Zorginstituut Nederland
Zorg

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

verslag

98
Adviescommissie Pakket

Datum
26 november 2021

Onze referentie
2021046729

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	26 november 10.45 uur
Vergaderplaats	Videoconferentie i.v.m. coronamaatregelen
Aanwezig	Romke van der Veen (voorzitter) Jan van Busschbach Marcel Canoy Hans Gelderblom Carina Hilders Carla Hollak Cor Oosterwijk Jos Schols Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	n.v.t.

1 Opening en mededelingen

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. Alle toehoorders vraagt hij zowel de camera als de microfoon uit te doen. Hij zal de insprekers uitnodigen om de camera en microfoon aan te zetten wanneer het moment daar is.

De secretaris meldt dat de volgende partijen zullen inspreken:
- de patiëntenvereniging AA& PNH voor ravulizumab;
- de patiëntenorganisatie NFK/Asbestslachtoffers Nederland voor ipilimumab/nivolumab
- de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) voor de monitor weesgeneesmiddelen.

Daarnaast zijn de behandelend artsen Saskia Langemeijer voor ravulizumab en Sjaak Burgers voor ipilimumab/nivolumab bereid gevonden om vragen van de commissie te beantwoorden.
Het Zorginstituut heeft nog geen beleid gevormd met betrekking tot het verzoek van de NFK of het voor hen ook mogelijk is om enkel vragen te beantwoorden.
Er is geen sprake van conflicterende belangen bij de commissieleden.

2 Verslag van de vergadering van 22 oktober 2021 (97)(ACP 98-2)

Er is een opmerking bij de regels 165-175 waarin het punt wordt gemaakt dat het van belang is om voorzieningen te treffen voor toekomstige indicatie-uitbreidingen. De reactie van de voorzitter daarop is een ander punt en kan voor verwarring zorgen. De voorzitter stelt voor zijn zin weg te laten. De commissie kan zich daarin vinden. Het verslag wordt met die wijziging vastgesteld.

3 Stukken ter kennisgeving (ACP 98-3)

De commissie heeft geen vragen of opmerkingen naar aanleiding van de stukken ter kennisgeving.

4 Ravulizumab bij PNH (ACP 98-4)

Een medewerkster geeft ter inleiding een presentatie (bijlage 1). De commissie heeft de volgende vragen voor de medewerkster:

- We weten de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling met eculizumab niet, want die was in het verleden van onvoldoende methodologische kwaliteit. In totaal geven we 26 miljoen uit aan eculizumab voor PNH. Dat is gemiddeld 350.000 euro per patiënt per jaar uit voor de 74 behandelde patiënten. De kosteneffectiviteit is in ieder geval niet verbeterd, lijkt het. De medewerkster antwoordt dat dat de niet onderhandelde prijs betreft en dat de kosten per patiënt per jaar wat anders is dan de kosteneffectiviteit.
- Het enige verschil is gebruiksgemak maar wel er worden wel meerkosten gevraagd. De verwachting is dat er weinig extra kosten voor ontwikkeling en onderzoek zijn geweest. De medewerkster antwoordt dat ze dat niet weet, maar dat de meerkosten van 0,3 miljoen t.o.v. de niet-onderhandelde prijs meevallen.
- Ravulizumab zal toegevoegd worden aan het weesgeneesmiddelen-arrangement. Is al duidelijk hoe? Had het expertisecentrum ook geen geld ontvangen van ZON/MW? Medewerkster antwoordt dat nog onduidelijk is hoe het in het arrangement opgenomen gaat worden. Het expertisecentrum is wel aan het onderzoeken of de dosering individueel geoptimaliseerd kan worden. Voor zover zij weet was het onderzoeksbudget voor de indicatie aHUS.
- De besparing op kosten voor het ziekenhuis zijn niet meegenomen in de budgetimpactanalyse, omdat daar enkel naar geneesmiddelenkosten en -besparingen wordt gekeken.
- In de studie is geen verschil in kwaliteit van leven gevonden. Zij begrijpt echter dat er toch sprake is van gebruiksgemak voor de patiënt.

De heer Koekoek spreekt in namens de patiëntenvereniging AA&PNH. Zijn inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 2. Er zijn geen vragen voor hem.

De volgende antwoorden heeft de behandelend arts mevrouw Langemeijer gegeven op de vragen:

- Zij heeft geen conflicterende belangen.
- Er is loopt internationaal een onderzoek naar een biosimilar. Dat is reeds in Rusland geregistreerd. Radboud UMC heeft ook aan dat onderzoek deelgenomen. Laatste patiënt heeft de studieperiode nog niet afgerond, waardoor de studie nog niet is beëindigd. Er zal dus nog enige tijd overheen gaan. Zij heeft ook geen inzicht in tussentijdse resultaten. Er zijn nog geen

berichten of er ook biosimilars voor ravulizumab in ontwikkeling zijn.

- Het is niet de verwachting dat patiënten die op eculizumab reageren niet zullen reageren op ravulizumab. Er zal nog plaats zijn voor eculizumab voor de behandeling van zwangere vrouwen, omdat daarover voor ravulizumab nog weinig bekend is. Mogelijk dat eculizumab ook in de acute fase ingezet zal blijven worden omdat die sneller werkend is.
- Er bestaat een internationaal register, waarin ook de gegevens van alle 140 Nederlandse patiënten worden verzameld. Dit register is mede bedoeld om de lange termijn effecten te onderzoeken. Fabrikant Alexion is op dit moment de eigenaar van het register, maar er zijn verregaande gesprekken om te komen tot een academisch gesponsord register vanaf begin volgend jaar. Zowel behandelde als onbehandelde patiënten zijn opgenomen in het register en ook patiënten die met nieuwe middelen behandeld gaan worden zullen worden opgenomen.
- Er zijn ook enkele studies gaan naar subcutane toediening van ravulizumab. Ook komt er op korte termijn een nieuw geneesmiddel aan.

De voorzitter opent de discussie. De vraag is of ravulizumab opgenomen dient te worden in de basisverzekering, zo ja tegen welke prijs. Vertrekpunt van de discussie is dat ravulizumab vergelijkbaar is aan eculizumab wat betreft effectiviteit, dat in het pakket zit en waarvoor een prijsarrangement is afgesloten. Ravulizumab heeft wel een groter gebruiksgemak. De volgende argumenten zijn in de discussie genoemd:

- in geval van weesgeneesmiddelen is het marktwerking vaak lastig. In dit geval komt er binnen afzienbare tijd een biosimilar voor eculizumab en/of een concurrerend middel op de markt. Indien bij opname van ravulizumab hier geen rekening mee wordt gehouden, is de verwachting dat het ministerie zijn onderhandelingspositie verliest. Patiënten zullen immers wanneer ze gewend zijn aan behandeling 1 keer per 8 weken niet gauw terug willen naar behandeling 1 keer per 2 weken. De (komst van) concurrentie moet benut worden. Het is waarschijnlijk lastig om erachter te komen wat de prijs van de biosimilar zal gaan worden. Het onderhandelingsbureau zou hiervoor met Amgen contact op kunnen nemen. Idealiter zou de prijs van ravulizumab niet hoger, of slechts iets hoger, mogen zijn dan de prijs van de biosimilar van eculizumab.
- Omdat ravulizumab niet leidt tot een betere overleving, maar tot een groter gebruiksgemak is het ethisch rechtvaardig om te stellen dat ravulizumab niet meer mag kosten dan de onderhandelde prijs van eculizumab. Er bestaat immers reeds een goed werkend middel voor deze patiënten. Het is niet uitlegbaar om nog meer geld uit te geven aan behandeling voor deze patiënten, enkel voor meer gebruiksgemak. Eculizumab kent hoogstwaarschijnlijk een zeer ongunstige kosteneffectiviteit en door nog meer geld uit te geven, treedt nog meer verdringing op van andere zorg. Dat geldt zou ook besteed kunnen worden aan handen aan het bed.
- De kosten voor ontwikkeling, onderzoek en op de markt brengen van ravulizumab zijn naar verwachting niet hoog geweest.
- De commissie is zeer te bespreken over het internationale register waarin gegevens van zowel onbehandelde en behandelde PNH-patiënten worden verzameld.
- Het advies zal een nee tenzij zijn, want de standaardbehandeling kent reeds een zeer ongunstige kosteneffectiviteit, waardoor er geen sprake kan zijn van ja, mits.’

- Het gebruiksgemak leidt kennelijk niet tot een toename in kwaliteit van leven, maar invoelbaar is het wel.

De voorzitter formuleert de conclusie welke later door het secretariaat verder zal worden uitgewerkt en voorgelegd aan de commissie. Ravulizumab kent een groter gebruiksgemak en vergelijkbare effectiviteit als eculizumab. Het advies betreft een nee, tenzij formulering vanwege de ongunstige kosteneffectiviteit van eculizumab. Het middel kan in het pakket opgenomen, mits het niet duurder is dan de onderhandelde prijs van eculizumab. De commissie acht enkel gebruiksgemak geen reden om een hogere prijs te betalen. Het feit dat er een biosimilar en een concurrerend middel binnen afzienbare tijd verwacht worden, zou bij de prijsonderhandeling betrokken moeten worden en tot verdere prijsdaling moeten leiden.

5 Monitor weesgeneesmiddelen in de praktijk 2021 (ACP 98-5)

Een medewerkster leidt het agendapunt in met een presentatie (bijlage 3). De heer De Haart spreekt vervolgens in namens de VIG. Zijn inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 4. De heer De Haart heeft de volgende antwoorden gegeven op vragen van de commissie:

- Er is geen sprake van conflicterende belangen, anders dan dat hij werkzaam is bij de VIG.
- Op de vraag hoe het staat met de toegankelijkheid in andere landen, antwoordt de heer De Haart dat in Duitsland weesgeneesmiddelen direct worden toegelaten en dat data worden verzameld. Pas na enige tijd wordt de beoordeling gestart. In Duitsland is daarom sprake van snellere toegang.
- Op de vraag om met proactieve voorstellen te komen, antwoordt de inspreker dat zij dat niet alleen kunnen.

De voorzitter opent de discussie. De volgende reacties zijn genoemd:

- De commissie stemt in met de conclusies en de aanbeveling die is gedaan om rekening te houden dat prijzen niet automatisch dalen nadat periode van marktexclusiviteit is afgelopen. Dit advies zou zelfs breder dan weesgeneesmiddelen moeten gelden.
- De twee beperkingen van de arrangementen, vrijblijvendheid en financiering van registers, komen al meerdere jaren terug in de conclusies. De commissie maakt zich zorgen hierover en zou sterker tot actie willen aansporen op deze punten. Partijen moeten hierop aangesproken worden.
- De commissie vindt het goed om te zien dat steeds meer patiënten met een zeldzame aandoening behandeld worden, maar maakt zich zorgen over de sterk stijgende kosten, zowel macro-budgettair als per patiënt per jaar. Het is de vraag of registers in voldoende mate bijdragen om deze groei te beteugelen.
- Er zou naast alleen de kosten van weesgeneesmiddelen ook meer aandacht mogen komen voor de opbrengsten.
- Meer in kaart brengen wat de conclusies en aanbevelingen zijn geweest bij eerdere edities van de monitor en wat ermee is gedaan.
- Algemeen positieve waardering voor de monitor.
- In een komende monitor mag meer aandacht komen voor het Europese beleid, bijvoorbeeld de European Reference Networks en Europees HTA beleid.

De voorzitter vraagt het secretariaat op basis van bovenstaande punten een

advies te formuleren en voor te leggen aan de commissie.

6 Ipilimumab in combinatie met nivolumab bij inoperabel longvlieskanker (ACP 98-6)

Een medewerkster leidt het agendapunt in met een presentatie. Naar aanleiding daarvan stellen de leden enkele vragen.

- Vraag: Er is geen vergelijking gedaan met nivolumab als monotherapie. Is dat niet geïndiceerd? Anders weet je niet of je al met beide middelen aan de slag moet gaan.
  Antwoord: nivolumab als monotherapie is niet geregistreerd als eerstelijnsbehandeling, wel als tweedelijns. Van nivolumab alleen wordt in deze groep geen voordeel verwacht.
- Vraag: Er is sprake van meerkosten in het derde jaar. Iets dat een gelijke waarde heeft, leidt toch niet tot meerkosten?
  Antwoord: Dat is alleen in het geval dat de behandeling tegen de gevraagde prijs wordt toegelaten.

Vervolgens spreekt de heer Widdershoven van de Asbestslachtoffers Vereniging Nederland (AVN) in. Er is bij hem geen sprake van conflicterende belangen. De inspraaktekst gaat als bijlage 5 bij dit verslag. Er zijn geen vragen voor de inspreker. De voorzitter bedankt de heer Widdershoven.
Vervolgens bestaat de mogelijkheid voor de leden om vragen te stellen aan de heer Burgers die namens de beroepsgroep aanwezig is. Ook bij hem is er geen sprake van conflicterende belangen. De leden stellen de volgende vragen.

- Vraag: De WAR heeft terecht de data van de ESMO niet meegenomen, maar hoe schat de heer Burgers de overleving in van de ipilimumab/nivolumab groep? Antwoord: Dat is nu 8 maanden, maar hoe langer de groep wordt gevolgd, hoe groter het verschil wordt. Er lijkt een plateau te ontstaan, ook al komt dat nog niet tot uiting in de hazard ratio en in de mediane overleving. Er is een kleine groep waarbij de kanker lang onder controle blijft. Wanneer je een patiënt een perspectief kan bieden dat mogelijk na vier jaar de kanker nog onder controle is met een goede kwaliteit van leven, is dat een behandeloptie die je met de patiënt wilt bespreken. Het verschil in kwaliteit van leven met de chemotherapie is significant. Het overlevingsplateau is niet statistisch significant. In dit geval is statistisch significant en klinisch relevant niet hetzelfde.

De voorzitter bedankt de heer Burgers voor zijn bereidheid vragen te beantwoorden en start de bespreking. Er is sprake van een behandeling die voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk. Voor één van de twee subgroepen is er echter geen sprake van meerwaarde, maar van een gelijke waarde ten opzichte van chemotherapie. Voor de groep waarbij sprake is van een meerwaarde ligt de kosteneffectiviteit onder de referentiewaarde die van toepassing is in de klasse van de hoogste ziektelast, waar hier sprake van is..

De leden hebben komen tot de volgende reacties/argumenten:

- Dit is een duidelijk en gedegen rapport van het Zorginstituut/WAR. De subgroep-analyses zijn heel duidelijk. Goed dat de WAR alleen meerwaarde heeft geconcludeerd voor de epitheloïde tumor groep.
- Het argument dat de inspreker namens de AVN naar voren brengt dat de samenleving een verantwoordelijkheid naar deze groep die grotendeels ziek is geworden door blootstelling aan asbest tijdens het werk, wordt onderschreven. Dat geldt echter niet op in het geval er sprake is van gelijke waarde, wel wanneer

er sprake is van meerwaarde of wanneer er twijfel is aan de meerwaarde.
- Er is sprake van een indicatie-uitbreiding. Het is fijn dat de ICER onder de referentiewaarde zit, maar deze combinatie is al op de markt voor vier indicaties, waarvan drie reeds vergoed worden. Waarom wordt er dan nog zo een hoog bedrag gevraagd? Moeten we als samenleving betalen wat de gek ervoor geeft omdat deze patiëntengroep er zo slecht aan toe is?

De voorzitter concludeert dat er sprake moet zijn van een forse prijsdaling omdat dit al de vijfde indicatie is voor deze behandelcombinatie.
Er is vervolgens enige discussie over het feit dat bij een kleine groep mogelijk sprake is van langdurige overleving. Wat de discussie ingewikkeld maakt is dat er bij de ene subgroep sprake is van een meerwaarde en voor de andere groep van een gelijke waarde. Het is niet mogelijk om een percentage te noemen waarmee de prijs zou moeten dalen voor beide subgroepen. Maar duidelijk is dat de prijsdaling aanzienlijk moet zijn, ook voor de groep met meerwaarde. Het is immers de vijfde indicatie. De voorzitter stelt dat de prijs voor de groep met gelijke waarde zeker niet duurder mag zijn dan de chemotherapie, maar misschien nog lager omdat het de vijfde indicatie is. Ook voor de groep waarbij sprake is van een meerwaarde moet de prijs fors dalen. De referentiewaarde moet geen focaal punt worden. Als er 10% af gaat, betaal je nog teveel, het betreft immers de vijfde indicatie. De voorzitter zegt dat de commissie stapsgewijs tot een advies is gekomen waarbij de gelijke waarde (voor een deel van de groep) en de vijfde indicatie (voor de gehele groep) een rol spelen. Het advies wordt door de secretarissen uitgewerkt en aan de leden voorgelegd.

7 Rondvraag en sluiting

Er zijn geen vragen voor de rondvraag. De vergadering loopt met 9 minuten iets uit, maar het was vanwege het grote aantal agendapunten ook wel krap. De voorzitter bedankt iedereen voor zijn of haar bijdragen en sluit af.

Zorginstituut Nederland

ravulizumab (Ultomiris®)

Sluisgeneesmiddel

Annemieke van der Waal, Simone de Vries, Amarens Geuzinge

1

Te bespreken indicatie

Ravulizumab is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH):

- bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit;
- bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.

Ravulizumab is tevens geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS).

→ Voor beide indicaties in de sluis geplaatst
→ Voldoet voor aHUS **niet** aan de stand van wetenschap en praktijk

2

paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

Niet erfelijke zeldzame beenmergziekte met zeer variabel klinisch beeld.

Soort klachten:
- ernstige vermoeidheid,
- benauwdheid,
- buikpijn,
- erectiele dysfunctie,
- slikstoornis,
- geelzucht en donkere verkleuring van de urine.

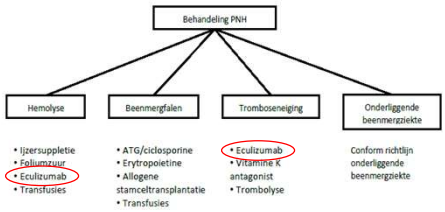
Onbehandeld: verkorte levensverwachting.

Manifesteert voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar)

In de Nederlandse PNH registratie (onderdeel van de internationale PNH registratie):
- tot begin 2016 125 patiënten geïncludeerd (waarschijnlijk onderschatting).
- Van deze patiënten werd ongeveer de helft behandeld met eculizumab.

3

Behandelingsalgoritme (Nederlandse Vereniging voor Hematologie)



Ravulizumab: zelfde plaats als eculizumab (zijn beiden complementremmers)
- is een langwerkende versie van eculizumab (Soliris®).
- moet 8 wekelijks worden toegediend; eculizumab 2 wekelijks.

4

Effecten ravulizumab vs eculizumab

Twee non-inferioriteitsstudies met directe vergelijking – vergelijkbare effectiviteit:

		ravulizumab	eculizumab
Complement-remmer naïef	Transfusie-onafhankelijk	N=92 (73,6%)	N=80 (66,1%)
	Mate van hemolyse (LDH normalisatie; gecorrigeerde incidentie)	0,54	0,49
Klinisch stabiel op eculizumab	Transfusie-onafhankelijk	N=85 (87,6%)	N=81 (82,7%)
	Mate van hemolyse (LDH normalisatie; gecorrigeerde incidentie)	0,61	0,57

Kwaliteit van leven: vergelijkbaar.

Vergelijkbaar bijwerkingenprofiel:
- meest voorkomende ongunstige effecten waren hoofdpijn, nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, diarree en misselijkheid.

Beperkte gegevens over effectiviteit en veiligheid op lange termijn.

5

Stand van de wetenschap en praktijk

Ravulizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk

Onzekerheden:
- Effectiviteit en veiligheid op langere termijn

6

Volume en kosten ravulizumab

Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling met ravulizumab in aanmerking komt	48
Kosten ravulizumab per patiënt per jaar, 1e jaar vervolgjaren	€373.421 €312.224
De totale meerkosten in het derde jaar na opname	€0,3 miljoen*

*op basis van de bruto (niet-onderhandelde) prijs; daadwerkelijke meerkosten zijn hoger

7

7

Kosteneffectiviteit ravulizumab

Niet van toepassing
- Gelijke waarde vs eculizumab

Kosteneffectiviteit eculizumab
(beoordeling 2016, herbeoordeling 2017):
- Destijds berekende ziektelast was 0,77
  - Hoge ziektelast is aannemelijk.
  - Betreft ziektelast voordat behandeling beschikbaar was.
- Analyse was van onvoldoende methodologische kwaliteit
- ICER: € 480.00 per QALY (niet realistisch geacht)
- Prijs moest met 77% zakken; bij herbeoordeling advies 90% korting
- Biosimilars voor eculizumab zijn in ontwikkeling

8

8

Conclusie ravulizumab

- Ravulizumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de genoemde indicatie (PNH)
- Meerkosten zijn €0,3 miljoen in het derde jaar
- Kosteneffectiviteit is niet bepaald
  - Vergelijkende behandeling eculizumab was niet kosteneffectief
  - Er bestaat een prijsarrangement voor eculizumab.
- Bestaande weesgeneesmiddelenarrangement zal worden uitgebreid met ravulizumab.

9

9

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?

10

10

Vrijdag 26 november ZiNL rapporten Ravulizumab (Ultomiris®).

Goedemorgen/ middag aanwezigen.
Mijn naam is Cor Koekkoek; ik ben voorzitter van de stichting AA & PNH en ben in 2004 gediagnosticeerd met PNH; een PNH-ervaringsdeskundige dus. Ook heb ik ervaring met het gebruik van Eculizumab, dat ik ruim 2 jaar heb gebruikt, èn het gebruik van Ravulizumab. Sinds oktober 2017 doe ik namelijk mee aan de fase-3 studie met Ravulizumab. Als ervaringsdeskundige, en ook met de input van onze patiënten, wil ik een lans breken voor het opnemen van Ravulizumab in het basispakket.

Vanwege de tijd wil ik nu niet uitgebreid ingaan op waarom de Stichting ervan overtuigd is dat de behandeling met Ravulizumab kostenbesparend is – dit hebben we namelijk al in onze schriftelijke reactie toegelicht.
Ik wil mijn spreektijd graag gebruiken om reacties van patiënten met u te delen aangaande hun ervaringen met Ravulizumab en die luiden als volgt.

1e Sinds dat ik Ravulizumab toegediend krijg moet ik slechts 1x per 8 weken naar het ziekenhuis i.p.v. 1x per 2 weken.
2e Ik moet veel minder vrije dagen opnemen voor de toediening van mijn medicatie
3e Mijn agenda wordt nu veel minder beheerst dan bij 14-daagse toediening, ik moest er met Eculizumab veel omheen plannen.
4e Ik kan eindelijk wat langer op vakantie dan 10 tot maximaal 12 dagen i.v.m. het feit dat ik iedere 14e dag weer terug moest zijn in het ziekenhuis.
5e Ik denk veel minder vaak aan mijn ziekte.
6e Het is voor mij een zegen dat ik niet meer elke twee weken Eculizumab toegediend moet krijgen. Het is een hele klus om elke twee weken geconfronteerd te worden met je aandoening en te plannen in je agenda vooral met vakanties en feestdagen. De kwaliteit van leven is er heel erg op voor uitgegaan.
7e Het is voor mij veel minder belastend omdat ik nu maar 1 maal in de 8 weken aan het infuus moet.
8e Na 4 jaar deel te hebben genomen aan de fase 3 studie zou het voor mij een enorme domper zijn om weer terug te gaan naar de 2 wekelijkse toediening.

De PNH-patiënten die op dit moment Ravulizumab gebruiken geven dus aan dat de 8-wekelijkse toediening een verbetering oplevert van hun kwaliteit van leven ten opzichte van de 2-wekelijkse toediening van Eculizumab. Zij zijn hierdoor aanzienlijk minder beperkt in hun deelname aan het sociale en economische leven en merken een positief effect op hun psychisch welbevinden. Kortom, de Stichting en ik zijn ervan overtuigd dat Ravulizumab de kwaliteit van leven van een groot deel van de PNH-patiënten significant zal verhogen. Dit zal hand-in-hand gaan met kostenbesparing.
Een andere mogelijkheid voor kostenbesparing is inmiddels toegevoegd aan de rapportage en betreft de studie van het Radboud UMC naar dosisindividualisering.

Tot slot willen wij ook aandacht vragen voor de zorg. Door de lagere frequentie van bezoek aan de dagbehandeling ontlasten wij ook de zorg, de artsen en verpleegkundigen die het de laatste jaren toch al zo moeilijk hebben, laten wij ook hen niet onbenoemd laten.

Namens de PNH-patiënten en de stichting zien wij argumenten genoeg om Ravulizumab in het basispakket op te nemen.

Ik wil u bedanken voor de spreektijd.

Zorginstituut Nederland

Monitor weesgeneesmiddelen 2021

ACP 26 november 2021

Angèl Link
Daisy Duell
Marijke Delsing
Lisanne Dennesen

| Van goede zorg verzekerd |

1

5e Monitor weesgeneesmiddelen

- Focus van deze monitor:
  - Ontwikkeling van de kosten en volume van weesgeneesmiddelen;
  - Monitoren en ontwikkelen van arrangementen;
    - Sebelipase alfa (Kanuma®) uitgelicht
  - Analyse prijsontwikkeling en marktaandeel generieken
- Doel monitor:
  - Monitoren toepassing weesgeneesmiddelen;
  - Ervaringen en resultaten weesgeneesmiddelarrangementen delen (proces en optimalisatie kosteneffectiviteit);
  - Verdieping onderwerp kwaliteit/toegankelijkheid/betaalbaarheid
  - Signaleren/agenderen van onderwerpen.

2

2

Belangrijkste bevindingen: kosten/volume ontwikkeling

- Tussen 2016 en 2020 is het vergoede bedrag gestegen met ruim 75% (van 261 miljoen naar 462 miljoen).
- Over deze vijf jaar steeg het aantal patiënten dat met deze middelen behandeld wordt met 50%
- Bijna jaarlijks één miljard euro gedeclareerd aan 20.000 patiënten (onderhandelingen niet meegenomen)
- Horizonscan: 67 nieuwe weesgeneesmiddelen of indicatie-uitbreidingen zijn de komende jaren te verwachten.

3

3

Belangrijkste bevindingen: weesgeneesmiddelarrangementen

- Verschillende partijen hebben zich ingezet, dit resulteert in toename van de afgesloten weesgeneesmiddelarrangementen
  - weesgeneesmiddel sebelipase alfa (Kanuma®) uitgelicht

Het Zorginstituut ziet twee belangrijke beperkingen bij vrijwel alle arrangementen;

1. *het opstellen van een weesgeneesmiddelarrangement is te vrijblijvend*
2. *er is onvoldoende structurele financiering voor de uitvoer van een weesgeneesmiddelenarrangement (jaarlijks terugkomend knelpunt)*

4

4

Belangrijkste bevindingen: analyse van prijsontwikkeling en marktaandeel van generieken

- Er komen weinig generieken beschikbaar voor niet-oncologische weesgeneesmiddelen.
- Generieken bij introductie lager in prijs dan merkgeneesmiddel
- Marktaandeel generiek ligt bij 3 van de 6 generieken lager dan het merkgeneesmiddel
  - Mogelijke verklaring: preferentiebeleid van zorgverzekeraars + recent beschikbaar komen van generieken
- Het Zorginstituut adviseert de minister de mogelijkheid te onderzoeken of het opnemen van een minimale prijsdaling na afloop van periode van marktexclusiviteit (ongeacht de komst van eventuele generieken) in wet- en regelgeving een oplossing is

5

5

Monitor 2022 en verder

- Eerste ervaringen pilot verantwoorde toegang weesgeneesmiddelen (open systeem)
- Stand van zaken weesgeneesmiddelen-arrangementen, in het bijzonder het verkrijgen van rapportages en de eindrapportage over de kosteneffectiviteit van eculizumab bij aHUS conform de Nederlandse richtlijn
- Kosten- en volume ontwikkelingen
- inzichten in de rol en taken van de expertisecentra

6

6

Vragen ACP

1. Komt u na lezen van de conceptmonitor tot andere conclusies dan zojuist gepresenteerd?
2. Welk onderwerpen zou volgens de ACP in de komende monitors meer aandacht behoeven?

Bijdrage ACP vergadering

Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen

Datum: 26 november 2021
Onderwerp: Concept monitor weesgeneesmiddelen 2021
Van: Wim de Haart (manager gezondheidseconomie en vergoedingen)

Geachte leden van de Adviescommissie Pakket,

Allereerst dank voor de mogelijkheid in te spreken over de concept monitor weesgeneesmiddelen. Ik wil graag starten met complimenten richting het Zorginstituut over de monitor. Deze geeft een duidelijk overzicht van de ontwikkelingen rond weesgeneesmiddelen in Nederland en de stand van zaken wat betreft de beschikbaarheid van deze middelen voor de patiënt. De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen heeft het Zorginstituut vorige week ook een gedetailleerde reactie hierop gestuurd, die onze visie maar ook onze zorgen goed duidelijk maakt.

In het algemeen kunnen we stellen dat de industrie steeds beter in staat is om geneesmiddelen voor zeldzame ziektes te maken. Dat komt doordat de wetenschappelijke kennis over zeldzame ziektes toeneemt net als de technologische mogelijkheden om deze middelen te ontwikkelen. Essentieel daarbij is het Europese stimuleringskader voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen.

Zien we de toekomst dan vol vertrouwen tegemoet? Helaas niet. Het systeem piept en kraakt op meerdere plekken. Aan de ene kant staat het Europese stimuleringskader onder druk en wordt gedacht dat deze stimuleringsmaatregelen niet meer langer nodig zijn. Ondanks de nog duizenden onbehandelbare zeldzame ziekten. En aan de andere kant zien we dat het steeds lastiger wordt om patiënten te voorzien van deze weesgeneesmiddelen. Dat laat de concept monitor ook heel duidelijk zien. Door verschillende oorzaken zijn we in de zorgwekkende situatie beland dat het merendeel van de door de EMA goedgekeurde weesgeneesmiddelen NIET beschikbaar is voor Nederlandse patiënten. Vorig jaar en in 2019 zijn volgens de monitor zeven weesgeneesmiddelen voor chronische aandoeningen toegelaten tot het verzekerde pakket. Uit getallen van de EMA blijkt dat er in dezelfde tijd een kleine 30 middelen een positief advies hebben gekregen.

Dat een groot aantal weesgeneesmiddelen niet beschikbaar zijn in Nederland is iets dat bij ons allemaal alle alarmbellen moet doen afgaan. Waarom zijn deze middelen niet beschikbaar voor de Nederlandse patiënt? Ouder onderzoek van het Zorginstituut geeft een veelvoud van oorzaken, van middelen die niet kosteneffectief zijn, tot bedrijven die geen middelen meer introduceren op de Nederlandse markt. Sommige van deze oorzaken worden

Prinses Beatrixlaan 548-550
2595 BM Den Haag
Postbus 11633
2502 AP Den Haag
070 313 22 22
info@innovatievegeneesmiddelen.nl

aangepakt, aan andere wordt niets gedaan. Het is goed te lezen dat het Zorginstituut deze studie wil actualiseren.

Maar met een nieuwe studie komen we er niet. Op dit moment doen veel partijen in de zorg pogingen de toegang tot weesgeneesmiddelen te verbeteren via weesgeneesmiddelarrangementen, regelingen voor voorwaardelijke toelating, parallelle procedures en pilots. Allemaal op zich lovenswaardige initiatieven. Maar ook allemaal initiatieven die nog niet erg effectief zijn.

Wat kunnen we nog meer doen? De kille cijfers zijn duidelijk. Het moet anders. Radicaal anders. En die bereidheid om het anders te doen is bij veel partijen aanwezig. Bij het Zorginstituut, bij ons als bedrijven en bij andere stakeholders in het veld. En daar moeten we gebruik van durven maken. De urgentie is hoog. De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen stelt dan ook voor om in het komende half jaar al een aantal slagen te maken door gezamenlijk een werkgroep te starten. Deze werkgroep moet doorbraken forceren rond een aantal knelpunten op het terrein van betaalbaarheid en beschikbaarheid. Een voorzet voor mogelijke onderwerpen hebben we in het begin van onze schriftelijke reactie gegeven. Het resultaat? Oplossingspaden voor knelpunten, die ook tegemoet komen aan de zorgen van het Zorginstituut.

Het is de hoogste tijd om dingen anders te doen. Zoveel maakt deze monitor wel duidelijk. Wij willen een stap zetten, maar kunnen en willen dat niet alleen doen. Ik hoop dat u onze handreiking wil meenemen in uw advies.

Prinses Beatrixlaan 548-550
2595 BM Den Haag
Postbus 11633
2502 AP Den Haag
070 313 22 22
info@innovatievegeneesmiddelen.nl

Zorginstituut Nederland

Ipilimumab (Yervoy®) in combinatie met nivolumab (Opdivo®)

Sluisgeneesmiddel

Ly Tran, Marijke de Vries, Carly Sweegers

1

Te bespreken indicatie

Ipilimumab is in combinatie met nivolumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom

De combinatie van ipilimumab en nivolumab is tevens geregistreerd voor (verkorte omschrijving):
- Melanoom
- Niercelcarcinoom
- Niet-kleincellige longkanker
- Colorectaal carcinoom

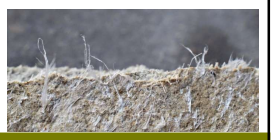
2

Maligne pleuraal mesothelioom

Ook wel asbestkanker of longvlieskanker genoemd

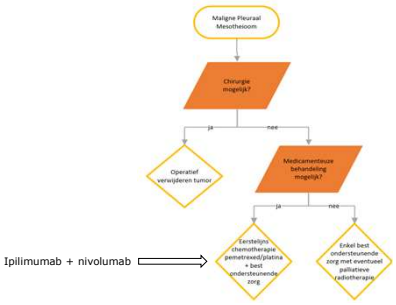
Onder te verdelen in:
epitheloïde (meest voorkomend)
niet-epitheloïde tumor type, een zeer slechte prognose

Jaarlijks ruim 500 patiënten



3

Behandelalgoritme van mesothelioom



Versimpelde versie van het behandelalgoritme voor patiënten met maligne pleuraal mesothelioom volgens de ERS/ESTS/EACTS/ESTRO richtlijn 2020

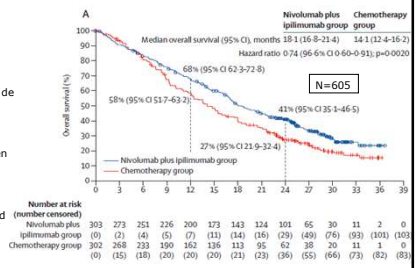
4

Effecten gehele studie populatie ipilimumab+nivolumab vs. chemotherapie

Mediane algehele overleving:
Ipi+nivo arm: 18,07 maanden
Chemotherapie arm: 14,09 maanden
HR: 0,74 (0,61-0,89)

Ongunstige effecten:
Meer ernstige ongunstige effecten in de ipi+nivo arm (21% vs. 7,7%).
Onzeker of er meer graad 3-4 ongunstige effecten zijn (30% vs. 32%)
Meer stakers door ongunstige effecten in de ipi+nivo arm (23% vs. 16%)*

Kwaliteit van leven
Numerieke voordeel voor ipi+nivo op klachtenlast, gezondheidstatus en tijd tot achteruitgang, maar onbekend of dit klinisch relevant is

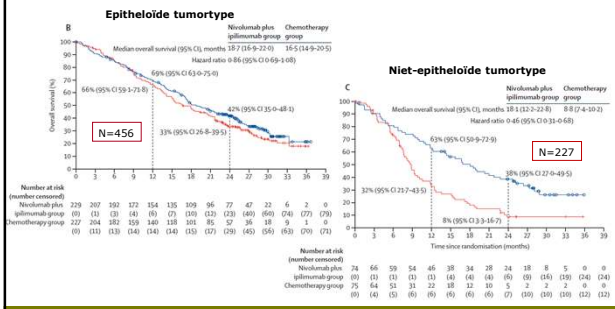


Absolute toename mediane overleving: 4,0 maanden

*Behandelduur chemotherapie maar maximaal 6 cycli, ipi+nivo tot 24 maanden
mediane behandelduur ipi+nivo: 5,55 maanden chemotherapie: 3,48 maanden

5

Subgroep analyse op tumor type



6

Stand van de wetenschap en praktijk

Ipilimumab+nivolumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Duidelijke toegevoegde waarde voor niet-epitheloïde tumortype

Geen evidente meerwaarde voor epitheloïde tumortype, dus gelijke waarde met chemotherapie

Advies commissie BOM en NVALT sectie SAGA positief voor gehele indicatie. Wordt wel benadrukt dat effect in ene groep groter is dan in de andere

Onzekerheden:
- Studie was niet gepowered om een statistisch verschil in de tumor histologische subgroepen aan te tonen.

7

7

Volume en kosten

Totaal aantal nieuwe patiënten dat jaarlijks voor behandeling met ipilumumab/nivolumab in aanmerking komt	**225** (169 epitheloïd + 56 niet-epitheloïd)
Kosten ipilumumab/nivolumab per patiënt	**€95.446** (€60.147 nivo + €35.299 ipi)
De totale meerkosten in het derde jaar na opname	**€16,8 miljoen** (€12,6 epitheloïd + €4,2 niet-epitheloïd)

8

8

Kosteneffectiviteit ipi/nivo

Alleen relevant voor patiënten met niet-epitheloïde tumor histologie (meerwaarde)

Ziektelast	0,95
ICER referentiewaarde €80.000/QALY	€69.047/QALY
Ipilimumab/nivolumab is kosteneffectief ten opzichte van chemotherapie.	

9

9

Tot nu toe vergoed

Uit de VEKTIS declaratiedata blijkt dat we in Nederland vanaf 2012 bijna €350 miljoen hebben uitgegeven aan nivolumab en bijna €200 miljoen aan ipilimumab

Nederland:
In totaal bijna €350 miljoen aan nivolumab & bijna €200 miljoen aan ipilimumab

Wereldwijd:
Jaarlijks ongeveer €7 miljard voor nivolumab en een kleine €2 miljard voor ipilimumab.

10

10

Conclusie ipilimumab in combinatie nivolumab

- Ipilimumab in combinatie met nivolumab voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk:
  - Meerwaarde voor niet-epitheloïde tumortype
  - Gelijkwaarde voor epitheloïde tumortype
- Meerkosten zijn €16,8 miljoen (€12,6 epitheloïd + €4,2 niet-epitheloïd) in het derde jaar
- De combinatie is kosteneffectief ten opzichte van chemotherapie (niet-epitheloïde tumortype)

11

11

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?

12

12

inspraaknotitie ACP 26 nov 2021
ipi nivo bij mesothelioom

Mijn naam is Leon Widdershoven en ik zet mij al 35 jaar in voor asbestslachtoffers. Momenteel ben ik voorzitter van de Asbestslachtoffers Vereniging Nederland (AVN). Mijn vader overleed in 1987 op 60 jarige leeftijd aan asbestkanker. Tijdens zijn arbeidzaam leven werkte hij vele jaren met asbest, in die tijd onbeschermd. Tussen de diagnose en zijn overlijden zaten slechts 7 maanden.

Sinds die tijd is er wel iets, maar ook weer niet heel veel veranderd. Nagenoeg 95% van de mesothelioom patiënten krijgen de aandoening door het werken met asbest. Overheid en werkgevers wisten al lang geleden van de risico's van asbest, maar veel werknemers zijn desondanks nog lange tijd slecht beschermd geweest bij het werken met asbest. Ook nu is het helaas nog steeds nodig voor adequate bescherming op de werkplek te strijden en AVN doet dat door commentaar te geven en mee te werken aan de nieuwe asbestwetgeving van het kabinet.

Op de spreekuren die wij, AVN, wekelijks houden in de expertise centra AVL en Erasmus, in parallel met de spreekuren van de behandelaars, zien wij mensen die net de diagnose hebben gekregen of het zoveelste slecht nieuws gesprek hebben gehad. Wij bieden ze steun en een luisterend oor, veel meer kunnen we niet doen want de prognose voor deze patiënten is slechts marginaal verbeterd ten opzichte van 2000, toen de laatste nieuwe behandeling met pemetrexed werd toegestaan.

Mesothelioom is een van de dodelijkste vormen van kanker, 80% van de patiënten kampt bij eerste diagnose al met een uitgezaaide (stadium 4) ziekte. De mediane overleving op 1^{e} lijns chemotherapie is minder dan een jaar, de 2-jaars overleving bedraagt 15-20% en minder dan 10 % leeft langer dan 5 jaar.

Deze heel slechte vooruitzichten zijn extra wrang als we bedenken dat mesothelioom in bijna 100% van de gevallen veroorzaakt is door blootstelling aan asbest op de werkvloer. Zoals gezegd, mensen hebben lang zonder goede bescherming met asbest gewerkt, ook toen dit risico al lang bekend was en ook de afhandeling van schadeclaims levert tot op de dag van vandaag nog vaak grote problemen op.

Vanuit patiënten perspectief is het dan ook onverteerbaar als mogelijkheden voor nieuwe behandelingen niet ten volle benut worden. Wij zijn van mening dat er een maatschappelijk plicht is om alles in het werk te stellen om nieuwe behandelingen voor deze patiënten beschikbaar te maken. dat is het minste wat we als een magere schadeloos stelling kunnen doen

Ipinivo levert voor de totale groep van asbestkanker patiënten een overlevingswinst van 4 maanden. en leidt in elk geval niet tot een mindere kwaliteit van leven ten opzichte van chemotherapie. Alhoewel er verschil zit tussen subgroepen, zien geen van de beoordelende instanties (CHMP, CIEBOM en de NVALT werkgroep asbestkanker) reden om dat onderscheid ook daadwerkelijk te maken bij het geven van behandeling. In lange termijn follow-up data van de studie blijkt dat voor de epitheloïde patiënten de mediane OS winst wellicht beperkt is, maar dat er een (klein) deel is dat lang baat heeft bij behandeling (de bekende staart in de behandelingen met immunotherapie). De aanwezige behandelaars zullen dit zo meteen verder toelichten. er treedt ook in elk geval geen verlies van kwaliteit van leven op t.o.v. behandeling met chemotherapie.

Vanwege de korte levensverwachting vinden AVN en NFK dat ipinivo met een verbeterde levensverwachting van 4 maanden voor ALLE patiënten meerwaarde heeft.
Uiteraard moeten geneesmiddelen gepast ingezet worden, maar dat is aan de behandelaar en patiënt in de spreekkamer om te beslissen. De expert centra doen dat ook. Zij baseren zich daarbij op de totaliteit aan kenmerken van de patiënt en varen niet blindelings op het histologische subtype. Ook hier kunnen de behandelaren een toelichting op geven.

Tot slot doen we vooral een oproep naar de fabrikant: ipi nivo wordt in veel verschillende tumortypes ingezet. De middelen zijn niet goedkoop en er wordt veel geld mee verdient. Wij doen een dringend beroep op u om in de prijsonderhandelingen de patiënt met mesothelioom voorop te stellen zodat mesothelioom patiënten snel toegang kunnen krijgen tot deze voor hen belangrijke therapie.