

# verslag

93  
Adviescommissie Pakket

**Datum**

14 mei 2021

**Onze referentie**

2021018800

---

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	14 mei 2021, 11.00 uur
Vergaderplaats	Videoconferentie i.v.m. coronamaatregelen
Aanwezig	Romke van der Veen (voorzitter) Jan van Busschbach Marcel Canoy Hans Gelderblom Carina Hilders Carla Hollak Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	Cor Oosterwijk Jos Schols

---

## 1 Opening en mededelingen

5 De voorzitter heet iedereen welkom bij de ACP vergadering. Hij verzoekt alle leden van de commissie de camera aan te doen en de microfoon uit en alle deelnemers zowel de camera als de microfoon uit te doen. Hij zal de sprekers uitnodigen om de camera en microfoon aan te zetten wanneer het moment daar is. De voorzitter meldt dat de leden Jos Schols en Cor Oosterwijk verhinderd zijn. Jos Schols heeft zijn vragen en opmerkingen gedeeld en die zullen worden  
10 ingebracht. De secretaris meldt dat het Zorginstituut voor de bespreking van het geneesmiddel niraparib drie inspraakverzoeken heeft ontvangen van de patiëntenorganisatie, beroepsgroep en de fabrikant. Ook voor de PCSK9-remmers hebben zich sprekers gemeld, namelijk namens de beroepsgroep en de twee fabrikanten van de geëvalueerde middelen. Na verzending van de stukken is er  
15 nog een brief van de patiëntenorganisatie ontvangen over niraparib, welke met de commissie is gedeeld en op de website is geplaatst. Een laatste mededeling is dat in de voorlegger over de PCSK9-remmers de twee stofnamen waren omgewisseld. Dit is in de stukken op de website aangepast. De voorzitter vraagt of er nog leden zijn met een conflicterend belang. Dat blijkt niet het geval.  
20

## 2 Verslag van de vergadering van 23 april 2021 (92)

Er zijn geen opmerkingen bij of naar aanleiding van het verslag. Indien de twee afwezige leden eveneens geen opmerkingen hebben, zal het verslag ongewijzigd worden vastgesteld.

25

### 3 Stukken ter kennisneming

De voorzitter vraagt of er nog leden zijn die vragen of opmerkingen hebben naar aanleiding van de stukken ter kennisgeving. Carla Hollak geeft aan dat het haar was opgevallen dat er in het GVS-advies over trientine geen advies is geformuleerd over de prijs van het middel. Het betreft een bestaand middel dat opnieuw voor een weesindicatie op de markt is gebracht voor een hoge prijs. Zij vraagt zich af of de commissie nog een signaal kan uitbrengen aan de RvB hierover. De voorzitter vraagt de plaatsvervangend secretaris of dit mogelijk is. Zij antwoordt bevestigend. Marcel Verweij geeft aan dat het goed is om hieraan toe te voegen dat het gaat om een middel dat heel goedkoop was en nu een hoge prijs heeft gekregen. Marcel Canoy geeft aan dat is afgesproken dat de commissie dergelijke 'omgekatte' middelen in de toekomst zal gaan bespreken. De voorzitter concludeert dat de commissie het van belang vindt dat dit signaal alsnog wordt overgebracht aan de RvB. In de toekomst zullen dergelijke dossiers besproken worden in de commissie. De voorzitter bedankt Carla Hollak voor haar belangrijke signaal.

30

35

40

### 4 Niraparib als onderhoudsbehandeling bij gevorderd ovariumcarcinoom

De voorzitter nodigt de medewerkster uit het onderwerp in te leiden. Zij doet dit aan de hand van een presentatie (bijlage 1). De voorzitter bedankt de medewerkster voor haar inleiding en vraagt of er nog leden zijn met vragen. Jan van Busschbach heeft een vraag met betrekking tot de onzekerheid. De resultaten op progressievrije overleving zien er halverwege het onderzoek hoopvol uit. Hij wil weten of hij het goed begrepen heeft dat het nog onbekend is wat het middel doet op overleving. De medewerkster antwoordt dat die data inderdaad nog niet beschikbaar zijn. De fabrikant dient tegen die tijd zijn data aan te bieden aan de EMA. Jan van Busschbach vraagt zich af of de aanname is dat de winst in progressievrije overleving één op één door vertaald kan worden naar algehele overleving. De medewerkster antwoordt dat dat inderdaad de hypothese is en zo ook gerekend is in het kosteneffectiviteitsmodel. Carla Hollak begrijpt dat wordt uitgegaan van een curatieve interventie. Zij is geen expert, maar vraagt zich af of dat realistisch is, maar beseft zich dat dit misschien meer een vraag voor de beroepsgroep is. De voorzitter geeft aan dat dit ook de vraag was van het afwezige lid, Jos Schols. De medewerkster antwoordt dat het inderdaad de intentie is, maar dat er patiënten zijn die recidiveren. Carina Hilders heeft een vraag over de kosteneffectiviteit en dan vooral over de kosten van het actief volgen beleid. Zij vraagt zich af hoe die kosten tot stand zijn gekomen en deze kosten lijken haar aan de hoge kant. De medewerkster licht toe dat de som is van de kosten van handelingen zijn die nodig zijn bij patiënten in het actief volgen beleid en dat deze zijn gevalideerd door de klinisch experts van de fabrikant. De medewerkster licht toe dat ze geen signaal van de WAR heeft ontvangen dat dit niet correct bepaald zou zijn. Hans Gelderblom begrijpt dat de effecten ten opzichte van placebo groter zijn in de groep met de BRCA1/2-mutatie dan in de groep zonder de mutatie. Voor de groep met mutatie is de conclusie dat het niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hij is benieuwd hoe het Zorginstituut dit ziet, maar moet deze vraag misschien eerder stellen aan de beroepsgroep. Er zijn geen verdere vragen.

50

55

60

65

70

75

De voorzitter nodigt Arlette van der Kolk uit om namens de patiëntenorganisatie in te spreken. Haar inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 2. Zij geeft aan geen

80 conflicterende belangen te hebben. Ook Pauline Evers is aanwezig om eventuele vragen van de commissie te beantwoorden. Jan van Busschbach heeft een vraag met betrekking tot de kwaliteit van leven. Hij begrijpt dat er in de studie geen  
verschil in kwaliteit van leven is gevonden in vergelijking met placebo, terwijl de  
85 insprekerster in haar inleiding aangeeft dat haar achterban de winst in kwaliteit van leven benadrukt. Hij vraagt zich af waar die discrepantie door komt. De insprekerster geeft aan dat zij niet weet waarom dat verschil niet uit de studie blijkt. De vrouwen die zij gesproken heeft ervaren dit wel zo. Het middel geeft het  
90 gevoel dat de kanker onder controle is. Eén patiënt gaf ook aan dat zij het moeilijk vindt om aan te geven wat het middel voor haar betekent, doordat het middel nog niet beschikbaar is. Carina Hilders heeft een vraag die hieraan gerelateerd is. De insprekerster geeft aan dat het een wereld van verschil is. Carina Hilders wil graag weten wat het verschil dan is ten opzichte van actief volgen. De insprekerster antwoordt dat het om een aandoening gaat die vaak pas laat wordt vastgesteld doordat vrouwen vaak pas klachten ervaren als de ziekte al  
95 vergevorderd is. Bij actief volgen is het probleem dat vrouwen bang zijn dat ze klachten weer te laat zullen opmerken. Zij zijn het vertrouwen in hun lichaam kwijtgeraakt. Ze herhaalt nogmaals dat het feit dat er geen verschil in kwaliteit van leven is gevonden niet strookt met wat zij heeft gehoord van lotgenoten. Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de inspreker voor haar heldere toelichting.

100 De voorzitter nodigt An Reyners uit namens de beroepsgroep van oncologen om in te spreken. Zij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. Haar inspraak is bijgevoegd als bijlage 3. De voorzitter bedankt de insprekerster en vraagt of de leden nog vragen hebben. Marcel Canoy reageert dat een deel van de inspraak hem boven de pet ging waarschijnlijk omdat hij geen arts is. Zijn vraag is of er licht zit tussen de conclusie van de commissie BOM en de WAR en waar dat aan  
105 ligt. De insprekerster antwoordt dat er verschil zit tussen beide standpunten. De WAR komt tot de conclusie dat het niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, terwijl de commissie BOM de voorkeur uitspreekt voor olaparib bij patiënten met een mutatie. Bij het standpunt van de commissie BOM is het mogelijk voor patiënten die olaparib niet verdragen niraparib te proberen. De  
110 groep met de mutatie lijkt in vergelijking met placebo meer baat te hebben bij niraparib dan de groep zonder mutatie. De insprekerster licht toe dat zij verwacht dat het aantal patiënten dat behandeld zal worden met niraparib kleiner is dan opgenomen in het rapport van het Zorginstituut omdat de criteria overeenkomstig de studie strikt zijn en niet alle patiënten zonder mutatie daaraan zullen voldoen.  
115 Een voorzichtige inschatting is dat het om de helft van de patiënten gaat. Op de vraag van Marcel Canoy of het Zorginstituut hiermee rekening heeft gehouden, antwoordt de medewerkster dat dat niet het geval is, omdat het lastig te onderbouwen is. Op de vraag van Marcel Canoy welke consequenties dit heeft, antwoordt de medewerkster dat dit alleen van invloed is op de budgetimpact.  
120 Carla Hollak bedankt de insprekerster. Als ze het goed begrijpt is de intentie curatie. Zij wil graag weten hoe de insprekerster verwacht dat het behandelalgoritme eruit komt te zien, zeker gezien de HIPEC en de andere middelen zoals bevacizumab die eraan zitten te komen. De insprekerster antwoordt dat het streven curatie is, bij stadium 4 lukt dat bij 20% van de  
125 patiënten en bij stadium 3 bij 35%. Dat is echt het doel van de behandeling, daarom zijn OS data zo van belang. Ook voor de commissie BOM om tot een positief advies te komen. De insprekerster vindt het indrukwekkend dat deze data al naar één jaar gevonden worden, terwijl de behandeling drie jaar duurt. De

130 toekomst zal moeten uitwijzen of het ook effect heeft op overleving. Het  
behandelalgoritme is nog lastig. In Nederland beschikken we over de HIPEC-  
behandeling. Ongeveer 2/3 van de Nederlandse patiënten die aan de niraparib  
studie meededen heeft neoadjuvant chemotherapie ontvangen. In Nederland  
zouden deze patiënten standaard met HIPEC behandeld worden. Dit betreft  
dezelfde patiëntengroep als die in aanmerking komt voor niraparib. Een deel van  
135 de vrouwen is daarmee geholpen, maar nog onduidelijk is hoeveel en welk effect  
dit heeft op niraparib. De inspreekster verwacht dat de absolute risico reductie  
voor niraparib hierdoor in de praktijk wat lager zal liggen, maar die data hebben  
we niet. Bevacizumab heeft nog steeds een negatief standpunt van de commissie  
BOM. Dat betekent dat de beroepsgroep in principe voor deze indicatie in  
140 Nederland geen bevacizumab geeft. Carla Hollak geeft aan begrepen te hebben  
dat er nog studies lopen waarbij bevacizumab gecombineerd wordt met een PARP-  
remmer. Zij vraagt zich af wat dat voor de Nederlandse praktijk betekent. De  
inspreekster geeft aan dat dat lastig is omdat de vergelijkende arm in die studie  
niet vergelijkbaar is met de Nederlandse situatie, waardoor het twijfelachtig is wat  
145 je met de resultaten kunt. Hans Gelderblom meldt dat de HIPEC behandeling  
invloed heeft, maar dat dat echt iets Nederlands is, wat het interpreteren van de  
data lastig maakt. Hij vraagt of de inspreekster er vertrouwen in heeft dat de  
artsen zich aan de indicatievereisten houden indien het wordt toegelaten tot de  
basisverzekering. De inspreekster acht het van belang dat het indicatiegebied  
150 helder wordt beschreven en daar zullen de artsen zich aan moeten houden. Hans  
Gelderblom begrijpt dat je voor de patiënten met een BRCA-mutatie de PARP-  
remmer later kunt geven. Hij vraagt wat de verwachting van de inspreekster is  
over dat middel vroeg dan wel laat geven; gaat dat verschil maken? De  
inspreekster antwoordt dat in deze setting je de patiënt nog probeert te genezen.  
155 Je moet je afvragen of het nog zinvol is om dit middel bij een recidief in te zetten.  
Veel data ontbreekt nog. Carina Hilders merkt op dat de lopende studies relatief  
een klein aantal patiënten betreffen. Zij vindt het ingewikkeld wat wel en niet toe  
te laten, en waar ze zich op moet baseren. De inspreekster meldt dat zij daar  
anders tegenaan kijkt. Tot voor kort was er weinig sprake van ontwikkeling van  
160 geneesmiddelen voor deze populatie. Tot op heden waren er geen middelen die  
overlevingswinst lieten zien. HIPEC is ook nog afwachten, maar we hopen  
vooruitgang te boeken met de PARP-remmers. Er zijn geen verdere vragen. De  
voorzitter dankt de inspreekster en nodig de heer Van Beek uit namens de  
producent.

165 Op de vraag of de heer Van Beek conflicterende belangen heeft, anders dan dat  
hij werkzaam is voor de producent is het antwoord nee. Zijn inspreektekst is  
bijgevoegd als bijlage 4. Marcel Canoy zou graag van het Zorginstituut horen hoe  
is meegenomen dat de patiënten uit de olaparib arm en de niraparib arm lastig te  
170 vergelijken zijn, waardoor bias ontstaat. De medewerkster antwoordt dat het in  
dit geval gaat om een indirecte vergelijking. Het Zorginstituut gebruikt de GRADE  
methodiek om de onzekerheid in kaart te brengen. Er wordt afgewaardeerd als er  
onzekerheden zijn, zoals onnauwkeurigheid en verschillen in factoren. Op basis  
van de GRADE beoordeling komen we tot de conclusie dat het vertrouwen in de  
175 resultaten, in GRADE termen, laag is. Dit komt onder meer doordat de groepen  
niet geheel vergelijkbaar waren. Het kan niet uitgesloten worden dat niraparib een  
minder groot effect heeft dan olaparib, waarbij gekeken is naar de kortere  
progressievrije overleving, het aantal stakers en de bijwerkingen. De WAR is  
hierover ook advies gevraagd. Carla Hollak geeft aan dat dit een lastig punt is,  
180 maar dat dit niet de rol van de ACP is, maar van de WAR. Carla Hollak vraagt de

inspreker of zij goed begrepen heeft dat hij van mening is dat de kosten van olaparib en niraparib vergelijkbaar zijn. Zij dacht uit het rapport begrepen te hebben dat de kosten van de behandelingen wel degelijk verschillen. De inspreker antwoordt dat de kosten per maand voor beide middelen gelijk zijn. Carla Hollak reageert dat zij de indruk heeft dat doordat de duur van de behandeling met niraparib langer is, de behandeling duurder uitvalt. Marcel Verweij begrijpt dat het middel voor deze indicatie een weesgeneesmiddelenstatus heeft gekregen, maar vraagt zich af of er nog indicatie-uitbreidingen aan zitten te komen, aangezien dit van belang is voor de prijsonderhandeling. De inspreker antwoordt dat het middel ook onderzocht wordt bij prostaat- en borstkanker. Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter bedankt de inspreker en opent de discussie na het geven van de volgende samenvatting:

Het middel is bewezen effectief voor een kleine indicatie, namelijk voor de populatie zonder mutatie. Voor die groep is de behandeling ook kosteneffectief. Jan van Busschbach deelt de mening dat het iets lijkt te doen en kosteneffectief is, maar zijn grootste probleem is dat die conclusies gebaseerd zijn op hoop, namelijk de hoop dat de winst in ziektevrije overleving straks ook leidt tot een vergelijkbare toename in overleving. Dat is de hypothese, maar dat weten we gewoon niet. Deze hoop vertaalt zich ook nog niet in winst in termen van kwaliteit van leven. Dat is geen ramp, dat zie je vaker. Dat heeft ermee te maken dat we goed kunnen omgaan met negatieve dingen in de toekomst. Je verdringt dat je op een dag dood zal gaan en daarom ervaar je een goede kwaliteit van leven. Vanuit maatschappelijk oogpunt willen we echter geen geld uitgeven aan enkel hoop, maar aan daadwerkelijk langer leven. Tot nu toe is er blijkbaar weinig geweest dat werkt. Dat roept bij hem de twijfel op of dit middel dan wel een wondermiddel is. Jan van Busschbach is van mening dat we iets moeten doen aan die onzekerheid. Het is veel geld voor een hoopvol perspectief. Hij is van mening dat we moeten voorkomen dat we als maatschappij alle risico's gaan dragen en vindt dat dit type risico thuis hoort bij de fabrikant. De voorzitter licht toe dat onzekerheid vaak ook bij andere dossiers een rol speelt, waarbij dit zich vertaalt in het advies om de prijs te onderhandelen. De voorzitter vraagt of dat ook het advies van Jan van Busschbach is. Jan van Busschbach antwoordt dat dat zou helpen, maar dat er ook aan andere arrangementen kan worden gedacht. Marcel Canoy sluit zich daarbij aan. Het is van belang om de risico's en rendementen op een goede manier te verdelen tussen maatschappij en fabrikant. Deze onzekerheid vindt hij een risico voor de fabrikant, maar blijkbaar is het middel zo hoopvol dat de studieresultaten niet worden afgewacht. Hij wil naar een arrangement waarin is meegenomen dat wanneer het toch niet zo mooi blijkt te zijn, het risico voor de fabrikant zijn rekening komt. Een ander risico is dat het breder wordt ingezet dan de inclusiecriteria. Dat risico ligt niet bij de fabrikant en zou ook niet bij de overheid moeten liggen. Marcel Canoy is op zoek naar een arrangement dat recht doet aan de innovatie, maar waarbij de risico's op de goede plaats komen te liggen. Carina Hilders sluit zich aan bij Jan van Busschbach en Marcel Canoy. Het betreft een verschrikkelijke ziekte, meestal doordat het te laat wordt opgemerkt. Zij hoopt dat dit middel een verschil gaat maken. Het is wel van belang om de effectiviteit te blijven volgen. Zij deelt de mening dat het risico als gevolg van onzekerheid bij de fabrikant hoort te liggen. Het is de verantwoordelijkheid van de beroepsgroep om het conform afspraken in te zetten. Carla Hollak begrijpt de discussie over onzekerheid, maar is van mening dat dit middel echt een verschil lijkt te maken voor deze patiënten. Probleem is dat een lange follow up nodig is voor overleving. Een supergoed middel wordt dan niet op

235 waarde gewaardeerd als je daarop gaat wachten. Op korte termijn wordt al een  
groot verschil gevonden, dat geeft veel hoop en dat moeten we waarderen. Marcel  
Canoy reageert dat hij dat niet betwijfelt, maar dat het risico voor rekening van  
de fabrikant zouden moeten zijn indien blijkt dat het niet leidt tot  
overlevingswinst. De maatschappij zou hiervoor niet moeten opdraaien. Een ander  
punt dat Marcel Canoy wil maken is dat het gaat om een bestaand product, een  
indicatie-uitbreiding, waarbij in de toekomst nog meer uitbreidingen te  
240 verwachten zijn. Het is hem een doorn in het oog dat prijzen voor indicatie-  
uitbreidingen gelijk worden gesteld aan de eerste indicatie. De inspanningen die  
de fabrikant heeft moeten leveren zijn lager, waardoor het hanteren van dezelfde  
prijs niet uitlegbaar is. Bij de onderhandelingen moet dat meegenomen worden.  
De voorzitter licht toe dat de commissie dit punt vaker heeft gemaakt. Carla  
245 Hollak heeft nog eens gekeken en concludeert dat op basis van de rapporten dat  
er wel degelijk een verschil in kosten bestaat tussen olaparib en niraparib. Ze  
vraagt het Zorginstituut daar nog eens naar te kijken. Wat betreft het punt van de  
negatieve stand van de wetenschap en praktijk voor de subgroep met mutatie,  
vraagt ze zich af welk deel van de patiënten olaparib niet verdraagt. De  
250 mogelijkheid bestaat om in het individuele geval hiervoor vergoeding te vragen  
aan de zorgverzekeraar, off label. Dat is wel een enorme toer. Ze benadrukt dat  
ze niet op de stoel van de WAR wil gaan zitten. Marcel Canoy vindt ook dat als het  
slechts om een paar gevallen gaat, off-label wellicht een oplossing biedt. Mevrouw  
Reyners geeft aan dat het nog niet duidelijk is om hoeveel patiënten het gaat. De  
255 meeste patiënten verdragen olaparib, eventueel met een dosisreductie. Carla  
Hollak reageert dat ze geen expert is, maar dat het procedureel wel mogelijk is  
om een zorgverzekeraar te vragen om het uit coulance te vergoeden. Hans  
Gelderblom verwacht dat er binnen afzienbare tijd meer PARP-remmers op de  
markt zullen komen. Een medewerkster licht toe dat vergoeding vragen bij een  
260 zorgverzekeraar voor een individueel geval altijd kan. Vergoeding hoeft niet eens  
uit coulance te zijn. Vergoeding voor de hele populatie ligt anders. Mevrouw  
Reyners heeft het even snel opgezocht in een studie en daaruit blijkt dat 12 van  
de 260 patiënten in de studie de behandeling met olaparib voortijdig heeft  
gestaakt heeft. Marcel Canoy vindt het argument 'altijd handig om achter de hand  
265 te hebben' niet valide, zeker niet bij zulke kleine groepen. Carla Hollak is van  
mening dat je ook andersom zou kunnen redeneren, dat in geval van kleine  
groepen het juist wel een argument is. Marcel Canoy begrijpt dat, maar vindt wel  
dat de risico's niet ten laste moeten komen van de premiebetaler. De voorzitter  
denkt dat het goed is om de redenering zoals net besproken wordt  
270 gecommuniceerd met de WAR om in zijn algemeenheid eens naar te kijken. Het is  
niet aan de ACP om daarover een uitspraak te doen. Marcel Verweij sluit zich aan  
bij de eerdere leden. Hij vindt ook dat er een redelijke basis ligt om te adviseren  
de prijs te onderhandelen. Tegelijkertijd kost dat tijd. Hij zou ook willen dat het  
middel snel beschikbaar komt, een dilemma dus. Marcel Canoy snapt het  
275 argument, maar denkt dat de commissie bij alle effectieve middelen wil dat het  
snel beschikbaar komt. Dan zou je nooit kunnen onderhandelen.

280 De voorzitter probeert samen te vatten welke argumenten in de discussie zijn  
genoemd anders dan hij al eerder had samengevat. Zoals vaker is er sprake van  
onzekerheid over de overleving. Ook betreft het een indicatie-uitbreiding, waarbij  
op termijn meer indicatie-uitbreidingen te verwachten zijn. De commissie vindt dit  
argumenten om een prijsonderhandeling te starten. Tegelijkertijd benadrukt de  
commissie het ook belangrijk te vinden om het middel snel beschikbaar te maken.  
Ook wil de commissie in de praktijk volgen hoe het middel werkt en of het

285 daadwerkelijk leidt tot een klinisch relevante overlevingswinst. Wat betreft het  
negatieve standpunt voor de groep patiënten met de mutatie, volgt de commissie  
de conclusie van de WAR. In individuele gevallen is wellicht vergoeding op andere  
manieren mogelijk. De opmerking van de commissie hoe om te gaan met  
dergelijke uitzonderingen, zal gecommuniceerd worden met de WAR. Hij vraagt de  
290 commissie of dit advies volstaat of dat hij argumenten heeft gemist. Jan van  
Busschbach vult aan dat onderhandeling van belang is om te zorgen dat het risico  
als gevolg van onzekerheid niet op de maatschappij wordt afgeschoven. Ook de  
commissie BOM heeft besloten tot een voorlopig positief standpunt om dezelfde  
reden. Hij denkt ook dat als de fabrikant overtuigd is dat het werkt, zij ook bereid  
295 zullen zijn om dat risico te dragen. Carla Hollak herhaalt dat het wellicht goed is  
om te kijken of er nou een verschil in kosten zit tussen olaparib en niraparib.  
Niraparib lijkt duurder. Wellicht dat het bij de onderhandeling van waarde kan  
zijn. Er zijn geen verdere aanvullingen. De voorzitter licht toe dat het secretariaat  
het advies zal uitwerken en zal afstemmen met de commissie.

300

## **5 Tussenevaluatie PCSK9-remmers (evolocumab & alirocumab) ter behandeling van volwassenen met hypercholesterolemie**

De voorzitter nodigt twee medewerkers uit om het onderwerp in te leiden (bijlage  
5). De voorzitter is van mening dat deze casus laat zien dat cyclisch pakketbeheer  
305 nuttig is, maar voordat hij conclusies gaat trekken vraagt hij de leden of er nog  
vragen zijn voor de medewerkers. Marcel Canoy heeft veel waardering voor de  
evaluatie, maar één ding begrijpt hij niet. Het betreft de relevantie van de  
gekozen uitkomstmaat wanneer de Amerikaanse beroepsgroep daar al afscheid  
van heeft genomen. De medewerker licht toe dat er weinig verband lijkt tussen  
310 verlaging van LDL-niveaus en sterfte. Marcel Canoy geeft aan dat te begrijpen,  
maar begrijpt niet waarom wordt doorgemodderd met die uitkomstmaat. Carla  
Hollak is van mening dat de commissie misschien niet op de stoel van de  
beroepsgroep moet gaan zitten. Haar vraag is welke rol het Zorginstituut zou  
moeten spelen bij een dergelijke fundamentele vraag, die zelfs mondiaal speelt.  
315 Zij worstelt ermee. De voorzitter wil de discussie nog even parkeren. De  
secretaris meldt dat Jos Schols nog een vraag heeft gesteld in zijn email. Jos  
Schols vraagt zich af waarom de eerdere evaluaties niet zijn gepubliceerd. De  
medewerkster licht toe dat in de consultatie kritiek geuit was op de methodiek,  
namelijk dat een kwalitatief deel ontbrak. Dat kwalitatieve deel is aan de evaluatie  
320 toegevoegd. Omdat niet duidelijk was welke invloed dat op de evaluatie zou  
hebben, is ervoor gekozen eerdere versies niet te publiceren.

De voorzitter nodigt de heer Anho Liem uit om namens de beroepsgroep in te  
spreken. Hij doet dit zowel namens de cardiologen als de internisten en aan de  
325 hand van drie slides (zie bijlage 6). Op de vraag of hij conflicterende belangen  
heeft, meldt hij dat hij de laatste 30 jaar betrokken is geweest bij onderzoeken,  
waaronder de PARP-remmers, maar ook op het gebied van hartfalen en  
hartritmestoornissen. Als bestuurslid van de werkgroep Cardiologie Nederland is  
hij betrokken geweest bij het coördineren van RCT op dit terrein. Daarnaast is hij  
330 lid van de werkgroep CVA-richtlijnen en heeft hij een adviserende rol bij de  
hartstichting. De voorzitter vraagt of er nog vragen zijn voor de inspreker. Marcel  
Canoy bedankt de inspreker en weet niet of hij alle vergelijkingen met de  
vaccinaties en toeslagenaffaire begrijpt. Hij werd getriggerd door de woorden van  
de inspreker dat het ongepast gebruik in het niet valt in vergelijking met de het  
335 niet gebruiken van gepast gebruik. Hij vraagt het Zorginstituut of zij ook gekeken  
hebben hoeveel patiënten afgezien hebben van behandeling. Zo niet dan lijkt hem

340 dat een omissie. Aan de inspreker wil hij vragen hoe dat dan komt. De inspreker antwoordt dat niet te weten en dat daarvoor een gedragsdeskundige nodig is. Hij geeft aan dat artsen vaker te maken hebben met patiënten die geen geloof hebben in de behandeling van de arts, maar bijvoorbeeld wel in een knoflooktabletje. Er zijn geen verdere vragen.

345 De voorzitter nodigt mevrouw Van der Stel van fabrikant Amgen uit om in te spreken. Zij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben en zal het kort houden. Haar inspreektest is bijgevoegd als bijlage 7. De voorzitter vraagt of er nog vragen zijn. Marcel Verweij wil graag weten wat voor onderzoek de fabrikant nu nog doet en of er wordt gekeken naar cardiale events en sterfte. Zij antwoordt dat in de FOURIER studie gekeken is naar effecten op hart- en vaatziekten en het voorkomen hiervan. Marcel Verweij vraagt of het klopt dat niet alleen naar LDL is gekeken. De inspreekster antwoordt dat de studie aantoont dat evolocumab 350 bijdraagt aan de reductie van cardiale events. Er zijn geen verdere vragen. De heer Liem vult nog aan dat de studie een enorme reductie van aantal events laat zien en bij de hoog risico patiënten ook verlenging van de event-vrije-periode.

355 De voorzitter nodigt Maartje Jacobs uit om in te spreken namens de fabrikant Sanofi. Er is geen sprake van een conflicterend belang. Haar inspreektest is bijgevoegd als bijlage 8. Er zijn geen vragen.

360 De voorzitter licht toe dat de commissie geen advies zal uitbrengen. Het agendapunt was bedoeld om de commissie op de hoogte te brengen van de evaluatie in het kader van cyclisch pakketbeheer. De voorzitter zelf vond dit nuttig om te doen en hoopt vaker dergelijke onderwerpen terug te zien op de agenda. Deze waarneming en het verslag van de discussie zal de bijdrage van de commissie zijn. Carla Hollak wil twee dingen melden. Zij juicht dergelijke 365 evaluaties toe. Het levert een aantal interessante observaties op. De klinische praktijk evolueert. Door nieuwe inzichten kloppen de bijlage 2 voorwaarden niet meer. De voorgestelde ZonMW studie lijkt Carla Hollak niet zinvol. Zij zou graag de beroepsgroep wat meer willen ondersteunen en adviseert het praktisch te houden. Met betrekking tot de andere discussie 'LDL-niveau als surrogaat voor 370 cardiale events en sterfte' vraagt zij zich af of dat iets is voor het Zorginstituut of dat het meer op het terrein van de beroepsgroep ligt om op te pakken. Marcel Verweij sluit zich aan bij Carla Hollak. Hij vindt het mooi om cyclisch te kijken hoe iets in de praktijk uitpakt, maar acht het ook van belang om te kijken naar de fundamentele vraag die het Zorginstituut niet zelf kan oplossen. Zorginstituut kan 375 wel een rol spelen bij het agenderen ervan. Hans Gelderblom vindt dat er in Nederland één duidelijke richtlijn moet komen en nageleefd moet worden. Als de richtlijn niet goed is, moet hij aangepast worden. Het lijkt hem goed in het vervolg ook te kijken naar praktijkvariatie. Indien de beroepsgroep de aanpak van de evaluatie niet juist vindt, zou hij willen voorstellen de beroepsgroep te vragen 380 zelf met een voorstel te komen. Hij is ook een voorstander van cyclisch pakketbeheer. Carina Hilders vindt dat eveneens en vindt het belangrijk om ervan te leren. Zij vindt de fundamentele vraag ook te ver gaan voor het Zorginstituut. Het Zorginstituut zou zich moeten richten op gepast gebruik. Marcel Canoy onderschrijft wat is gezegd en is benieuwd naar de reactie van het Zorginstituut 385 over de mogelijke onderbehandeling. De medewerkster antwoordt dat het Zorginstituut niet over data beschikt waaruit onderbehandeling te halen is. Daarom beperkt de evaluatie zich tot naleving van de bijlage 2 voorwaarden. De medewerker is van mening dat het antwoord van mevrouw Van der Stel op de



390 vraag van Marcel Verwey enige nuancering behoeft. De FOURIER studie zou 4 jaar  
lopen, maar is na twee jaar gestaakt. Primaire uitkomstmaat betrof een composiet  
uitkomstmaat. Als je kijkt naar sterfte als gevolg van cardiovasculaire ziekte was  
er geen verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep. Uiteindelijk  
395 hebben we het hier over preventieve medicatie en het effect op overlijden en zien  
we hier geen verschil. Op moment van stoppen was er een klein verschil in sterfte  
ten nadele van de interventiegroep, weliswaar niet significant maar we weten niet  
wat het verschil in sterfte zou zijn geweest als de studie niet voortijdig zou zijn  
gestopt.

400 De voorzitter rondt het agendapunt af. Zoals eerder toegelicht hoeft dit  
agendapunt niet te resulteren in een advies, maar was bespreking meer bedoeld  
om te vernemen hoe adviezen in de praktijk uitpakken en ervan te leren. Cyclisch  
pakketbeheer is belangrijk. Dit was een start van de discussie hoe hiermee in de  
toekomst om te gaan. Hij bedankt de medewerkers en de insprekers.

## 405 **6 Rondvraag en sluiting**

Het spijt de voorzitter dat hij een minuut of tien is uitgelopen. Er zijn geen vragen  
voor de rondvraag. Hij dankt een ieder voor zijn aanwezigheid en bijdrage en sluit  
de vergadering.

# Bijlage 1 bij verslag ACP 94-2

Zorginstituut Nederland

## Niraparib (Zejula®) bij eierstokkanker

Sluisgeneesmiddel

| Van goede zorg verzekerd |

### Geregistreerde indicatie

Niraparib als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.

*Niraparib is in 2017 door de EMA geregistreerd als onderhoudsbehandeling bij het gerecidiveerde ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, onafhankelijk van de BRCA-status. Voor deze indicatie is niraparib automatisch toegelaten tot het verzekerde pakket.*

### Eierstokkanker in cijfers\*

in Nederland

In 2020 kregen 115.047 mensen kanker. 1,2% daarvan kreeg eierstokkanker.

55% de meeste vrouwen die eierstokkanker krijgen zijn tussen de 55 en 85 jaar

5-jaarsoverlevingskans	35%
10-jaarsoverlevingskans	26%

1.360 aantal vrouwen dat eierstokkanker kreeg

1.067 aantal vrouwen dat overleefde aan eierstokkanker in 2019

**KWF**

Populatie	Aantal
Totale incidentie	1.342
Stadium FIGO III/IV	949
Hooggradig	735
Hooggradig, stadium III/IV, geheel of gedeeltelijk platinum sensitief	625
Patiënten zonder bewezen BRCA1/2 mutatie	500
Patiënten met bewezen BRCA1/2 mutatie	125

### Werking van PARP remmers

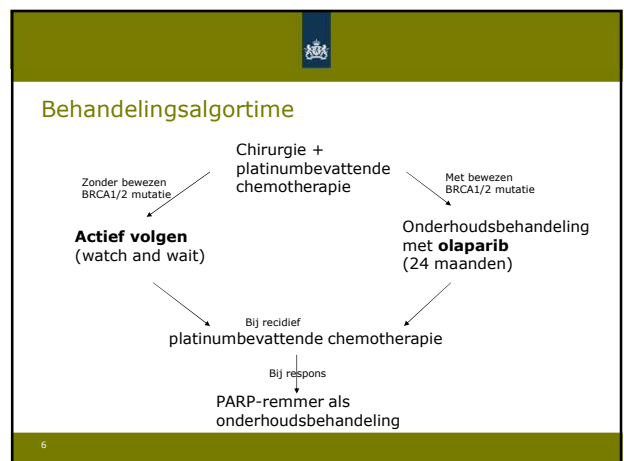
**Niraparib**

Aanbevolen startdosering  
- 1 x 200 mg (2 capsules) per dag

Bij >77kg, ≥150.000 bloedplaatjes/μL:  
- 1 x 300 mg/dag (3 capsules) per dag

In geval van bijwerkingen:  
- 1 x 100mg (1 capsule) per dag

Behandeling tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, of behandelstop 3 jaar



# Bijlage 1 bij verslag ACP 94-2

## Effectiviteit niraparib

**Ten opzichte van actief volgen**

Klinisch relevante verlenging (+5 maanden) van progressievrije overleving ten opzichte van actief volgen

- Immature gegevens m.b.t. algehele overleving
- Kwaliteit van leven: geen verschillen met actief volgen

**Ten opzichte van olaparib**

- De studiepopulatie verschillen teveel in prognostische factoren
- Onduidelijk of niraparib even goed werkt als olaparib
- Absoluut en relatief gezien liet niraparib een minder groot effect zien t.o.v. olaparib

7

## Ongunstige effecten

**Ten opzichte van actief volgen**

- Meer graad 3-4 ongunstige effecten, reversibel/behandelbaar
- Verhoging van het aantal stakers

**Ten opzichte van olaparib**

- Meer graad 3-4 ongunstige effecten en stakers t.o.v. olaparib
- Onduidelijk of niraparib verschilt van olaparib

8

## Stand van de wetenschap en praktijk

- Niraparib voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2 mutatie
  - Onzekerheid over verbetering van algehele overleving
- Niraparib voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten met bewezen BRCA1/2 mutatie
  - Op basis van de indirecte vergelijking blijft het onduidelijk of er sprake is van minstens gelijkwaarde t.o.v. olaparib
  - Niet uit te sluiten dat:
    - er sprake is van een slechtere effectiviteit op basis van absolute en relatieve gegevens over de PFS t.o.v. olaparib
    - niraparib gepaard gaat met meer graad 3-4 t.o.v. olaparib

9

## Volume en kosten niraparib

Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling met niraparib in aanmerking komt	500
Kosten niraparib per capsule	€91,02
Kosten niraparib per maand (gemiddeld)	€4.841
Kosten over 13,77 maanden	€66.665

10

## Budget impact en kosteneffectiviteit

Meerkosten niraparib in jaar 3 na opname	€15,4mln
ICER referentiewaarde €30.000/QALY	€18.927/QALY

Niraparib is kosteneffectief ten opzichte van actief volgen


11

## Conclusie niraparib (Zejula®)

- Niraparib voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2 mutatie
- Meerkosten zijn €15,4 mln in het derde jaar
- Niraparib is kosteneffectief ten opzichte van actief volgen

12


## Bijlage 1 bij verslag ACP 94-2



Vragen aan de commissie

1. Heeft u alle argumenten om de pakketcriteria te wegen?
2. Wat is uw weging van deze argumenten?
3. Tot welk advies komt de commissie op basis van deze argumenten?

13



14

Geachte dames en heren,

Mijn naam is Arlette van der Kolk. Ik ben zelf patiënt en in 2015 gevraagd om bestuurslid belangen behartiging bij Stichting Olijf te worden. Omdat ik zelf geen ervaring heb met parp-3 remmers, spreek ik vandaag graag uit naam van de lotgenoten met eierstokkanker om aan te geven wat niraparib voor hen gaat betekenen.

“Zoals u waarschijnlijk weet, is eierstokkanker een relatief weinig voorkomende diagnose, 1400 nieuwe diagnoses per jaar, die helaas nog altijd pas in een gevorderd stadium ontdekt wordt en waarbij in de afgelopen decennia weinig vooruitgang is geboekt in effectieve behandelingen en daarmee prognose.

De vrouwen die wij spreken zijn enorm blij met de resultaten van het fase 3 klinisch wetenschappelijk onderzoek, Ze laten zien dat voor de grote groep vrouwen met eierstokkanker winst te behalen is in de adjuvante setting met een parp-3 remmer (zoals beschreven in de technische brief). Geweldig ook dat de commissie BOM, een positief advies heeft uitgebracht over niraparib.

Tegelijkertijd zijn er grote zorgen dat dit middel niet beschikbaar komt waardoor de prognose niet verbeterd.

Voor de groep vrouwen met BRCA-gerelateerde eierstokkanker, de kleinste groep – minder dan 200 per jaar –, is al eerder winst aangetoond met de PARP 3 remmer olaparib en deze is ook opgenomen in het verzekerd pakket. Ook worden parp-3 remmers inmiddels als standaard zorg ingezet bij andere vormen van kanker, waaronder prostaatkanker.

Er is dus al veel bekend rond de parp-3 remmers. Onder andere dat het voor veel patiënten een relatief milde behandeling is, die de meesten in staat stelt een goede kwaliteit van leven te hebben. Dat houdt in dat wij ons ‘ding’ kunnen doen, zorgen voor het gezin, buitenshuis werken, kortom onderdeel zijn van de maatschappij.

Elke behandeling, zelfs een placebo, heeft bijwerkingen. U zult begrijpen dat de bijwerkingen van de behandelingen zoals chemotherapie, uitgebreide operaties al of niet in combinatie met chemotherapiespoelingen, in het niet vallen bij de verschrikkelijke klachten waarmee deze ziekte gepaard gaat en de slechte prognose.”

Als bestuurslid belangenbehartiging, kan ik dit pleidooi vanuit Olijf alleen maar ondersteunen. Er zijn nu vele vrouwen – en hun gezinnen, met regelmatig ook jonge kinderen – die nu niet de best beschikbare zorg krijgen en daardoor de kans missen dat de kanker veel langer onder controle blijft. Door dit middel eerder te geven, na de eerste behandeling, kan er voor deze groep vrouwen een enorm verschil worden gemaakt in tijd van leven in goede kwaliteit.

Vergis u niet wat een paar jaar uitstel van terug keer van de kanker betekent. Voor de lotgenote, haar gezin, maar ook de maatschappij. Veel van de vrouwen zijn gewoon aan het werk en kunnen dat met een parp-3 remmer beter doen, dan bij de bekende chemokuren die een slechtere kwaliteit van leven en een hogere ziektelast geven. Die patiënten zijn vaak doodziek. Dat is de praktijk van nu.

Olijf en de lotgenoten volgen deze beoordeling met belangstelling. Zorginstituut Nederland heeft een uitgebreide procedure opgezet, waarin terecht zowel naar de therapeutische waarde als naar de maatschappelijke kosten en baten is gekeken. Behandelingen moeten zinvol zijn en de gezondheidszorg moet betaalbaar blijven. Prijsonderhandelingen zijn goed, maar die moeten nu snel beginnen.

Daarbij mag wat betreft Olijf breed gekeken worden naar de inzet van niraparib, conform het advies van de commissie BOM. Voor de groep vrouwen met een niet-BRCA gerelateerde eierstokkanker is het essentieel dat er een parp-3 remmer beschikbaar komt. Voor de groep vrouwen met een BRCA-gerelateerde eierstokkanker is er olaparib. Een alternatief erbij kan zinvol zijn, in het bijzonder voor die vrouwen die om een of andere reden met olaparib niet uitkomen. En afhankelijk zijn van één middel is doorgaans niet gunstig.

Vandaag baseert u uw beslissing op belangrijke onderzoeken en rapporten. Het farmaco-therapeutisch rapport van Zorginstituut Nederland, waarin de therapeutische waarde is aangetoond. En het farmaco-economisch rapport, waarin wordt geconcludeerd dat deze toepassing van niraparib kosteneffectief is.

Dames en heren; de tijd dringt.

De zandloper loopt, terwijl we hier spreken, voor alle vrouwen in Nederland bezig met of zojuist afgerond een loodzware behandeling en die met de komst van parp-3 remmers een mogelijkheid tot verlenging van hun leven hebben.

Kostbare maanden, voor de vrouwen, hun families.

Dank u voor de gelegenheid om namens de beroepsgroep te mogen spreken.

Zoals u weet is er voor de indicatie primair gediagnosticeerd stadium III of IV ovariumcarcinoom MET een BRCAmut al de mogelijkheid om 2jaar onderhoudsbehandeling met olaparib te geven. cieBOM heeft hier een voorlopig positief advies voor gegeven, omdat de OS-data nog prematuur zijn.

Niraparib is de tweede PARP-remmer die voor dit indicatie gebied onderzocht is. De PRIMA-studie verschilt echter wel op een aantal punten met de SOLO1-studie, wat betreft het indicatie gebied en de duur van de behandeling.

Allereerst wil ik de duur van de onderhoudsbehandeling adresseren. Onderhoudsbehandeling met olaparib is maximaal 2 jaar, niraparib in de gepubliceerde studie 3 jaar, en naar wij begrepen hebben is het protocol geamendeerd en is het nu tot aan progressie of toxiciteit. Aangezien olaparib en niraparib niet met elkaar vergeleken zijn, pleiten wij bij hetzelfde indicatie gebied (patiënten met een BRCAmut) het middel in te zetten met de kortste duur van onderhoudsbehandeling. Daarnaast is het ons onduidelijk waarom niraparib langer dan 3 jaar (zoals in de studie) gegeven zou moeten worden. De studie opzet is dat het om een curatieve behandeling gaat. Zo is de studie ook door cieBOM beoordeeld. Daar past een behandeling tot aan progressie niet bij.

Dat brengt mij bij het indicatie gebied. Naast BRCAmut zijn in de PRIMA-studie ook patiënten met een BRCAwt geïnccludeerd. Van de 733 patiënten hadden er 373 een HRD-tumor, waarvan 223 een BRCAmut. De mediane PFS was significant langer in de HRD groep behandeld met niraparib ten opzichte van placebo, en ook in de ITT populatie. Van de HR-proficiënte groep was de PFS 8,1 maanden in de niraparib-groep en 5,4 maanden in de placebogroep (HR: 0,68 [95%-BI: 0,49-0,94]).

Het indicatie gebied van niraparib betreft dus niet alleen patiënten met een BRCAmut, maar ook alle BRCAwt die in de inclusiecriteria van de studie voldeden. Deze criteria zijn:

- hooggradig sereus of endometrioid ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom;
- primair gediagnosticeerd stadium III-ziekte (met residuale ziekte na primaire debulking) of stadium IV-ziekte;
- PS 0 of 1;
- in ieder geval 4 (later 6 en iedereen heeft 6 kuren gehad) cycli platinumbevattende chemotherapie gehad hebben, waarna er een complete of partiële remissie was ontstaan zonder meetbare tumorresten groter dan 2 cm;
- het CA 125-gehalte moest genormaliseerd zijn of 90 procent of meer zijn gereduceerd tijdens de primaire behandeling en ten minste 7 dagen stabiel zijn (geen toename >15%).

Het betreft dus een populatie met initieel een slechte prognose, zeer goed responderend op de standaardbehandeling, waarbij de PFS met niraparib beter wordt ten opzichte van placebo, maar de OS data nog niet bekend zijn.

Op basis van de beschikbare PARP-data pleit de beroepsgroep er voor om

1. niraparib beschikbaar te stellen voor patiënten met een BCRAwt tumor die voldoen aan de inclusiecriteria van de studie.

2. niraparib beschikbaar te stellen voor patiënten met een BRCAmut die om welke reden dan ook geen olaparib kunnen verdragen.

3. Indien niraparib beschikbaar gesteld wordt als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling dit voor de duur van 3 jaar te doen.

Herbeoordeling van de indicatie en plaatsbepaling van niraparib zal door cieBOM plaats gaan vinden zodra de OS data beschikbaar zijn.



Geachte voorzitter en leden van de Adviescommissie Pakket,

Op 29 oktober vorig jaar keurde de EMA niraparib goed voor vrouwen met eierstokkanker ongeacht hun BRCA status. Dat is goed nieuws: u heeft de resultaten gezien. De behandeling met niraparib resulteert in een verlenging van de progressievrije overleving voor de totale patiëntenpopulatie, met zelfs een kans op genezing.

Bij patiënten zonder BRCA-mutatie is het helder: de klinische en economische waarde van niraparib is vastgesteld door de WAR. Wij vragen u dan ook niraparib zo snel mogelijk toe te laten tot het verzekerde pakket.

Ook voor de groep van patiënten mét BRCA-mutatie is niraparib een goede optie waar behandelende specialisten graag over beschikken. Experts onderstrepen het belang van verschillende behandelopties in hun richtlijn. In de nu voorliggende beoordeling wordt gesteld dat de uitgevoerde indirecte vergelijking het vertrouwen dusdanig verkleint in de gevonden resultaten dat het onduidelijk blijft of niraparib minimaal even goed werkt als olaparib. De negatieve beoordeling die daarop volgt willen wij hier aan de orde stellen omdat de consequenties voor een beperkte groep vrouwen onredelijk hard uit kunnen pakken. We doen een beroep op u om een oplossing te vinden voor deze situatie door aan te sluiten bij de richtlijn (en de wens) van de beroepsgroep.

Ik licht beide punten graag toe.

Allereerst de groep van patiënten zonder BRCA-mutatie. Door de komst van niraparib is er voor hen eindelijk een effectieve onderhoudsbehandeling beschikbaar. De therapeutische waarde van niraparib wordt voor deze patiënten erkend door zowel het Zorginstituut als de beroepsgroep. Bovendien is niraparib in deze groep doelmatig met een kosteneffectiviteit die net onder de 20.000 euro per QALY ligt voor de base-case zoals de WAR die ons heeft gevraagd uit te voeren. Niraparib kan voor deze patiënten zonder BRCA-mutatie snel opgenomen worden in het verzekerde pakket.

Dan de groep van patiënten mét een BRCA-mutatie. De situatie is anders, maar ook hier zijn de experts ervan overtuigd dat niraparib waardevol is en op zijn minst als tweede PARP-remmer ingezet moet kunnen worden. Niraparib laat voor deze groep patiënten met een BRCA-mutatie een Hazard ratio zien van 0,40. Bovendien onderstrepen gespecialiseerde artsen en hun richtlijnen het belang van een alternatieve behandeling en zien zij de toegevoegde waarde voor patiënten met een BRCA-mutatie.

We zijn dan ook bijzonder verrast – en ook teleurgesteld – dat het zorginstituut anders heeft geconcludeerd door een in onze ogen onjuiste vergelijking.

Het gaat om de studies van niraparib en olaparib. Omdat niraparib is onderzocht bij patiënten met een aanmerkelijk slechtere prognose dan olaparib kunnen de uitkomsten niet goed vergeleken worden. Patiënten met stadium 3 zonder restziekte waren uitgesloten en dit was niet het geval in de olaparib studie. Nationale en internationale experts zijn het hierover eens dat een dergelijke vergelijking niet goed te maken is. Door dit toch te doen, wordt er een *biased* uitkomst berekend en dat levert geen betrouwbare vergelijking op. Ook het Zorginstituut concludeert dat de indirecte vergelijking uit kwam op laag bewijs doordat de patiënten tussen beide studies verschilden wat betreft effect-modificerende kenmerken. Niraparib lijkt hier het nadeel van de twijfel te krijgen.

Op zijn minst zou gesteld moeten worden dat beide middelen equivalent zijn. Is het niet beter om in dat geval aan te sluiten bij de richtlijnen van de beroepsgroep?

Door het oordeel van het zorginstituut zou niraparib voor twintig procent van de vrouwen met eierstokkanker worden uitgesloten. Deze twintig procent kan inmiddels wel behandeld worden in alle andere landen waar niraparib als onderhoudsbehandeling in de eerste lijn is beoordeeld. Behandelaren kunnen daar zodoende beschikken over een wenselijk alternatief. Er zijn bovendien geen financiële risico's te verwachten in deze subgroep: de kosten van beide middelen zijn namelijk vergelijkbaar.

Vrouwen met eierstokkanker zijn over het algemeen net de zestig gepasseerd als zij deze diagnose krijgen. Ze werken vaak nog, leiden een druk sociaal leven en hebben nog genoeg dromen die ze willen najagen. De impact van de ziekte, het leed maar ook de hoop die zij hebben in de ontwikkeling op het gebied van behandelingen, lees je terug in de persoonlijke verhalen die zij delen.

We hopen dat u het belang van een alternatieve behandelmethodede erkent voor deze groep patiënten met een BRCA mutatie. U heeft de mogelijkheid om in bepaalde situaties een uitweg te bieden door een perspectief te kiezen dat niet gemist mag worden. Wij doen een beroep op u om een passende oplossing te vinden voor de ontstane situatie die nadelig is voor alle belanghebbenden. Vanzelfsprekend werken wij hier graag aan mee.

Dank u wel.

# Bijlage 5 bij verslag ACP 94-2

Zorginstituut Nederland

## Evaluatierapport GVS adviezen PCSK9-remmers

ACP vergadering 14 mei

Leonie Veltman & Ron van Asselt

| Van goede zorg verzekerd |

### GVS-adviezen PCSK9-remmers

- Cholesterolverlagende middelen evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) vergoed vanuit basispakket sinds 2016
- Vanwege hoge kosten is financieel arrangement afgesloten
- Voor bevorderen doelmatigheid (gepast gebruik) gelden nadere voorwaarden (bijlage 2)

#### Strekking bijlage 2 voorwaarden

PCSK9-remmers alleen geïndiceerd voor bepaalde patiëntgroepen  
*Geen data beschikbaar dus geen onderdeel van evaluatie*

PCSK9-remmers mogen ingezet worden;

- Indien maximaal verdraagbare statine in combi met ezetimib niet gewenste LDL (cholesterol) verlaging oplevert
- In combinatie met zowel statine als ezetimib
- In combinatie met enkel ezetimib indien statine-intolerantie voor minstens 3 typen statines is vastgesteld

2

### Opzet van evaluatie

- Kwantitatief (GIP databank):
  - ✓ Aantal patiënten en kosten
  - ✓ Gepast gebruik: statine en ezetimib gebruik voorafgaand en gedurende de PCSK9-remmer behandeling
- Kwalitatief: vragenlijst onder veldpartijen om resultaten te duiden met volgende thema's:
  - ✓ Duidelijkheid en toepasbaarheid van Bijlage 2 voorwaarden
  - ✓ Voorschrijfgedrag
  - ✓ Vaststellen van statine-intolerantie
- Schriftelijke consultatie bij veldpartijen

3

### Kernboodschap uit rapport: niet altijd sprake van gepast gebruik

✓ Kosten en volume binnen of onder raming

x Bijlage 2 voorwaarden:

- op aantal punten niet goed opgevolgd;
- op aantal punten onduidelijk of ze goed worden opgevolgd.

4

### Belangrijkste bevindingen

#### Statine en ezetimib beleid voorafgaand aan PCSK9-remmers

- Ruim 30% van de statine-intolerante groep voldoet niet aan statine-beleid voorafgaand aan PCSK9-remmer behandeling (intolerantie voor min. 3 typen)
  - Redenen: matige dossiervoering en/of weerstand bij patiënt
- Richtlijnen zijn niet eenduidig voor wat betreft statine-beleid voorafgaand aan PCSK9-remmers in statine-tolerante groep
  - MDR-CVRM richtlijn (geaccordeerd door beroepsgroep) en NHG standaard geven beleid anders weer, hoeveel typen statine moeten geprobeerd zijn? Niet duidelijk op welke richtlijn bijlage 2 doelt

#### Statine en ezetimib beleid gedurende gebruik van PCSK9-remmers

- De frequentie van de statine en ezetimib voorschriften komt niet overeen met de verwachting
  - Voor maximaal 3 maanden voorschrijven > verwachting dat er elke 3 a 4 maanden nieuwe declaratie is (bij 40-50% niet het geval)
  - Vermeende ezetimib intolerantie (artsen schrijven lagere dosering voor of adviseren niet in te nemen) en/of standaard suboptimale therapietrouw van preventieve medicatie.


5

### Aanbevelingen voor veld

1. De beroepsgroep kan meer helderheid scheppen over het statine-beleid in de diverse richtlijnen die gehanteerd worden. Dit omdat de richtlijnen nu niet eenduidig lijken op dit punt;
2. Voor behandelaren is het belangrijk om alert te zijn en te blijven op de registratie en het vaststellen van statine-intolerantie conform de EAS/ESC consensus;
3. De beroepsgroep kan wetenschappelijk onderzoek uitvoeren naar het bestaan van ezetimib-intolerantie. Hiervoor wijzen we ook op de mogelijkheid om dit via ZonMw uit te zetten.

6

## Bijlage 5 bij verslag ACP 94-2



### Een andere manier van beoordelen: cyclisch pakketbeheer.

ACP en Zorginstituut willen meer cyclisch pakketbeheer gaan doen; het evaluatieonderzoek naar de PCSK9-remmers is één van de eerste evaluaties waarbij we de ACP op de hoogte brengen omdat we vinden dat het relevant kan zijn i.h.k.v. cyclisch pakketbeheer.

7



### PCSK9-remmers en cyclisch pakketbeheer

Cyclisch pakketbeheer is hier aangewezen omdat er (inter)nationaal discussie is ontstaan of LDL levels geschikt zijn als surrogaat uitkomstmaat voor cardiale events.

Er zijn aanwijzingen dat het uitgangspunt 'hoe lager het LDL niveau, hoe beter' mogelijk niet juist is.

- De Amerikaanse cardiologische beroepsorganisaties hebben reeds in 2013 afstand genomen van LDL-verlaging 'as surrogate marker for cardiovascular disease'.

Aangezien de PCSK9-remmers o.b.v. deze surrogaat uitkomstmaat zijn toegelaten tot het pakket en omdat er hoge kosten mee gepaard gaan, adviseren wij om nader onderzoek te (laten) verrichten.

8



### Vragen aan commissie

1. Wat roepen de resultaten van deze evaluatie bij de commissie op?
2. Wat vindt de commissie van de genoemde aanbevelingen?
3. Deelt de commissie onze gedachtegang om de effectiviteit van PCSK9-remmers op harde eindpunten nader te (laten) onderzoeken, en zo ja, heeft de commissie nog meegevers?
4. Heeft de commissie suggesties/aanbevelingen voor deze of voor toekomstige evaluatie(s)?

9

### Evaluatie pakketadviezen PCSK9 remmers: waar gaat het om ?

- Criteria omschreven door ZIN in samenspraak met producenten en beroepsgroep
- Evaluatie van "misbruik" cq "niet-gepast" gebruik
- Omdat dit betaalbaarheid en doelmatigheid in de weg staat
- In het algemeen is deze stelling juist.
- Echter ..
  - Vergelijk dit bijvoorbeeld nu eens met de huidige vaccinatie ..

### Evaluatie pakketadviezen PCSK9 remmers:

- Voor de dokter is analyse naar ONGEPAST gebruik in het onderhavige veel minder interessant dan het verzuimen van GEPAST gebruik
- > 25% van pat met zeer hoog risico bijv na doorgemaakt ACS of DM maakt GEEN gebruik van statine behandeling .. om een scala van redenen
  - Net als dat nu het geval is met vaccinaties vooral waar het AZ vaccin betreft bij hoog risico populatie
- > 50% van de gevallen voor GEPAST gebruik wordt geen PCSK9i ingesteld
  - Vaccinatie: ca 50% van de mensen wensen geen AZ vaccinatie te ontvangen
- Dit probleem is vele malen groter dan mogelijk ongepast gebruik
  - Bij vaccinaties: groepen die "voordringen" .. doorgaans volstrekt terecht.. en bij een enkele keer zeker vraagtekens bij te plaatsen !

### Ongepast gebruik:

- Huidige definitie van statine intolerantie: laat ruimte voor interpretatie over, strekt zich soms uit over zeer lange tijd, nergens achteraf in databases goed te achterhalen. Kortom: voor regulerend doel achterhaald.
- Nu wordt geen rekening gehouden met bijwerkingen op ezetimibe
- Huidige Nederlandse Richtlijnen zijn helder maar wellicht zullen we dit expliciet binnenkort aanpassen: bij PCSK9i of inclisiran en andere cholesterolverlagende therapie is van toepassing bij niet behalen van doelwaarden bij door patiënt maximaal getolereerde bestaande cholesterolverlagende therapie zoals statine en ezetimibe therapie (en huidige definitie "statine intolerantie" moeten we in deze setting dan ook laten vervallen)
- Met deze heldere bewoordingen zullen we als dokter eigenlijk helemaal geen ongepast gebruik bemerken (en achteraf ook vrijwel nooit eerder hebben bemerkt)
- Maar hoofdprobleem blijft: het juist NIET gaan toepassen of KUNNEN toepassen van GEPAST gebruik van cholesterolverlagende therapie (interessant onderwerp voor analyse vanuit ZIN ?)

## **Inspreektekst Amgen - ACP vergadering 14 mei 2021**

Allereerst hartelijk dank voor de mogelijkheid om tijdens deze ACP vergadering namens Amgen te kunnen reageren op het concept rapport evaluatie PCSK9 remmers. Door in de evaluatie in te zetten op zowel de kwantitatieve als kwalitatieve analyse zorgt het Zorginstituut voor een goede dialoog met alle betrokken partijen over de inzet van PCSK9-remmers in de theorie en de praktijk. Wij waarderen dat hierin alle betrokken partijen gehoord worden.

Een belangrijke conclusie uit het rapport is, naar onze mening, dat de huidige bijlage 2 voorwaarden in de praktijk grotendeels worden nageleefd. Het lijkt naar ons idee geen twijfel dat artsen en patiënten de geest van de vergoedingsvoorwaarden voor wat betreft behandeling met zowel statine als ezetimibe onderstrepen en – zo goed als mogelijk - naleven, maar dat men in de praktijk soms gedwongen wordt af te wijken hiervan, meestal vanwege bijwerkingen.

Amgen probeert bij te dragen aan het correct naleven van de huidige bijlage 2 voorwaarden door in onze uitingen consistent te wijzen op de huidige vergoedingsvoorwaarden, en meer specifiek, het gebruik van ezetimibe te benadrukken.

Hartelijk dank.

Geachte Commissie,

Wij stellen de mogelijkheid om vandaag in uw vergadering in te spreken zeer op prijs. Het conceptrapport 'Tussenevaluatie PCSK9 remmers' is een uitgebreid rapport waarin vele aspecten worden besproken die relevant zijn voor het gebruik van PCSK9 antilichamen in de klinische praktijk. Wij hebben eerder ons commentaar op het rapport in de consultatieronde gedeeld met het Zorginstituut, waarvan een deel is bijgevoegd in het agendastuk, en ik zou enkele overwegingen hier nog graag aan u meegeven.

We willen het Zorginstituut complimenteren met de grondige aanpak en de aanpassingen die gedurende de jaren zijn doorgevoerd, waaronder de kwalitatieve analyse, om de evaluatie te verbeteren. Sanofi vindt het belangrijk dat de bijlage 2 voorwaarden worden nageleefd en in onze communicatie naar voorschrijvers benadrukken wij ook altijd dat gebruik van een statine en/of ezetimibe een voorwaarde is voor vergoeding. Zo dragen we bij aan gepast gebruik en wordt alirocumab (Praluent®) voorgeschreven aan patiënten die er het meeste gezondheidsvoordeel van hebben.

De kwantitatieve analyse op het naleven van de bijlage 2 voorwaarden is uitgevoerd op basis van declaratiedata (GIP databank). Zoals de beroepsgroepen ook aangeven in hun reactie, het patiëntendossier en de anamnese van de patiënt zijn mede bepalend voor het voorschrijven. Wij zijn van mening dat de methodologie die is gebruikt in het rapport niet toereikend is om conclusies te trekken over het wel of niet voldoen aan de criteria voor gepast gebruik. Ter illustratie het volgende voorbeeld: uit de declaratiedata blijkt dat een patiënt over een periode van drie maanden een aantal dagen een tablet ezetimibe zou zijn vergeten, dan voldoet deze patiënt in de analyse strikt genomen niet aan de vergoedingsvoorwaarden. Het zal echter niet van invloed zijn op de gezondheidswinst die deze patiënt heeft bij het gebruik van een PCSK9 antilichaam. Alhoewel dit voorbeeld een en ander wellicht uitvergroot, geeft het wel de beperking van de methodologie aan ten opzichte van het doel om vast te stellen of er sprake is van gezondheidswinst bij gebruik van PCSK9 antilichamen. Wij zien ruimte voor verbetering in de analyse en denken graag mee hoe dit toe te passen voor toekomstige analyses. Een besprekingspunt zou kunnen zijn hoe om te gaan met het niet kunnen verdragen van ezetimibe en hoe dit beter te definiëren, in lijn met het commentaar wat de beroepsgroep heeft gegeven. Patiënten die hun LDL-C streefwaarde niet bereiken met het gebruik van een statine en/of ezetimibe, op basis van compliance met die behandelingen in de dagelijkse praktijk, hebben baat bij het toevoegen van een PCSK9 antilichaam om hun cardiovasculaire risico te reduceren.

In de evaluatie wordt alleen gekeken naar 'overgebruik' van PCSK9 antilichamen en blijft 'ondergebruik' onderbelicht. De evaluatie van gebruikers en kosten laat zien dat de werkelijke patiënten aantallen en kosten lager liggen dan geraamd op het moment dat de PCSK9 antilichamen aan het basispakket werden toegevoegd. Hieruit blijkt dat voorschrijvers doelmatig gebruik nastreven en een zorgvuldige afweging maken welke patiënt een PCSK9 antilichaam voor te schrijven.

Tenslotte zou ik graag een toevoeging maken op de inleiding van het agendastuk waarin wordt beschreven dat de PCSK9 antilichamen zijn ingestroomd op basis van LDL-C als surrogaat uitkomst maar dat er geen bewijs zou zijn voor het voorkómen van cardiovasculaire events. In 2018 is reeds een zeer grote uitkomstenstudie van alirocumab gepubliceerd waarin bijna 19,000 zeer hoog risico patiënten werden geïncludeerd. Alirocumab liet een significant reductie zien op grote cardiovasculaire events én een nominaal significant reductie in overlijden door elke oorzaak. In het licht van de Nederlandse CVRM richtlijn wordt dit gedefinieerd als een klinisch relevant verschil.<sup>1</sup> Daarnaast krijgt toevoeging van een PCSK9-antilichaam aan statine en ezetimibe in de ESC/EAS Dyslipidemie richtlijn

---

<sup>1</sup> De CVRM richtlijn definieert 2% absolute risicoreductie (ARR) van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit over 10 jaar (NNT 50) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

de sterkst mogelijke aanbeveling (Categorie 1, Klasse A) voor zeer hoog risico patiënten, mede op basis van de uitkomstenstudies van de PCSK9 antilichamen. PCSK9 antilichamen laten een substantiële LDL-C reductie zien die gepaard gaat met een klinisch relevante reductie van het cardiovasculair risico als toevoeging aan orale lipidenverlagende therapie.

Ik hoop hiermee enige context te hebben gegeven aan het evaluatierapport en de andere punten die naar voren zijn gebracht en dank u voor de tijd.