alle partijen moeten hun rol en verantwoordelijkheden pakken en gelijkgericht werken. Het is aan de overheid om publieke kaders te stellen voor passende zorg en het is aan de zorgpartijen om binnen die publieke kaders daadwerkelijk passende zorg te leveren en te vergoeden.

Om die reden is het Zorginstituut bezig om actief de rol als pakketbeheerder te pakken en willen we naar aanleiding van deze monitor met partijen in gesprek hoe zij de eerder voorgenomen afspraken en de aanbevelingen uit deze monitor verder op gaan pakken. Er is al meer verbinding met het veld, door bijvoorbeeld de ronde tafels die het Zorginstituut organiseert. Tenslotte wil het Zorginstituut bijdragen aan een lerend systeem. De informatie uit deze monitor ondersteunt bij het leren en (door)ontwikkelen van onze processen en het verder uitwerken van onze rol als pakketbeheerder.

## Bijlage 1 Methodiek kwantitatieve gegevens

Voor de kwantitatieve gegevens in deze monitor hebben we gebruik gemaakt van declaratiegegevens die door Vektis zijn verstrekt. Gegevens over 2017 tot en met 2019 zijn gebaseerd op declaraties intramurale dure geneesmiddelen (declaratiejaren 2017 (bestand november 2019), 2018 en 2019 (bestanden december 2020)).

Daarnaast hebben we gebruik gemaakt van de declaratiegegevens prestaties medisch-specialistische zorg 2015 en 2016 (verkregen via Vektis) voor de ontwikkeling in het aantal behandelcentra en de behandelduur voor PD-(L)1-remmers nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab bij indicaties longkanker en huidkanker.

### **Declaraties intramurale dure geneesmiddelen (2017 tot en met 2019)**

Sinds 2017 wordt bij declaratie van intramurale dure geneesmiddelen met een indicatiecode aangegeven voor welke indicatie een middel is ingezet. Voor de indeling van declaraties in overkoepelende indicatiegroepen is de indeling van indicatiecodes in indicatiegroepen van Vektis/ZN gebruikt. In het eerste jaar van de nieuwe registratie voor add-on geneesmiddelen (2017) waren nog niet alle zorgaanbieders klaar voor de registratie van de indicatiecodes en mochten zij de indicatie nog registreren onder zogenaamde 'dummy-indicatiecodes' (99999996 en 99999997), waardoor voornamelijk in 2017 een deel van de declaraties niet aan een indicatiegebied kan worden toegekend. Declaraties voor één verzekerde binnen één kalenderjaar voor eenzelfde middel zijn (waar dit niet eenduidig was op basis van de binnen dat jaar aangeleverde declaratieregels en indicatiecodes) toegekend aan het meest waarschijnlijke indicatiegebied en de meest waarschijnlijke indicatiecode binnen dit indicatiegebied, om dubbeltelling van een unieke verzekerde over verschillende indicatiegebieden of indicatiecodes voor één middel te voorkomen.

De gerapporteerde bedragen ten laste van de zorgverzekeringswet betreffen de gedeclareerde bedragen. De uiteindelijk daadwerkelijk betaalde prijs vanuit de basisverzekering ligt lager voor middelen waarvoor het Buro Financiële Arrangementen Geneesmiddelen (BFAG) van VWS financiële afspraken heeft gemaakt met de fabrikanten. Jaarlijks ontvangen zorgverzekeraars het verschil tussen de gedeclareerde prijs en de afgesproken prijs. De afspraken uit de financiële arrangementen zijn niet openbaar, en de opbrengsten worden ook niet per middel gerapporteerd. Wel maakt VWS jaarlijks het totaalresultaat voor alle geneesmiddelen bekend waarvoor een financieel arrangement gold.

Een aantal sluisgeneesmiddelen is pas gedurende het jaar uit de sluis gekomen, waardoor de declaratiegegevens slechts een deel van het jaar betreffen.

### **Aantal behandelcentra long- en huidkanker 2015 tot en met 2019 en behandelduur met PD-(L)1-remmers**

Voor verzekerden waarvoor in 2015 tot en met 2019 declaraties voor nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab zijn gevonden, is per jaar bekeken voor welke indicatie het betreffende middel is ingezet.

Zoals eerder beschreven is voor de jaren 2017 tot en met 2019 per verzekerde en middel per jaar één indicatiegebied toegekend op basis van indicatiecode en indeling van deze indicatiecodes in indicatiegebieden. Voor 2015 en 2016 is per verzekerde en middel per jaar één indicatie afgeleid aan de hand van de diagnose van de aan de declaraties gekoppelde dbc's en de indeling van deze diagnoses in patiëntgroepen van de NZa.

Voor de jaren 2015 en 2016 zijn declaraties die op basis van de dbc-diagnose binnen de doelgroepen 'nieuwvormingen long en intrathoracaal' of 'nieuwvormingen huid' vallen meegenomen. Voor de jaren 2017 tot en met 2019 werden declaraties geselecteerd die op basis van de ingediende indicatiecodes vielen binnen indicatiegebieden 'Maligniteiten - Huid' of 'Maligniteiten - Long'.

Alleen die verzekerden zijn meegenomen, waarvoor op basis van bovenstaande over de hele periode van behandeling met een middel één indicatie (huidkanker of longkanker) werd gevonden. Voor een

zeer klein aantal verzekerden werden door de jaren heen verschillende indicaties afgeleid of werd geen indicatie afgeleid (minder dan 1 procent). Deze verzekerden zijn niet meer meegenomen in de analyse van het aantal behandelcentra en de behandelduur.

#### *Behandelcentra*

Per jaar is het aantal unieke agb-codes geteld dat declaraties heeft ingediend voor behandeling met de drie PD-(L)1-remmers voor longkanker of huidkanker. Per agb-code is het aantal unieke verzekerden geteld dat bij de betreffende instelling is behandeld per indicatie. Als een verzekerde in een jaar bij meerdere centra is behandeld, telt deze verzekerde bij alle centra mee.

#### *Behandelduur*

Voor de behandelduur zijn de patiënten geselecteerd die met behandeling zijn gestart in 2017 of 2018 (er zijn geen declaraties voor betreffend middel en verzekerde in 2015 of 2016 gevonden). Daarna zijn hieruit de groepen patiënten geselecteerd waarvoor:

1. de behandeling is afgesloten;
2. De behandeling op basis van de nu beschikbare declaraties nog niet is afgesloten en nog korter dan twee jaar loopt;
3. de groep behandelingen die langer dan twee jaar lopen en die wel of niet zijn afgesloten.

Een behandeling is als afgerond beschouwd als er geen declaraties zijn gevonden na 31 december 2019. Als een behandeling zes maanden of langer is onderbroken, wordt de behandeling na deze onderbreking (als deze in 2017 of 2018 valt) beschouwd als een nieuwe behandeling. De duur van de behandeling is bepaald op basis van datum van eerste en laatste declaratie. De behandelduur 'eenmalig' betreft patiënten waarvoor slechts één declaratiedatum is gevonden. Reden van einde van behandeling is in de analyse niet meegenomen.

## Bijlage 2 Interviews

Voor deze editie van de monitor zijn interviews gehouden met afgevaardigden van de volgende organisaties:

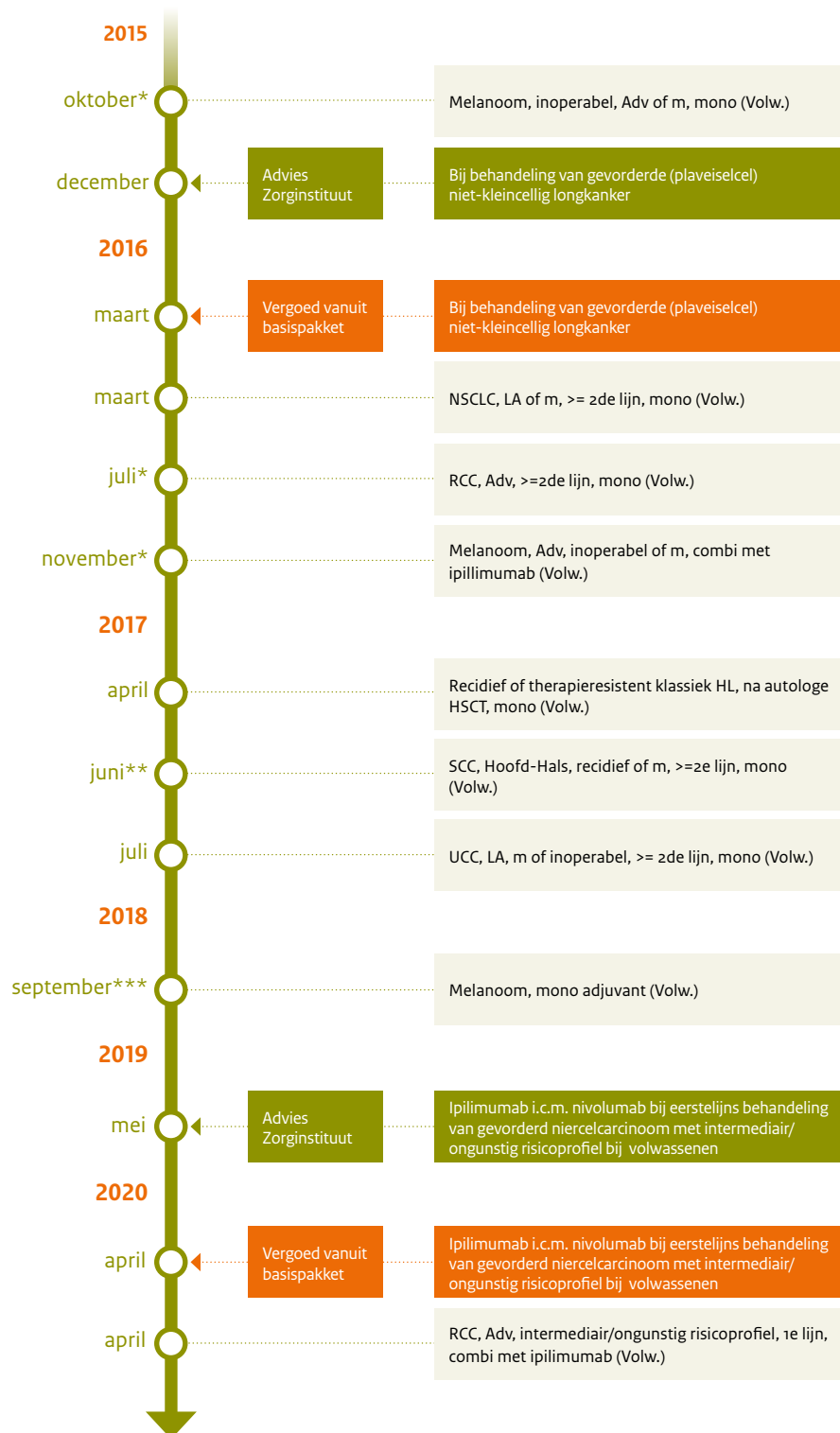
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK)
- Ziekenhuisapotheker van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (AvL)
- N.B. vertegenwoordigt het AvL, niet de ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (cieBAG)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)
- Een ziekenhuisbestuurder van een middengroot ziekenhuis
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- Nederlandse Zorgautoriteit (NZa)
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
- Roche Nederland
- MSD Nederland
- Bristol Myers Squibb (BMS)

Er zijn verschillende vragen opgesteld voor de beroepsgroep, patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars, ziekenhuizen en fabrikanten. In grote lijnen gingen de vragen over onderwerpen als centralisatie van zorg, afspraken voor gepast gebruik en gebruik van registers.



## Bijlage 3 Tijdlijnen indicatie-uitbreidingen nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab

Figuur 1 | Tijdlijn indicatie-uitbreidingen nivolumab

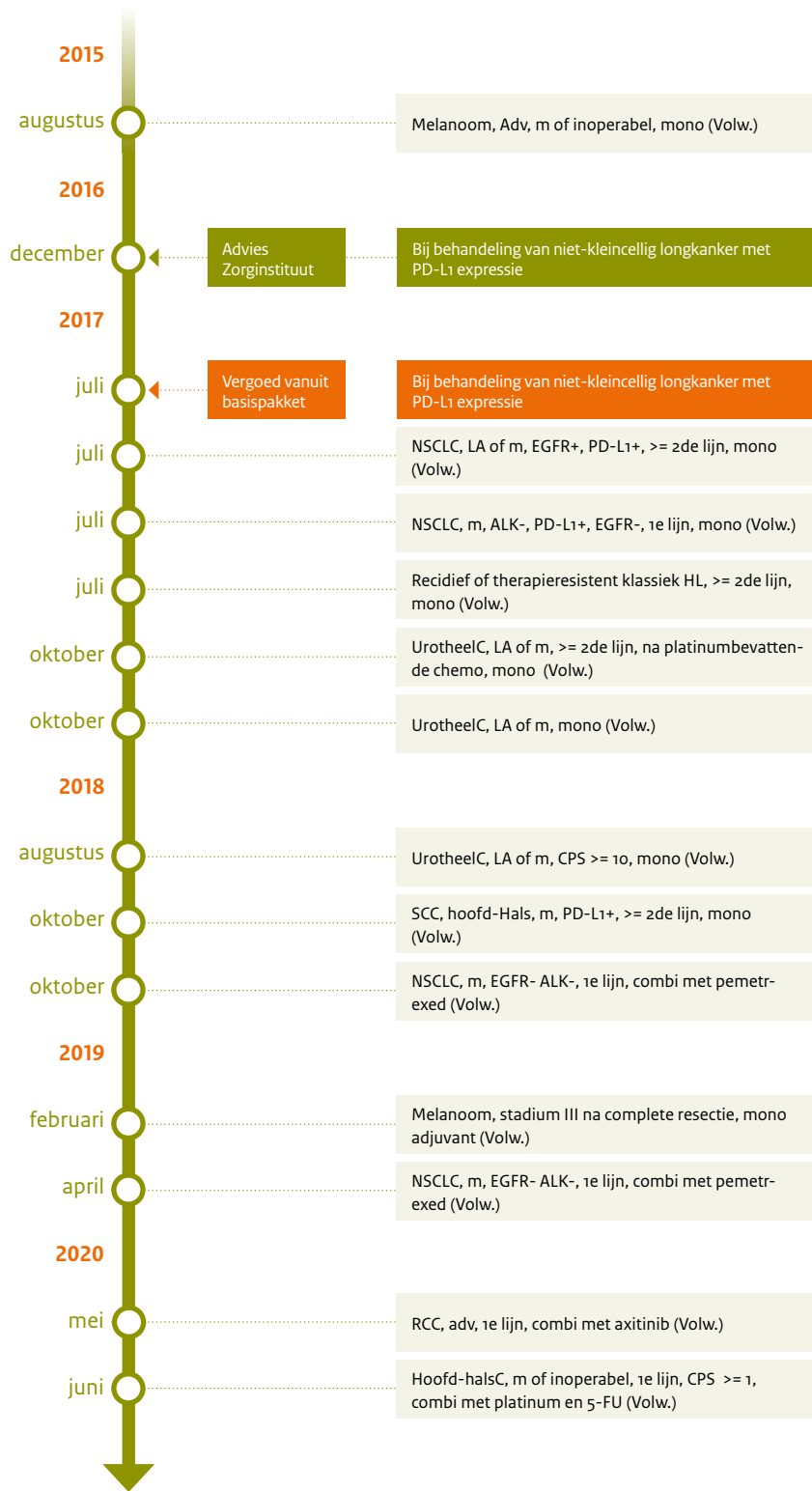


N.B. de data in de figuur zijn de data waarop ZN de aanspraakstatus op 'ja' zette voor vergoeding

\*: dit betreft de Cie-BOM advies datum, \*\*: Vergoed tussen 1-6-2017 en 1-9-2017, vervolgens weer vergoed vanaf 1-8-2018,

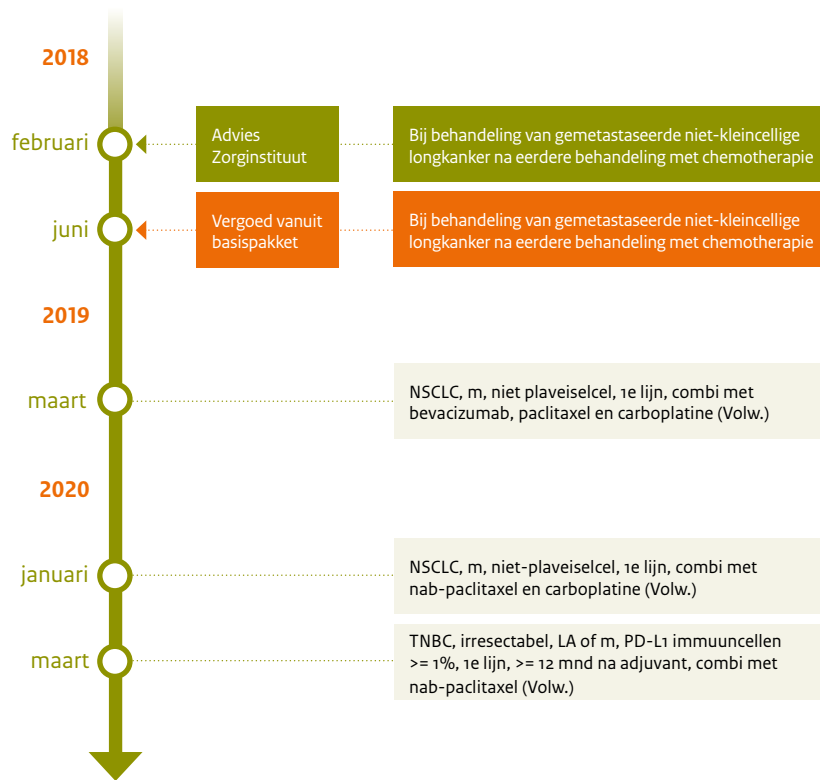
\*\*\*: Vergoed tussen 1-9-2018 en 30-9-2018, vervolgens weer vergoed vanaf 1-1-2019

Figuur 2 | Tijdslijn indicatieuitbreidingen pembrolizumab



N.B. de data in de figuur zijn de data waarop ZN de aanspraakstatus op 'ja' zette voor vergoeding

Figuur 3 | Tijdlijn indicatieuitbreidingen atezolizumab



N.B. de data in de figuur zijn de data waarop ZN de aanspraakstatus op 'ja' zette voor vergoeding

## Bijlage 4 Declaraties sluisgeneesmiddelen op laagste indicatieniveau 2017 tot en met 2019

Geneesmiddel	Indicatiegebied	Indicatie-code	Indicatie omschrijving	sluis-indicatie	2017		2018		2019	
					Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.
Abemaciclib	Maligniteiten - Mamma	1414	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met aromatase-remmer, bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	j					1,1	2
		1415	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met fulvestrant na hormoontherapie bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	j					3,0	6
		2669	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met fulvestrant als starttherapie bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	j						0,49
Atezolizumab	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam	1533	NSCLC, LA of m, >= 2de lijn, mono (Volw.)	j		114,00	82		386	157
		2686	NSCLC, m, niet plaveiselcel, 1e lijn, combi met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine (Volw.)	n					125	57
Dabrafenib	Maligniteiten - Huid - Melanoom	182	melanoom, inoperabel of m, BRAF V600+, mono of combi met trametinib (Volw.)	n	1.746	484	1.723	578	1.812	594
		1410	NSCLC, Adv, BRAF V600+, combi met trametinib (Volw.)	n	211	65	424	125	417	138
Daratumumab	Maligniteiten - hematologisch - Lymfoom/Multipel myeloom - Multipel myeloom	1357	Onbekend	n	21	13	1,4	1		
			Recidief of therapieresistent MM, mono (Volw.)	n	684	123	1.494	253	1.702	275
		1472	MM, 2de lijn, combi met dexamethason en bortezomib of lenalidomide (Volw.)	j	14	3	421	113	4.522	642
Durvalumab	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam	1635	Nieuw gediagnosticeerd MM, niet in aanmerking voor autologe HSCT, combi met bortezomib, melalan en prednison (Volw.)	n			33	15	729	127
			Onbekend	n	47	7				
Ibrutinib	Maligniteiten - hematologisch - Leukemie - CLL	2718	NSCLC, stadium III irresectabel, ECOG 0-1, na chemoradiatie, mono (Volw.)	j					1.055	460
		1409	Onbekend	n	76	25	230	56	6,4	2
284	Onbekend	1500	CLL, 17p deletie of TP53 mutatie, 1e lijn (Volw.)	n	14	3	23	8	557	121
			CLL bij niet fitte patiënten, zonder 17p-deletie of T53-mutatie, 1e lijn (Volw.)	j	14	3	23	8	63	19
			CLL, >= 2de lijn, mono of combi met bendamustine en rituximab (Volw.)	n	1.191	267	1.626	336	1.913	420

\* De declaratiebedragen zijn maal 10.000 euro.

Geneesmiddel	Indicatiegebied	Indicatie-code	Indicatie omschrijving	sluis-indicatie	2017		2018		2019	
					Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.
Ipilimumab	Maligniteiten - hematologisch - Lymfoom/Multipel myeloom - Mantelcellymfoom	283	Recidief of refractair MCL, mono (Volw.)	n	332	84	496	120	630	129
					170	49	332	87	509	112
					20	11			1,9	1
							1.336	238	1.064	183
Ipilimumab	Maligniteiten - Huid - Melanoom	1567	Melanoom, inoperabel of m, mono (Volw. en Kind 12-18 jaar)	n	20	11			1,9	1
							752	153	1.951	378
					1.454	263	276	69		
					92	19	2,6	1	1,1	1
Nivolumab	Maligniteiten - Aspecifiek	2699	Solide tumor, m, MSI-H (Volw.) (na CR, PR of SD in DRUP-studie)	n					1,1	1
					28	10	21	10	34	10
							3,8	8	1.435	478
					881	256	829	357	1.796	651
Nivolumab	Maligniteiten - hematologisch - Lymfoom/Multipel myeloom - Hodgkin lymfoom	1392	Recidief of therapieresistent klassiek HL, na autologe HSCT, mono (Volw.)	n	77	150	137	315	247	359
					4.195	1572	3.664	1575	2.954	1170
Nivolumab	Maligniteiten - Long - NSCLC - Niet zeldzaam	396	NSCLC, LA of m, >= 2de lijn, mono (Volw.)	j						
Nivolumab	Maligniteiten - Nier - Aspecifiek	2666	RCC, Adv, intermediair/ongunstig risicoprofiel, 1e lijn, combi met ipilimumab (Volw.)	j					340	237
					992	332	1.228	464	1.307	473
					90	42				
					1,3	1	35	27	188	95
Nivolumab	Maligniteiten - Plaveiselcel - Hoofdhals	1471	SCC, Hoofd-Hals, recidief of m, >= 2e lijn, mono (Volw.)	n						
					46	29	41	13	18	8
					183	159	9,7	15	13	7
Nivolumab	Maligniteiten - Urotheel	1489	UCC, LA, m of inoperabel, >= 2de lijn, mono (Volw.)	n						
Nivolumab	Onbekend		Onbekend	n						

\* De declaratiebedragen zijn maal 10.000 euro.

Geneesmiddel	Indicatiegebied	Indicatie-code	Indicatie omschrijving	sluis-indicatie	2017		2018		2019	
					Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.
Nusinersen	Neurologische aandoeningen - Overig	1614	SMA, ziekteduur < 26 weken (Kind 0-6 maanden)	j			35	4	245	8
		1615	SMA, ziekteduur < 94 maanden (Kind 6-20 maanden)	j			883	58	1.807	65
		1616	Spinale spieratrofie met 2 of 3 SMN2-kopieën, presymptomatisch (Zuigeling)	j			26	1		
Osimertinib	Maligniteiten - Long - NSCLC - Zeldzaam	406	NSCLC, LA of m, EGFR T790M+, mono (Volw.)	n			1.378	302	1.978	397
			Onbekend	n			6,4	4	2,5	2
Palbociclib	Maligniteiten - Mamma	1414	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met aromataseremmer, bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	j			204	170	1.001	577
		1415	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met fulvestrant na hormoontherapie bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	j			630	547	2.353	1334
Pembrolizumab	Onbekend	1470	Recidief of therapieresistent klassiek HL, >= 2de lijn, mono (Volw.)	n			15	16	2,5	4
		2656	Melanoom, stadium III na complete resectie, mono adjuvant (Volw.)	n			13	6	51	14
		434	Melanoom, Adv, m of inoperabel, mono (Volw.)	n			3.195	699	2.546	629
		1401	NSCLC, m, ALK-, PD-L1+, EGFR-, 1e lijn, mono (Volw.)	n			762	323	4.483	1097
		2633	NSCLC, m, EGFR-ALK-, 1e lijn, combi met pemetrexed (Volw.)	n					234	186
		2684	NSCLC, m, 1e lijn, combi met carboplatine en paclitaxel of nab-paclitaxel (Volw.)	n						695
		570	NSCLC, LA of m, EGFR+, PD-L1+, >= 2de lijn, mono (Volw.)	j			198	95	1.148	326
		2634	SCC, Hoofd-Hals, m, PD-L1+, >= 2de lijn, mono (Volw.)	n					3,4	2
		1510	UrotheelC, LA of m, >= 2de lijn, na platinum-bevattende chemo, mono (Volw.)	n			63	41	877	290
		1513	Lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen niet in aanmerking komend voor cisplatine, monother.	n			0,75	1	35	10
1620	UrotheelC, LA of m, CPS >= 10, mono (Volw.)	n					42	10		
	Onbekend		Onbekend	n			10,0	8	6	
				n					3	

\* De declaratiebedragen zijn maal 10.000 euro.

Geneesmiddel	Indicatiegebied	Indicatie-code	Indicatie omschrijving	sluis-indicatie	2017		2018		2019	
					Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.	Declaratie bedrag*	Aantal verz.
Ribociclib	Maligniteiten - Mamma	1414	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met aromatase-remmer, bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	j					151	90
		1415	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met fulvestrant na hormoontherapie bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	n				54	52	
		1525	BC, LA of m, HR+, HER2-, postmenopauzaal, combi met anastrozol, exemestaan of letrozol (Volw.)	n		11	9	0,18	1	
		2669	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met fulvestrant als starttherapie bij pre-/perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw. Vrouw)	n				35	31	
		2659	BC, LA of m, HR+, HER2-, combi met aromatase-remmer of fulvestrant en bij pre- of perimenopauze ook LHRH-agonist (Volw.)	n				0,39	1	
			Onbekend			n				1,8
Tisagenlecleucel	Maligniteiten - kinderhematologie	2661	Recidief of refractaire B-cel ALL (Kind en Jongvolwassene 0-25 jaar)	j					384	11
			Onbekend	n					35	1
Trametinib	Maligniteiten - Huid - Melanoom	516	Melanoom, inoperabel of m, BRAF V600+, mono of combi met dabrafenib (Volw.)	n	1.651	462	1.691	556	1.649	575
		1411	NSCLC, Adv, BRAF V600+, combi met dabrafenib (Volw.)	n	236	66	430	123	399	134
Venetoclax	Maligniteiten - hematologisch - Leukemie - CLL		Onbekend	n	21	13	3,7	2	2	1
		1347	CLL, 17p-deletie of TP53 mutatie, mono (Volw.)	n	7,4	6	41	18	98	34
		1348	CLL, zonder 17p-deletie of TP53 mutatie, >= 3e lijn, mono (Volw.)	n	22	3	37	14	77	24
		2645	CLL, >= 2de lijn, combi met rituximab (Volw.)	j					5,9	10
	Onbekend		Onbekend	n	0,03	1				
<b>Totaal sluismiddelen</b>						<b>20.978</b>		<b>33.164</b>	<b>52.809</b>	
- sluisindicaties						5.255		9.668	17.004	
- niet-sluisindicaties						15.723		23.496	35.804	

\* De declaratiebedragen zijn maal 10.000 euro.

## Colofon

### Dit is een uitgave van

Zorginstituut Nederland

Postbus 320

1110 AH Diemen

[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

### Afdeling

Zorg I

### Auteurs

Marijke Delsing

Lisanne Dennesen

Gert-Jan Storre

Lonneke Timmers

Ly Tran

Leonie Veltman

Volgnummer 2020037340