

**Zorginstituut Nederland**

Pakket

Eekholt 4

1112 XH Diemen

Postbus 320

1110 AH Diemen

www.zorginstituutnederland.nl

info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

J. Zwaap

T +31 (0)20 797 8808

verslag

ACP 66

Vergadering Adviescommissie Pakket

Datum

27 maart 2017

Onze referentie

ACP 67-2

Vergaderdatum	24 maart 2017
Vergaderplaats	Zorginstituut Nederland, Diemen.
Aanwezig	<p>Jan van Busschbach Claudi Bockting Marcel Canoy Heleen Dupuis Carina Hilders Cor Oosterwijk Jos Schols Romke van der Veen (voorzitter) Marcel Verweij</p> <p>Jacqueline Zwaap (ZIN, secretaris) Angèl Link (ZIN, plv. secretaris, verslag)</p>
Afwezig	n.v.t.

1 Opening en mededelingen

De voorzitter opent de vergadering en heet alle aanwezigen welkom.

5

1.1 Mededelingen

De voorzitter geeft aan dat bij de stukken ter kennisneming een interessant stuk zit over de evaluatie van de pakketmaatregelen over IVF waar de ACP in het verleden over geadviseerd heeft.

10

De secretaris deelt mee dat er bij agendapunt 4 (pakketbeoordeling palbociclib bij borstkanker) twee verzoeken om inspraak (NFK/BVN en de NVMO) zijn gehonoreerd. Ook is nog een verzoek van de NFK/BVN gekomen om in te spreken bij agendapunt 6 (MammaPrint), dat ook is gehonoreerd. Daarnaast is besloten om agendapunt 5 over de Wlz van de agenda voor deze vergadering af te halen en te verplaatsen naar een volgende vergadering omdat een aantal zaken nog nadere uitwerking behoeft.

15

1.2 Conflicterende belangen

De voorzitter vraagt of er leden zijn die melding willen maken van een potentieel conflicterend belang bij een van de agendapunten. Dat is niet het geval.

20

2 Verslag van de vergadering van 9 december 2016 (65)

25 Er is een opmerking bij het verslag op pagina 6. Er staat in regel 236 dat deze niet naar DSM georiënteerd zijn, maar het moet zijn dat deze wel naar DSM georiënteerd zijn. Naar aanleiding van het verslag licht de secretaris toe dat het Zorginstituut bezig is met een Monitor Weesgeneesmiddelen waarin ook de stand van zaken met betrekking tot de behandeling van Pompe en Fabry behandeld zal worden.

30

3 Stukken ter kennisneming

De voorzitter verwijst nogmaals naar de evaluatie van de pakketmaatregelen IVF.

4 Pakketbeoordeling palbociclib bij borstkanker

35 Een medewerker geeft een presentatie, welke als bijlage 1 bij het verslag is gevoegd.

40 Een lid vraagt zich af waarom deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als nog niet bekend is of patiënten ook langer leven. De medewerker legt uit dat Overall Survival (OS) bij borstkanker lastig te onderzoeken is, omdat je dan een lange follow up nodig hebt. Daarbij komt dat op het moment dat er progressie wordt vastgesteld er verschillende andere behandel mogelijkheden beschikbaar zijn. Uiteindelijk is dan moeilijk vast te stellen welke eventuele winst in OS toegeschreven kan worden aan palbociclib. De

45 beroepsgroep vindt een verbetering op progressievrije overleving (PFS) van 3 maanden klinisch relevant. Palbociclib voldoet hier ruimschoots aan. Ook het Zorginstituut gebruikt deze uitkomstmaat vaker, maar dan mag er geen sprake zijn van verslechtering van de kwaliteit van leven. Om die reden heeft de Wetenschappelijk Adviesraad positief geadviseerd over de stand van de

50 wetenschap en praktijk.

De medewerker licht ook toe dat er twijfel bestaat over de plaats van palbociclib binnen de behandeling. Het voldoet zowel in de eerste lijn als in de tweede lijn aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom pleiten partijen voor een

55 onderzoek naar gepast gebruik: is toepassing in de eerste lijn of in de tweede lijn effectiever. Een lid herhaalt dat een deel van de patiënten in de eerste lijn ook al goed reageert op de standaardbehandeling waardoor het wellicht gepaster is om palbociclib pas in te zetten als de standaardbehandeling heeft gefaald in plaats van het toevoegen aan de standaardbehandeling in de eerste lijn. Een ander lid

60 vraagt wat het effect zou kunnen zijn op de budget impact. Een medewerker antwoordt dat het aantal patiënten in de tweede lijn zal toenemen, en aangezien de behandelingduur in de tweede lijn de helft is van de behandelduur in de eerste lijn zou de budget impact kunnen halveren.

65 De voorzitter geeft het woord aan Gabe Sonke (NVMO). Op de vraag van de voorzitter of de inspreker nog andere belangen heeft dan het belang dat hij hier vertegenwoordigt antwoordt Gabe Sonke dat dit niet het geval is, behalve dat hij als arts betrokken is geweest bij de onderzoeken naar palbociclib (gefinancierd door de industrie). De tekst van de inspreker is bijgevoegd als bijlage 2 bij dit

70 verslag. De inspreker gaf aan dat 10 miljoen euro nodig is voor het uitvoeren van het gewenste onderzoek naar de plaatsbepaling van de behandeling, maar dat dit bedrag direct bespaard wordt omdat meer personen in de tweede lijn behandeld zullen gaan worden (met een kortere behandelduur). Een lid vraagt de inspreker

75 naar de uitkomstmaat PFS in relatie tot OS. De inspreker geeft aan dat PFS in
ieder geval laat zien dat de tumor niet groeit, maar dat er geen één op één relatie
is tussen PFS en OS. Zoals eerder al is uitgelegd, is OS bij veel kankersoorten niet
eenvoudig te onderzoeken. Een ander lid geeft aan dat er ook op een andere
80 plaats een tumor kan groeien. De inspreker geeft aan dat bij PFS niet alleen de
tumor wordt bekeken, maar het hele lichaam. Het lid vraagt ook of de ICER met
het onderzoek verbeterd kan worden. De inspreker antwoordt dat dezelfde
populatie behandeld blijft, alleen dan meer patiënten in de tweede lijn, waardoor
de ICER niet zal veranderen. Indien er zaken gevonden worden op basis waarvan
ze patiënten beter kunnen selecteren dan is de KE wel te verbeteren.

85 Een ander lid vraagt of er ook bij de farmaceut is aangeklopt voor de 10 miljoen
die nodig is voor het onderzoek. De inspreker geeft aan dat dit zo is, maar het is
niet in het belang van de fabrikant om dit onderzoek uit te voeren en daarom is
dit verzoek tot nu toe niet succesvol gebleken.

90 De voorzitter geeft vervolgens het woord aan Pauline Evers (namens de
patiëntenverenigingen NFK/BVN) en vraagt ook haar naar haar belangen. Ze geeft
aan geen ander belang te kennen dan het patiëntenbelang. De verenigingen
worden niet gefinancierd door fabrikanten. Ze voeren wel gesprekken met alle
fabrikanten, maar niet met één in het bijzonder. De ingesproken tekst is
95 bijgevoegd als bijlage 3 bij dit verslag.

Een lid vraagt of er vergelijkbare middelen in ontwikkeling zijn. De inspreker
antwoordt dat ribociclib ook in de sluis zal worden geplaatst en dat we dus over
een aantal maanden weer zo zitten. Dit middel lijkt uitwisselbaar met palbociclib.
100 Naast deze middelen komt op korte termijn nog een middel beschikbaar voor dit
indicatiegebied.

De voorzitter opent de discussie en vraagt of een middel langer in de sluis kan
blijven als er onderzekerheden zijn of dat voorwaardelijke toelating een optie is.
105 Een medewerker antwoordt dat er in principe geen deadline zit aan de sluis, maar
dat het meestal ongeveer 6-7 maanden duurt. In die tijd buigt het Zorginstituut
zich over het pakketadvies waarna het ministerie de prijsonderhandeling voert. De
minister vindt gepast gebruik daarbij ook belangrijk. De uitkomst kan verschillend
zijn, bijv. niet effectief of het loopt stuk tijdens de onderhandeling of het wordt
110 opgenomen in de basisverzekering. Het Zorginstituut monitort dan vervolgens de
toepassing in de praktijk. Voorwaardelijke toelating is een instrument waarin de
effectiviteit nader onderzocht kan worden, maar palbociclib voldoet niet aan de
criteria hiervoor omdat dit middel voldoet aan de stand van de wetenschap en
praktijk. Maar we kunnen onze vragen voor nader onderzoek altijd meegeven aan
115 de minister. Het is wel mogelijk om te adviseren dat opname in het basispakket
onder bepaalde voorwaarden moet plaatsvinden, bijvoorbeeld nader onderzoek.
Of het technisch uitvoerbaar is, is een tweede.

Een lid geeft aan dat hij de budget impact met het onderzoek wel ziet dalen, maar
120 niet de ICER. Daar is ander onderzoek voor nodig en als je het middel
voorwaardelijk toelaat ondermijn je je onderhandelingspositie.

De voorzitter vraagt of we bereid zijn een hogere ICER te accepteren dan de
80.000 euro per QALY dan voor andere behandelingen uit deze
125 ziektelastcategorie. Dit middel lijkt niet gunstig te scoren. Het is de vraag of

130 mensen langer blijven leven (twijfel mate van effectiviteit) en er is sprake van meer toxiciteit, vaker bezoek aan ziekenhuis voor extra controles. Bovendien is het doel van de behandeling palliatief en niet curatief en er komen op korte termijn nieuwe behandelingen aan. Een lid voegt toe dat de fabrikant ondanks deze argumenten toch een dergelijk hoge prijs durft te vragen. De leden zijn het met elkaar eens dat ze niet bereid te zijn tot het accepteren van een hogere ICER. Een lid voegt eraan toe dat dit niet betekent dat ze niet willen dat een patiënt dit middel niet krijgt, alleen niet voor deze prijs.

135 De voorzitter vraagt of er voorwaarden zijn waarbij we het wel zouden willen toelaten. Een lid reageert dat het niet de verwachting is dat de effectiviteitsvraag op korte termijn wordt opgehelderd. Zij acht deze twijfel te groot, om een hoge ICER te accepteren.

140 Een ander lid voegt daaraan toe dat het daarbij ook nog eens palliatief is en er nog andere behandelopties zijn, maar dat de patiënt zich ook weer aan het einde van het leven bevindt. Het lid ziet daarom geen argumenten waarom we ruimer zouden moeten zijn. Een ander lid herhaalt dat het wellicht zinvoller zou zijn om de behandeling alleen toe te passen wanneer de standaardbehandeling niet is aangeslagen. Een lid voegt toe dat naar zijn mening de minister voldoende middelen in handen heeft om tot een goede onderhandeling te komen en dat het goed zou zijn wanneer de minister de fabrikant en de zorgverzekeraars laat meebetalen aan het onderzoek. Een ander lid is echter van mening dat financiering van het onderzoek niet tot het terrein van de ACP behoort. Een lid concludeert dat hij alleen maar argumenten hoort die hem sterken in de mening dat de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY zelfs te hoog is. Een lid deelt deze mening en vindt het meer voor de hand liggen een ander type onderzoek te starten waarbij betere patiëntselectie zou kunnen plaatsvinden waardoor de ICER naar beneden zou kunnen gaan.

155 De voorzitter sluit de discussie en vat samen dat de commissie de volgende drie conclusies heeft getrokken:
De commissie heeft uitgebreid gediscussieerd over de mate van effectiviteit van dit middel. Er is weliswaar een aanzienlijke verbetering in progressievrije overleving gevonden, maar de vraag of patiënten ook langer leven kan nog niet beantwoord worden omdat onderzoeksresultaten hierover ontbreken. Het is niet de verwachting dat deze gegevens op korte termijn beschikbaar komen omdat hiervoor onderzoek met een langere follow up nodig is. Bijkomend nadeel is dat patiënten waarbij progressie wordt vastgesteld met andere middelen zullen worden behandeld en eventuele overlevingswinst niet alleen aan palbociclib is toe wijzen. Ook concludeert de commissie dat er sprake is van een ongunstige kosteneffectiviteit, namelijk ruim boven de €80.000 per QALY die als referentiewaarde geldt bij deze hoge ziektelast. De commissie discussieert of er argumenten zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren, maar komt tot de conclusie dat er eerder argumenten zijn om de referentiewaarde van €80.000 per QALY te verlagen. Argumenten die hiervoor pleiten zijn:

- de onzekerheid met betrekking tot de effectiviteit (leven de patiënten met dit middel wel echt langer?);
- het betreft een palliatieve behandeling en geen curatieve;
- het middel kent bijwerkingen en patiënten dienen vaker voor controle naar het ziekenhuis te reizen;

- er zijn nog andere behandelingsmogelijkheden en er komen binnen afzienbare tijd vergelijkbare middelen op de markt;

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 maart 2017

Onze referentie
ACP 67-2

180 De commissie concludeert dan ook dat opname van palbociclib in de
basisverzekering bij deze prijs niet is aangewezen tenzij een aanzienlijke
prijnsreductie bewerkstelligd wordt. Tot slot adviseert de ACP om bij dit type
middelen onderzoek te stimuleren waarmee de patiëntselectie verbeterd kan
worden.

185

5 Systemadvies: Naar een eenduidige aanspraak voor alle Wlz- cliënten: Advies over behandeling in de Wlz en de aanvullende zorgvormen (vervallen)

6 Scoping MammaPrint

190 Een medewerker introduceert het onderwerp. Het betreft een herbeoordeling van
een negatief standpunt uit 2010. Eind 2016 zijn de resultaten van het onderzoek
naar het klinisch nut van de MammaPrint gepubliceerd, wat aanleiding is geweest
voor deze herbeoordeling. Dit wordt een Europese beoordeling (in het kader van
195 het EUnetHTA project) waarbij wij voor de Europese lidstaten de effectiviteit in
kaart gaan brengen. Daarnaast zal KCE uit België de kosteneffectiviteit van de
mammaprint gaan beoordelen. Frankrijk en Oostenrijk zijn de reviewers bij dit
project. We hebben de concept PICO gescoopt bij deze landen en bij de relevante
partijen in Nederland. Uit de scoping is naar voren gekomen dat er behoefte is om
200 niet alleen te kijken naar de MammaPrint maar ook naar een andere diagnostische
test, namelijk de Oncotype DX. Mocht blijken dat het standpunt negatief blijkt
(dus dat het niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) zal de
commissie dit dossier niet meer terugzien. Op het moment dat hieraan wel
voldaan is, zullen we de ACP op termijn vragen om ons te adviseren over opname
205 in de basisverzekering. Onze vraag aan de commissie is of zij nog meegevers
heeft waaraan tijdens de beoordeling aandacht besteed zou moeten worden.

Een lid vraagt waarom false positive and false negative niet worden meegenomen.
Een medewerker legt uit dat die gegevens reeds bij de beoordeling in 2010
210 betrokken zijn, maar dat daarmee nog niet vast staat dat toevoeging van die test
ook tot gezondheidswinst voor de patiënt leidt. Om die reden is onderzoek naar
het klinisch nut van een test noodzakelijk. Een lid geeft aan dat het nog
onduidelijk is wat de claim van de MammaPrint is. Een medewerker licht toe dat
de claim van de fabrikant is dat door selectie met de MammaPrint een groot deel
215 van de patiënten veilig kan afzien van adjuvante chemotherapie.

De voorzitter geeft het woord aan Marga Schrieke namens de
patiëntenverenigingen BVN en NFK. Op de vraag van de voorzitter naar mogelijke
belangen, zegt zij dat ook zij alleen spreekt namens het belang van de patiënten
220 en net als Pauline Evers gesprekken voert met alle fabrikanten. De gehele
inspraaktekst is bijgevoegd als bijlage bij dit verslag.

Een lid voegt toe dat in Nederland een patiënt de mogelijkheden krijgt uitgelegd
maar dat dit niet altijd in alle landen het geval is. Een ander lid vraagt hoeveel
225 patiënten de uitslag van de mammaprint opvolgen. Een medewerker geeft aan dat
dit in onderzoeksverband is onderzocht, maar dat zij deze vraag ook gesteld
hebben aan de beroepsgroep omdat patiënten wel eens anders zouden kunnen
beslissen in de dagelijkse praktijk dan in studieverband. De artsen gaven aan dat

230 het een uitzondering is dat patiënten de uitslag van de mamaprint niet opvolgen.

Een lid geeft aan dat bekend is dat adjuvante chemo bijwerkingen kent op de korte en lange termijn en daarbij psychologisch een belastende therapie is met ook een maatschappelijke component, namelijk ziekteverzuim. De medewerker geeft aan dat deze elementen worden meegenomen in de beoordeling van (kosten)effectiviteit. Juiste voorlichting aan de patiënt is dan ook van belang. De inspreker legt uit dat indien de patiënt de voorkeur geeft aan chemo er geen mammaprint wordt gedaan.

240 Een lid kan zich vinden in het verzoek van inspreker om het rapport over stand van de wetenschap en praktijk bij diagnostische tests te herzien omdat het in dit geval 7 jaar heeft geduurd voordat de noodzakelijke gegevens op tafel kwamen en vraagt zich af of dit wel wenselijk is. Een ander lid acht onderzoek naar klinisch nut wel noodzakelijk. De voorzitter stelt voor het Zorginstituut te laten weten dat dit verzoek vanuit partijen is gekomen, zonder er een oordeel over te vellen.

245 **7 Rapport NIPT**

Een medewerker leidt het onderwerp in en geeft aan dat de vraag die voorligt de vraag betreft of de Zorgverzekeringswet de geëigende financieringsbron is.

250 Een lid stelt een verduidelijkende vraag dat indien de NIPT op medische indicatie wordt aangevraagd, vergoeding vanuit de basisverzekering is aangewezen. De medewerker bevestigt dit, en dat geval is er sprake van geïndiceerde preventie.

255 Een ander lid vraagt zich af waarom deze vraag bij het Zorginstituut is neergelegd, VWS heeft tenslotte ook juristen in dienst die dit antwoord hadden kunnen geven. Dit geeft hem het gevoel dat deze vraag wellicht een politieke grondslag kent. Hij heeft één inhoudelijk opmerking over pagina 5, waar gesproken wordt over handelingsopties. Hij geeft aan dat er tegenwoordig meer opties zijn dan abortus zoals operatie van hartafwijkingen in de buik.

260 Een ander lid voelt dit ook zo, hij ziet de krantenkoppen al voor zich dat de ACP adviseert dit niet te vergoeden, terwijl het klip en klaar is dat dit betaald moet worden.

265 Een lid geeft aan dat de juridische exercitie op het eerste gezicht heel logisch lijkt. Echter als je in de praktijk gaat kijken is er eigenlijk helemaal geen sprake van ongevraagde zorg. Er is immers een zorgvraag. De patiënt is zwanger en wendt zich tot een verloskundige. Er is dan wel degelijk sprake van een zorgrelatie, waarbij gesteld kan worden dat het aanbieden van de NIPT zorg is zoals verloskundigen die plegen te bieden. Een medewerker geeft aan dat niet alle verloskundigen opgeleid zijn deze zorg te bieden en dat ook de Gezondheidsraad adviseert om kwaliteitsbewaking te gaan organiseren.

275 De secretaris stelt de fundamentele vraag dat, indien de Commissie vindt dat NIPT vanuit de Zorgverzekeringswet gefinancierd zou moeten worden, dit betekent dat het uitgangspunt dat er sprake moet zijn van geïndiceerde preventie wordt loslaten: Wie bewaakt dan de grenzen van het pakket?

280 De voorzitter komt tot de volgende samenvatting van de discussie. Gelet op het uitgangspunt van de Gezondheidsraad in haar rapport "prenatale screening" dat er bij screening door middel van de NIPT sprake is van een bevolkingsonderzoek,

285 steunt de commissie de juridische analyse van het Zorginstituut dat alleen in het
geval van een medische indicatie de NIPT uit de basisverzekering moet worden
vergoed. Wanneer een dergelijke indicatie ontbreekt, is er sprake van een
ongevraagd aanbod en is de Zorgverzekeringswet niet de geëigende bron voor
290 financiering. Dat geldt overigens ook voor het niet medisch geïndiceerde
structureel echoscopisch onderzoek (SEO) en voor de counseling, die nu beiden
wel uit de Zorgverzekeringswet worden vergoed. Overigens was er in de
commissie wel enige discussie over het gezichtspunt van de Gezondheidsraad.
Men zou het aanbieden van de NIPT en de counseling er om heen ook kunnen zien
als onderdeel van de zorgrelatie die start met een zwangerschap en waarbij dit
gebruikelijke zorg is zoals verloskundigen die plegen te bieden.

295 Op de vraag welke partijen geconsulteerd dienen te worden, geeft een lid aan dat
indien het geen technische maar meer inhoudelijke consultatie gaat worden
partijen als de beroepsgroepen en patiënten toegevoegd dienen te worden.

8 Rondvraag en sluiting

Er zijn geen opmerkingen; de voorzitter sluit de vergadering.

Bijlage 1 bij verslag openbare vergadering ACP d.d. 24 maart 2017 : presentatie Zorginstituut agendapunt 4: pakketbeoordeling palbociclib bij borstkanker

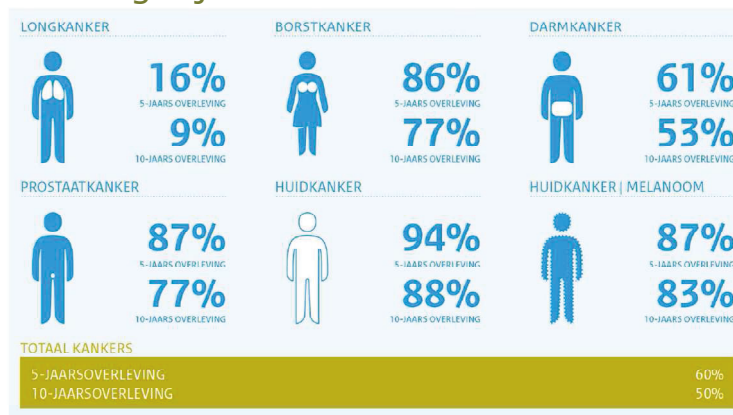
Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 maart 2017

Onze referentie
ACP 67-2



Overleving bij kanker



¹ Zorginstituut Nederland (2015) Systematische analyse nieuwvormingen



Behandelstadia borstkanker



- Betere overleving vooral dankzij chirurgie, bestraling en eventueel ondersteunend (adjuvant) gebruik van geneesmiddelen
- Behandeling van uitgezaaide borstkanker is palliatief
 - Niet-curabel, de gemiddelde overleving is 4-5 jaar
 - Veel behandelopties zijn vaak al doorlopen of niet meer zinvol

² Zorginstituut Nederland (2015) Systematische analyse nieuwvormingen



Ziektelast bij uitgezaaide borstkanker

De ziektelast ligt tussen de 0,85 (1^e lijn) en 0,88 (2^e lijn)

- Gemiddelde leeftijd bij deze aandoening in dit stadium is ongeveer 60 jaar
- Zonder de aandoening hebben Nederlandse vrouwen op die leeftijd een resterende levensverwachting van ongeveer 26 jaar
- Met aandoening is de levensverwachting nog ongeveer 4 à 5 jaar

3



Palbociclib (Ibrance®)

- Hormoongevoelige, uitgezaaide borstkanker zonder overexpressie van HER-2 receptoren
- Kan zowel worden ingezet bij patiënten zonder voorafgaande hormoontherapie als patiënten met voorafgaande hormoontherapie.
- Op dit moment is de standaardbehandeling:
 - Zonder voorgaande hormoontherapie: een aromataseremmer (anastrozol, letrozol, exemestaan)
 - Eerder behandeld met hormoontherapie: fulvestrant (een anti-oestrogeen)
- Plaats van palbociclib is als toevoeging aan deze behandeling

4



Palbociclib (Ibrance®)

- Hormoongevoelige, uitgezaaide borstkanker zonder overexpressie van HER-2 receptoren
- Kan zowel worden ingezet bij patiënten zonder voorafgaande hormoontherapie als patiënten met voorafgaande hormoontherapie.
- Op dit moment is de standaardbehandeling:
 - Zonder voorgaande hormoontherapie: een aromataseremmer (anastrozol, letrozol, exemestaan)
 - Eerder behandeld met hormoontherapie: fulvestrant (een anti-oestrogeen)
- Plaats van palbociclib is als toevoeging aan deze behandeling

4



Effectiviteit

- De data zijn nog niet matuur genoeg om analyses over algehele overleving te kunnen uitvoeren
- Er is redelijk vertrouwen dat het positieve effect op de PFS kan worden beschouwd als een klinisch relevant effect (in beide behandellijnen)
- Voldoet ruimschoots aan criteria Nederlandse en Europese beroepsgroep

8



Ongunstige effecten

Toevoegen van palbociclib aan letrozol of aan fulvestrant leidt tot een toename van ongunstige effecten

Meest voorkomend:

- neutropenie, tekort aan bepaalde witte bloedcellen
- vermoeidheid
- misselijkheid

De kans op graad 3-5 ongunstig effect wordt groter, mn door optreden van neutropenie.

Neutropenie is hanteerbaar door dosisreductie of uitstel toediening

De incidentie van febriële neutropenie is zeer klein.

Relatief weinig patiënten stakten de behandeling in verband met de bijwerkingen. Dit gebeurde wel vaker in de palbociclib groep.

9

315



Volume en kosten

1^e lijn:

- Verwacht aantal nieuwe patiënten per jaar : 1704
- Gemiddelde behandelduur : 603 dagen
- Kosten per patiënt per behandeling : €77.529

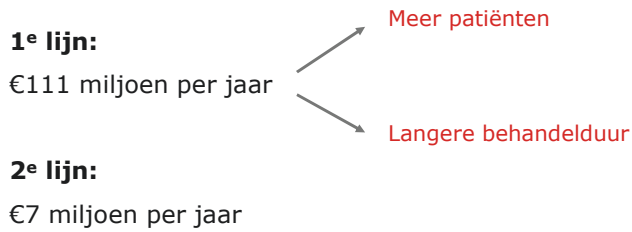
2^e lijn:

- Verwacht aantal nieuwe patiënten per jaar : 227
- Gemiddelde behandelduur : 232 dagen
- Kosten per patiënt per behandeling : €29.829

10



Budgetimpact



320

11



Kosteneffectiviteit: 1^e lijn

<u>Kosten:</u>		
Palbociclib + letrozol	:	€ 151.603
Letrozol	:	€ 39.552
		----- -
Incrementeel:		€ 112.051
 <u>Gezondheidswinst</u>		
Palbociclib + letrozol	:	3,473 QALY
Letrozol	:	2,774 QALY
		----- -
Incrementeel:		0,700 QALY

ICER: **€ 160.166/QALY**

12

325



Kosteneffectiviteit: 2^e lijn

Kosten:

Palbociclib + fulvestrant	:	€ 130.278	
Fulvestrant	:	€ 50.122	
		-----	-
Incrementeel:		€ 80.156	

Gezondheidswinst

Palbociclib + fulvestrant	:	3,131 QALY	
Fulvestrant	:	2,668 QALY	
		-----	-
Incrementeel:		0,463 QALY	

ICER: **€173.186/QALY**

13



Kosteneffectiviteit

- Bij een ziektelast van 0,85 à 0,88 hanteert het Zorginstituut een referentiewaarde van € 80.000 / QALY
- De kans dat palbociclib kosteneffectief is bij deze referentiewaarde is ≤4%
- Kritiekpunt: hoewel de kosteneffectiviteitsanalyses van voldoende methodologische kwaliteit zijn, is er veel onzekerheid over de geschatte algehele overleving: geen RCT data beschikbaar

14



Conclusie

De toepassing van palbociclib bij hormoonreceptor positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

- Voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (zowel in 1^e als 2^{de} lijn)
- De budget impact wordt geraamd op €118 miljoen, waarvan €111 miljoen in de 1^e lijn.
- Heeft bij een referentiewaarde van €80.000/QALY een zeer lage kans ($\leq 4\%$) om kosteneffectief te zijn
- De NABON/NVMO bepleit een gerandomiseerde studie naar de optimale inzet (= gepast gebruik) van palbociclib als toevoeging aan endocriene therapie in de 1e dan wel 2e lijn.

**Bijlage 2 bij verslag openbare vergadering ACP d.d. 24 maart 2017:
inspreektekst Gabe Sonke (NVMO) bij agendapunt 4: pakketbeoordeling
palbociclib bij borstkanker**

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 maart 2017

Onze referentie
ACP 67-2

335

Geachte commissie,

340

Palbociclib is een effectief middel in de eerste en in de tweede lijn
behandeling van hormoon gevoelige borstkanker.

345

Dat is een prachtige ontwikkeling voor patiënten! Maar er blijft een
belangrijke vraag onbeantwoord: is palbociclib effectiever in de eerste lijn of
in de tweede lijn; of zijn beide even effectief?

350

De wetenschap en de praktijk blijven het antwoord op deze vraag schuldig.
Omdat de duur van behandeling in eerste lijn bijna een jaar langer is maakt
het voor patiënten veel uit: een jaar langer bloedarmoede, een jaar langer
diarree, vermoeidheid, iedere 2-4 weken controles in het ziekenhuis.
Ook voor het zorgbudget maakt het veel uit; het middel in de eerste lijn
geven maakt de zorg ruim 60 miljoen euro per jaar duurder vergeleken met
de tweede lijn.

355

En wat levert dat op? Mogelijk blijft de ziekte 2-3 maanden langer weg, maar
een studie die eerste lijn rechtstreeks met tweede lijn vergelijkt is niet
gedaan. We weten het dus niet. Leven vrouwen langer na behandeling in de
eerste lijn dan de tweede lijn? Ook dat weten we niet.

360

Vanuit de beroepsgroep en de patiëntenvereniging komt nu gezamenlijk de
roep om duidelijkheid ten aanzien van de effectiviteit van palbociclib in
eerste ten opzichte van tweede lijn en de invloed daarvan op kwaliteit van
leven. We stellen een gerandomiseerde studie voor om dit uit te zoeken en
vragen u om te adviseren toelating tot het pakket te koppelen aan deze
studie.

365

370

Zoals door mevrouw de Boer uiteengezet voldoet palbociclib zowel in eerste
als tweede lijn aan de stand van wetenschap en praktijk. Daarmee zou het
instrument van voorwaardelijke toelating komen te vervallen. Patiënten
hebben immers recht op een bewezen effectief middel. Maar let wel, het gaat
ons niet om een studie die gebruik versus geen gebruik vergelijkt. In de
studie krijgen alle patiënten palbociclib; alleen niet allemaal op hetzelfde
moment: eerste of tweede lijn. Omdat de effectiviteit in de eerste lijn ten
opzichte van de tweede lijn niet is aangetoond volgens de stand van
wetenschap en praktijk denken wij dat de studie mogelijk wel binnen het
kader van een voorwaardelijke toelating kan vallen.

375

We hebben in Nederland een unieke infrastructuur om deze studie uit te
voeren. Het IKNL, iMTA, BOOG, BVN, NABON en NVMO staan allemaal klaar

380 om deze studie tot een succes te maken. Internationaal wordt er met grote
belangstelling naar ons initiatief gekeken. Als onze hypothese klopt
besparen we immers niet alleen tientallen miljoenen euro's per jaar in
Nederland, maar ook vele 100-en miljoenen euro's wereldwijd. Nederland
kan zich hiermee onderscheiden en een trend zetten voor de evaluatie van
toekomstige dure geneesmiddelen.

385 Geachte adviescommissie, er is nu een momentum waarbij professionals en
patiënten samen zien dat er wat moet gebeuren aan de almaar stijgende
kosten in de zorg. Samen nemen wij onze verantwoordelijkheid door met dit
voorstel te komen. Help ons om dit mogelijk te maken, door de minister te
390 adviseren palbociclib toe te laten onder voorwaarde van deelname aan deze
studie.

Een laatste punt. De studie kost zo'n 10 miljoen euro en betaalt zich
onmiddellijk terug. Het uitvoeren van de studie zelf bespaart namelijk al 50
395 miljoen euro aan medicatiekosten. Ik ben geen econoom, maar vind het
moeilijk te begrijpen dat zorgverzekeraars en VWS vooralsnog geen
mogelijkheden zien om deze studie te financieren.

**Bijlage 3 bij verslag openbare vergadering ACP d.d. 24 maart 2017:
inspreektekst Pauline Evers (namens de patiëntenverenigingen NFK/BVN)
400 bij agendapunt 4: pakketbeoordeling palbociclib bij borstkanker**

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 maart 2017

Onze referentie
ACP 67-2

**405 Inspraak adviescommissie pakket 24 maart 2017 Palbociclib
Pauline Evers Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties**

Hartelijke dank dat de Borstkankervereniging Nederland en de Nederlandse
Federatie Kankerpatiëntenorganisaties hun mening mogen geven over het
middel Ibrance of Palbociclib bij gevorderde of gemetastaseerde hormoon
positieve, her2 negatieve borstkanker in combinatie met

- 410 aromatase remmers in de eerste lijn of
 fulvestrant in de tweede lijn

Therapeutische meerwaarde

415 Anderhalf jaar geleden stonden wij hier ook, ook voor borstkanker, maar
precies voor de andere helft van onze achterban, namelijk niet
hormoongevoelig en wel her2 positief. Het middel dat vandaag voorligt is
weliswaar 'alweer een borstkanker middel' maar dus voor een andere
doelgroep.

420 De therapeutische meerwaarde van palbociclib is aangetoond zowel voor
de eerste als voor de tweede lijn:

- in de eerste lijn neemt de progressievrije overleving toe met 11,2
maanden van 19,3 naar 30,5 maanden. Over de toename in overleving
valt niets te zeggen omdat de tijd daar nog niet rijp voor is. Bovendien
zullen patiënten bij wie de tumor terugkeert met andere middelen
425 behandeld worden waardoor niet meer duidelijk is waar een
overlevingswinst aan toegeschreven kan worden.

In de tweede lijn neemt de progressievrije overleving toe met 6,6
maanden van 4.6 naar 11.2. Ook hier zijn (nog) geen gegevens over OS.
430 In deze studie werd ook QOL geëvalueerd en dat liet geen verschil zien
tussen beide armen.

De ACP vraagt naar het aantonen van winst in OS. Dit is een vraag die
keer op keer terugkomt als hier oncologische producten besproken
worden. Ik wil hier graag benadrukken dat de eis van het aantonen van
435 OS winst in veel gevallen geen haalbare kaart is. De controle arm bij
palbociclib laat een gemiddelde overleving zien van 4-5 jaar. Om een
relevant verschil aan te tonen is een studie nodig die al snel 7-8 jaar in
beslag neemt. Een onmogelijke eis dus. Zeker patiënten die in de eerste
lijn palbociclib krijgen, maar ook na een tweedelijns behandeling, krijgen
440 patiënten vaak nog andere therapie. Voeg daarbij dat patiënten die
progressie vertoonden op de controle arm alsnog met palbociclib
behandeld werden en het is ook duidelijk dat een eventuele
overlevingswinst niet meer direct en eenduidig aan palbociclib te linken
valt. Dat is de realiteit in de oncologie waarmee we te maken hebben en
445 waar de ACP dus mee moet werken.

In beide studies nam het risico voor graad 3-4 bijwerkingen toe met de toevoeging van palbociclib, maar gezien de winst in PFS wordt dat door patiënten graag voor lief genomen. In beide indicaties heeft de Commissie BOM een positief advies gegeven.

450 Maar het middel is duur.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 maart 2017

Onze referentie
ACP 67-2

Wat willen we zelf doen: gepast gebruik

455 De meerwaarde van palbociclib is duidelijk aanwezig vindt ook de WAR. De exacte plaats van het middel in de behandeling is dat (nog) niet. Het is op dit moment nog niet duidelijk of palbociclib het beste in de eerste of de tweede lijn kan worden toegepast. De redenen hiervoor staan in de stukken die ZINL aangeleverd heeft. De beroepsgroep stelt voor een studie te doen om de optimale plek van palbociclib in de behandeling te

460 bepalen. De ACP vraagt ook naar prognostische factoren en onderzoek daarnaar maakt onderdeel uit van deze studie. Onder verwijzing naar onze inspraak van vandaag in het dossier mammaprint merken we overigens wel op dat het zoeken naar dergelijke factoren alleen zin heeft als ze op redelijke termijn geïmplementeerd kunnen worden in de

465 dagelijks zorg. Opnieuw een pleidooi dus voor heroverweging van de richtlijn 'medische tests, stand van wetenschap en praktijk'.

De BVN en NFK willen hier graag hun steun geven aan het onderzoek naar doelmatige inzet. Onderdeel van deze studie is ook een onderzoek naar de impact op deelname aan het dagelijks leven (QOL) en de extra

470 belasting voor de patiënt van het ziekenhuis bezoek in de eerste lijn. Wij willen benadrukken dat wanneer het hier om verzekerde zorg in het basispakket gaat patiënten overigens niet verplicht kunnen worden aan de studie deel te nemen.

Een beetje buiten de scope van de ACP maar een item wat wij toch hier op willen brengen is dat voor deze studie nog geen financiering gevonden is. Het lijkt ons een goed idee als een deel van de besparing (enkele

475 10tallen miljoenen), die gehaald wordt omdat 50% van de patiënten pas in de 2e lijn behandeld wordt, ingezet wordt om de studie te bekostigen (1-1,5 miljoen).

480

Responders

Ook kunnen we ons voorstellen dat er betere voorspellers komen die juist die patiënten kunnen identificeren die vooral baat zullen hebben bij

485 palbociclib. We doen een oproep aan de fabrikant ook vooral in te zetten op diagnostische tools om goede van slechte responders op palbociclib te vinden. Wellicht komen er ook nog data uit de eerdere studies die hierbij nuttig zijn.

Onderhandelen met de producent

Het moge duidelijk zijn dat wij als patiënten deze behandeling graag toegevoegd zien aan het verzekerde pakket. Wij begrijpen dat de

495 additionele kosten hoog zijn (110 miljoen voor de eerste en 6 miljoen voor de tweede lijn) en dringen er dan ook bij de fabrikant en de minister op aan door prijsonderhandelingen dit middel bereikbaar te maken.

**Bijlage 4 bij verslag openbare vergadering ACP d.d. 24 maart 2017:
inspreektekst Marga Schrieks (namens de patiëntenverenigingen
NFK/BVN) bij agendapunt 6: scoping mammaprint**

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
27 maart 2017

Onze referentie
ACP 67-2

500

**Inspraak mammaprint ACP 24 maart 2017
door Marga Schrieks, Borstkanker vereniging Nederland**

505

Graag maak ik van de gelegenheid gebruik om namens BVN en NFK onze visie te geven op de voorstellen voor evaluatie voor pakket opname van de mammaprint. In 2010 is deze in Nederland ontwikkelde test geëvalueerd door CVZ. Op dat moment werd, gebaseerd op een retrospectieve studie, geconcludeerd dat deze test niet voldeed aan de stand van wetenschap en praktijk.

510

PICO

Vandaag ligt de vraag voor of de voorgestelde PICO de juiste criteria zijn waarop deze test herbeoordeeld moet worden. ZINL heeft ons geraadpleegd bij het opstellen van de PICO en we zijn het grotendeels eens met de voorgestelde criteria.

515

Adjuvante chemo heeft voor de patiënt verschillende nadelen
☐ de fysieke component: bijwerkingen op korte en lange termijn

☐ de psychische component: onnodig gegeven chemotherapie leidt tot medicalisering van patiënten waar dat niet nodig is, met alle psychische stress van dien.

520

☐ de maatschappelijke component: gedurende de adjuvante chemo bezoeken patiënten regelmatig het ziekenhuis en ervaren ze bijwerkingen. Dit kan leiden tot verminderde deelname aan het sociale verkeer en verzuim van werk.

525

Al deze nadelen worden voorkomen wanneer de inzet van adjuvante chemo door gebruik van de mammaprint wordt terug gedrongen. Dit leidt tot voordeel voor de patiënt, maar het voorkomen van onnodige chemotherapie en de daaraan gelieerde bijwerkingen levert natuurlijk ook een besparing in geld op.

530

Huidige inzet van de mammaprint

Voor veel borstanker patiënten in dit stadium van de ziekte is adjuvante chemotherapie een belastende therapie met (lange termijn) bijwerkingen. Niet raar dus dat velen van hen graag met behulp van de mammaprint willen weten of zij werkelijk geïndiceerd zijn voor adjuvante chemo.

535

Ondanks het negatieve advies van ZINL in 2010 vergoeden de meeste zorgverzekeraars de test al vanuit de aanvullende verzekering, niet alleen voor patiënten die daadwerkelijk aanvullende verzekerd zijn maar ook onder een coulantie regeling voor degenen die dat niet zijn. Niet alle verzekeraars volgen dit beleid en met een opname in het pakket zal aan deze ongelijkheid een einde komen.

540

545 Het kan lastig zijn voor patiënten om af te zien van adjuvante chemotherapie op
basis van een prognostische test. Artsen hebben de afgelopen jaren al veel ervaring
opgedaan met het geven van de juiste voorlichting aan patiënten die voor de test in
aanmerking komen. De ervaring leert dat in de praktijk een deel van de patiënten
altijd zal kiezen vóór chemotherapie, ook wanneer de testuitslag daar geen
aanleiding toe geeft. In de huidige praktijk bespreken artsen de opties met de
550 patiënt wanneer zij de test aanbieden. Daar waar de patiënt al op voorhand
aangeeft in elk geval behandeld te willen worden met adjuvante chemo zien artsen
af van het daadwerkelijk inzetten van de mammaprint. De mammaprint wordt ook
niet toegepast bij patiënten die daarvoor op basis van de adjuvant online (de
huidige test) niet voor geïndiceerd zijn

555 **Oncotype**

Op dit moment is er een tweede test in de handel met min of meer hetzelfde doel
in dezelfde groep patiënten, de Oncotype test. Gegevens uit een prospectieve
studie zijn voor deze test nog niet voorhanden. BVN geeft er de voorkeur aan op dit
560 moment zo snel mogelijk te starten met de evaluatie van de mammaprint, maar
Oncotype aan de evaluatie toe te voegen als dat binnen redelijke termijn mogelijk is
en voor de mammaprint beoordeling geen vertraging oplevert. De beroepsgroep
heeft aangegeven geen wetenschappelijk bewijs te hebben dat een voorkeur voor
een van beide testen rechtvaardigt.

565 **Tot slot**

In het algemeen geldt dat voor toelating tot het verzekerde pakket een test
geëvalueerd wordt op basis van de CVZ richtlijn 'medische tests, stand van
wetenschap en praktijk' uit 2011. Dit impliceert dat het klinisch nut voor een test
moet worden aangetoond in een prospectieve (gerandomiseerde) studie. Voor de
570 mammaprint heeft deze studie met meer dan 3000 patiënten 8 jaar geduurd. De
vraag is of het vasthouden aan de eis voor prospectieve studies met een dergelijke
lange looptijd een houdbare strategie is, wanneer we optimaal gebruik willen
maken van de kennis die we steeds meer hopen te vergaren met behulp van
moderne diagnostische technologie (genomics, proteomics, metabolomics etc). We
575 vragen ZINL derhalve een expert bijeenkomst te beleggen om te bezien of de 2011
richtlijn heroverweging behoeft.

We hopen dat de evaluatie van ZINL voor de mammaprint een positieve uitkomst
zal hebben zodat deze test toegankelijk zal worden voor ALLE patiënten in
Nederland. Ik dank u voor uw aandacht.

580