

**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

**Datum**  
13 januari 2023

**Onze referentie**  
2023003943

# verslag

106  
Adviescommissie Pakket (ACP)

---

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	13 januari 2023, 11.30 uur
Vergaderplaats	vergaderzaal Venus
Aanwezig	Romke van der Veen Carla Hollak Cor Oosterwijk Jan van Busschbach Jos Schols Marcel Verweij Marcel Canoy Hans Gelderblom Carina Hilders Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	n.v.t.

---

## 1 Opening en mededelingen

De voorzitter heet iedereen welkom.

5

Er zijn twee verzoeken ontvangen om in te spreken voor het agendapunt over PD-(L)1-remmers:

- de patiëntenorganisatie Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) mede namens Longkanker Nederland en Stichting Melanoom;
- AstraZeneca; fabrikant van durvalumab één van de PD-(L)1-remmers.

10

Er is geen sprake van conflicterende belangen bij de leden van de commissie.

De voorzitter deelt de leden en de tribune mee dat hij er dit keer op zal toezien dat de discussie alleen aan tafel plaatsvindt.

15

## 2 Verslag van de vergadering van 9 december 2022 (105) (ACP 106-2)

Het verslag wordt ongewijzigd vastgesteld.

## 3 Stukken ter kennisneming (ACP 106-3)

Er zijn geen vragen over de stukken ter kennisneming.

20

#### 4 Advies PD-(L)1-remmers bij de behandeling van kanker (ACP 106-4)

Zorginstituut Nederland  
Zorg

Datum  
13 januari 2023

Onze referentie  
2023003943

25 Een medewerker houdt een inleidende presentatie (bijlage 1).

De commissie heeft de volgende vragen gesteld:

- Op slide 7 is opgenomen dat men in de praktijk pragmatische keuzes maakt in keuze van PD-(L)1-remmer. Wat wordt verstaan onder pragmatische keuzes? Speelt geld daarbij ook een rol? De medewerker antwoordt dat dat een rol zou kunnen spelen, maar dat dat niet bekend is.
- Is er wat te zeggen over in hoeverre deze middelen levensverlengend zijn? De medewerker antwoordt dat een deel van de indicaties door het Zorginstituut is beoordeeld. Ook heeft de Commissie BOM van de NVMO heeft hierover uitspraken gedaan. We weten dat deze middelen in ieder geval voldoen aan de PASKWIL-criteria, die inhouden dat er sprake moet zijn van ten minste drie maanden overlevingswinst.
- Voor deze middelen lopen er prijsarrangementen. De vraag is of we die in stand willen houden en zo ja of dat decentraal of opnieuw centraal zou moeten gebeuren. Op moment van toelaten is er altijd veel onzekerheid over de effecten op overleving op de langere termijn. Is daar inmiddels meer over bekend? De medewerker antwoordt dat dat lastig te zeggen is. Er is niet zo zeer meer onderzoek gedaan. Het onderzoek dat heeft plaatsgevonden heeft zich vooral gericht op nieuwe indicaties. Daarnaast hebben er sindsdien verschuivingen in behandelingslijnen plaatsgevonden waardoor het lastig is om daarover uitspraken te doen.
- Kunnen we stellen dat geen van de middelen voldoet aan de FE-maatstaven? De medewerker antwoordt dat de prijsonderhandelingen geheim zijn en dat zij daarom het antwoord niet weet.
- Er is een toename gevonden in het aantal gebruikers. Is dat conform wat het Zorginstituut verwachtte? Het antwoord luidt dat het Zorginstituut indicatie-uitbreidingen heeft voorzien, maar op dat moment waren de PD-(L)1-remmers bij veel indicaties nog in onderzoek. Het valt altijd moeilijk te voorspellen welke indicaties uiteindelijk de registratie gaan halen.
- Er vinden enkele doelmatigheidsonderzoeken plaats, bijvoorbeeld hybride doseren of eerder stoppen. Is het veilig om weer opnieuw te starten als er weer activiteit gevonden wordt? De medewerker antwoordt dat dat op dit moment niet met zekerheid is te zeggen.

60 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter nodigt Pauline Evers uit die namens de NFK, Longkanker Nederland en Stichting Melanoom zal inspreken. Er is geen sprake van conflicterende belangen. Haar inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 2. De leden hebben de inspreekster de volgende vragen gesteld:

- Hoe kan het zo zijn dat bepaalde middelen de Nederlandse patiënt niet bereiken? De inspreekster antwoordt dat tegenwoordig de middelen per indicatie in de sluis gaan. Dat was in het verleden niet zo. Als er een algemeen prijsarrangement was afgesproken kwamen vervolgingindicaties niet in de sluis. Zorgverzekeraars zijn dan aan zet om te bepalen of de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Sommige dossiers zijn zo ingewikkeld dat zorgverzekeraars er niet uitkomen. Het gaat dus niet om middelen die door het Zorginstituut zijn beoordeeld. Het zou wellicht helpen wanneer hier bij de triage van de horizonscan rekening zou worden gehouden.
- Een nijpend probleem is personeelsgebrek waardoor bepaalde doelmatigheidsstudies niet van de grond komen. Concurrentie tussen UMC's, maar ook tussen algemene ziekenhuizen kan daarbij ook een rol spelen. De inspreekster geeft aan dat verder onderzoek naar uitwisselbaarheid in een

- 80 RCT lastig is. De middelen zijn vermoedelijk vergelijkbaar, maar een  
vergelijkende studie zal heel veel patiënten vragen en een lange follow-up tijd  
als er al überhaupt iets statistisch significant aangetoond kan worden. Het  
snel veranderende behandellandschap bemoeilijkt deze analyse. Dit gegeven is  
ook een aandachtspunt bij cyclisch pakketbeheer. De inspreker zou graag  
zien dat real world data (RWD) een grotere rol gaat spelen. Het Zorginstituut  
geeft enerzijds aan ook andere data dan data uit RCT te gebruiken, maar als  
RWD data worden geïncorporeerd, downgrade het Zorginstituut volgens de  
85 GRADE systematiek waardoor de conclusie luidt dat er onzekerheid bestaat  
over de resultaten.
- Welke rol kunnen patiëntenorganisaties spelen bij de onderhandelingen? De  
inspreker antwoordt dat dat geen rol is en dat zij zich alleen kan richten tot  
de industrie. Wat betreft de kwaliteit van de data ziet de inspreker wel een  
rol weggelegd voor de patiëntenorganisaties. Zij is er voorstander van dat een  
90 nieuw middel alleen toegankelijk is indien wordt meegewerkt aan  
dataregistratie. Bij de Sonia-trial is bijvoorbeeld gezegd dat een ziekenhuis  
een nieuw middel alleen vergoed krijgt als het ziekenhuis meedoet aan de  
studie. Dat heeft goed gewerkt. Individuele patiënten kan zorg niet geweigerd  
worden, maar als patiëntenorganisaties in een vroeg stadium betrokken  
95 worden, en zij de patiënten goed voorlichten is haar ervaring dat patiënten  
over het algemeen wel bereid zijn om deel te nemen aan de studie.

100 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter bedankt Pauline Evers voor haar  
bijdrage. De voorzitter nodigt Ad Antonisse namens de fabrikant AstraZeneca uit  
om in te spreken. Hij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben, anders  
dan dat hij werkzaam is bij de fabrikant van durvalumab, één van de PD-(L)1-  
remmers. Zijn bijdrage is bijgevoegd als bijlage 3. De leden hebben de volgende  
vragen gesteld aan de spreker:

- 105 • Er is veel onzekerheid over de uitwisselbaarheid van de verschillende PD-  
(L)1-remmers. Doet AstraZeneca onderzoek om de kennis over  
uitwisselbaarheid te vergroten? En streeft AstraZeneca bredere indicatie na  
om meer uitwisselbaarheid mogelijk te maken? De spreker antwoordt dat  
AstraZeneca veel indicaties heeft onderzocht, sommige indicaties zijn wel  
effectief gebleken anderen niet.
- 110 • Streeft AstraZeneca een zo'n breed mogelijk indicatiegebied na of richt elke  
fabrikant zich op zijn eigen terrein? De spreker antwoordt dat AstraZeneca  
zoekt naar een zo breed mogelijk indicatiegebied. Op die manier vergaren zij  
ook wetenschappelijk kennis over hun product, wanneer werkt het wel en  
wanneer niet en waarom, en wat betekent dat voor toekomstige  
115 ontwikkelingen?
- Er komen biosimilars aan, hoe kijkt AstraZeneca daar tegenaan? Zijn de PD-  
(L)1-remmers makkelijk na te maken? De spreker geeft aan dat hij daarin  
geen expert is en het antwoord op de vraag niet weet.

120 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de spreker en licht toe dat het  
de eerste keer is dat de commissie een cluster van geneesmiddelen bespreekt die  
al uit de basisverzekering worden vergoed. De commissie wil dit ook graag, maar  
de commissie heeft nog geen eerdere ervaring opgedaan met het adviseren in een  
dergelijke situatie. De voorzitter opent de gedachtevorming door het geven van  
125 korte samenvatting van de belangrijkste punten:

- De onderlinge uitwisselbaarheid van PD-(L)1-remmers is beperkt. Gegevens  
die goed genoeg zijn om hierover harde conclusies te trekken, ontbreken.

- Het aantal behandelde patiënten en de macrokosten voor de inzet van deze middelen is groot.
- 130 • Verdere stijging van de macrokosten is te verwachten door uitbreiding van het aantal indicaties en door het eerder in het behandeltraject inzetten van deze middelen, waardoor het aantal patiënten zal toenemen.
- De ontwikkelkosten voor de middelen met de grootste omzet zijn waarschijnlijk inmiddels terugverdiend en verdere indicatie-uitbreidingen rechtvaardigen daarom niet een even grote winstmarge.
- 135

De belangrijkste vraag is of de commissie van mening is dat er centrale of decentrale prijsafspraken moeten komen en indien er centrale afspraken moeten komen of dit een voortzetting dient te zijn van de huidige arrangement of dat er een nieuwe prijsafpraak moet komen voor het financieel arrangement dat eind 140 2023 afloopt. Indien het antwoord op de laatste vraag 'ja' is, is de vraag aan welke voorwaarden het arrangement moet voldoen. Tijdens de gedachtevorming zijn de volgende punten meegewogen:

- Doordat er te veel onzekerheid bestaat over de onderlinge uitwisselbaarheid, is er maar weinig sprake van concurrentie. Dit bemoeilijkt eventuele decentrale onderhandeling. De commissie is daarom van mening dat er een nieuw centraal prijsarrangement moet komen voor deze middelen.
- 145 • De commissie stelt vast dat gegevens of de middelen uitwisselbaar zijn weliswaar onvolledig zijn, maar dat op basis van het werkingsmechanisme en het feit dat ook praktische overwegingen de keuze bepalen, aangeven dat uitwisselbaarheid binnen sommige indicaties te zijner tijd wel mogelijk is. Bovendien: uitwisselbaarheid heeft niet alleen een medische context, maar ook een maatschappelijke. Zeker als de kosten voor de samenleving zo extreem hoog zijn. Dit is een extra argument voor het afsluiten van een (nieuw) prijsarrangement.
- 150 • De commissie acht het onwenselijk om per product en per indicatie een prijsarrangement op te stellen. Het grote aantal arrangementen dat dan opgesteld zou moeten worden is onuitvoerbaar. Aan de andere kant ziet de commissie ook in dat éénzelfde prijsarrangement voor alle producten niet rechtvaardig zou zijn. Sommige producten zijn immers al langer op de markt dan andere, de budgetimpact van verschillende producten loopt sterk uiteen, mede door het verschil in het soort en het aantal indicaties en het aantal patiënten. Er kan daarom niet gesteld worden dat voor alle producten geldt dat de ontwikkelkosten al ruimschoots zijn terugverdiend. De commissie is van mening dat er om die reden per product (voor alle indicaties van dat product tezamen) een financieel arrangement nodig is.
- 155 • De commissie heeft ook gediscussieerd over de vraag of het mogelijk is om iets te zeggen over de benodigde prijsreductie. De commissie is van mening dat de prijsreductie in ieder geval hoger moet zijn dan de prijsreductie die in het verleden in voorkomende gevallen door het Zorginstituut voor de verschillende middelen is geadviseerd. De reden hiervoor is dat de ontwikkelkosten inmiddels geheel of gedeeltelijk zijn terugverdiend. Een vergelijkbare prijs als in het verleden is daarom vanuit maatschappelijk perspectief niet uitlegbaar. Hoe hoog de prijsreductie moet zijn hangt af van de mate waarin het aannemelijk is dat ontwikkelkosten (bijna) volledig zijn terugverdiend.
- 160 • De commissie vindt het van belang, gezien de uitbreidingen die te verwachten zijn, om prijs-volume-afspraken te maken of een prijsplafond af te spreken.
- 165 • De budgetimpact is dermate hoog (en zal nog verder stijgen) dat er verdringing
- 170
- 175

- 180 van andere zorg plaatsvindt. Het is daarom zaak om de totale budgetimpact  
zo laag als mogelijk te houden.
- Bij de duur van het nieuwe financiële arrangement is het van belang om  
rekening te houden met de komst op termijn van biosimilars.
  - Op dit moment ontbreken data die goed genoeg zijn om een uitspraak te  
185 kunnen doen over onderlinge uitwisselbaarheid. Het is van belang dat  
dergelijke data verzameld gaan worden zodat hier op termijn wel duidelijkheid  
over komt. Data voor de verschillende indicaties dienen hiervoor verzameld te  
worden zodanig dat vergelijking mogelijk wordt. Hierover dienen duidelijke  
centrale afspraken gemaakt te worden. De administratieve lasten dienen wel  
190 beperkt te blijven. Er wordt opgemerkt dat het snel veranderende veld dit wel  
complex maakt. De in de registers verzamelde data spelen ook een  
belangrijke rol bij doelmatigheidsonderzoeken. De commissie benadrukt het  
belang van doelmatigheidsonderzoek bij de inzet van deze middelen. Omdat  
fabrikanten geen of een beperkt belang hebben bij onderzoek naar onderlinge  
195 uitwisselbaarheid en/of doelmatigheid komt dergelijk onderzoek vaak niet  
vanzelf van de grond. De commissie adviseert daarom om een deel van de  
prijskorting die wordt behaald te gebruiken voor het mogelijk maken van deze  
onderzoeken en de daarvoor benodigde dataverzameling.
- 200 De voorzitter wil niet in herhalingen vallen en vat de kern van het advies kort  
samen. Gegeven de ontwikkelingen op de markt en de grote omzet zijn er  
gegronde redenen om een nieuw centraal prijsarrangement af te sluiten. Dezelfde  
prijs is vanuit maatschappelijk perspectief niet uitlegbaar. Het is van belang om  
de uitgaven van dit cluster te beperken om verdringing van andere zorg zoveel als  
205 mogelijk te voorkomen. Het is niet mogelijk te adviseren welke prijskorting  
aangewezen is, maar deze dient in ieder geval groter te zijn dan de prijsreductie  
zoals die in voorkomende gevallen in het verleden voor de verschillende middelen  
is geadviseerd. Dit omdat aannemelijk is dat de ontwikkelkosten van verschillende  
middelen inmiddels grotendeels of volledig zijn terugverdiend. Omdat er  
210 verschillen zijn in de mate waarin dit geldt voor de verschillende producten,  
adviseert de ACP hier onderscheid in te maken in de af te sluiten arrangementen.
- De voorzitter verzoekt het secretariaat om het advies overeenkomstig de  
discussie verder uit te werken en met de commissie af te stemmen. De voorzitter  
215 geeft aan dat hij het een leerzame casus vond.

## **5 Rondvraag en sluiting**

Er zijn geen vragen voor de rondvraag. De voorzitter sluit de vergadering,  
bedankt de leden en in de insprekers en wenst eenieder een fijne dag toe.

# Bijlage 1 bij verslag ACP 106 dd 13 januari 2023

Zorginstituut Nederland

## Advies PD-(L)1-remmers bij de behandeling van kanker

ACP 13 januari 2023

| Van goede zorg verzekerd |

### Aanleiding en verzoek VWS

Vanaf 2015 wordt immunotherapie met verschillende PD-(L)1-remmers ingezet bij de behandeling van kanker

- Financiële arrangementen afgesloten door VWS, lopen tot 31 december 2023

Adviesvraag VWS over:

- Onderlinge uitwisselbaarheid van de PD-(L)1-remmers
- Huidige inzet en marktontwikkelingen
- Noodzaak nieuwe financiële arrangementen

NB: Geen (her)beoordeling effectiviteit of kosteneffectiviteit van de individuele middelen

### Zes PD-(L)1-remmers beschikbaar

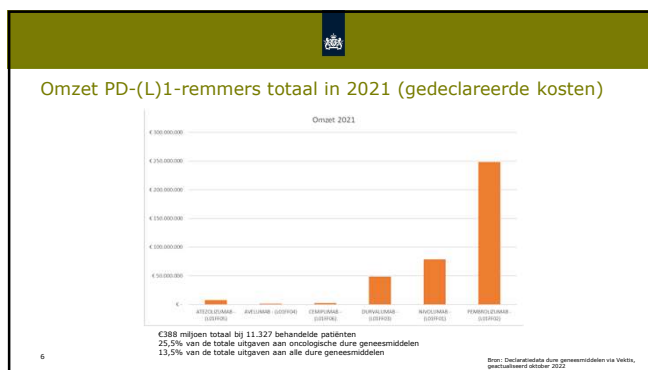
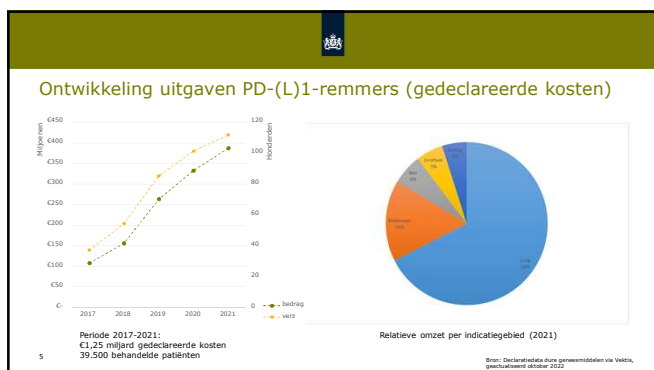
Middel	Jaar van introductie	Overzicht indicatiegebieden
Nivolumab	2015	melanoom; niet-kleinblaasig longcarcinoom; metastase ektocervix; mesotheliom; niercarcinoom; blaascarcinoom; Hodgkin-lymfoom; glioblastoom; hoofd-PNGB; uretercarcinoom; mismatch-repar-defectie (MSI) of microsatelliet-instabiliteit (MSI-H) coloncarcinoom; metastase ovariumcarcinoom; metastase blaasoblaascarcinoom; carcinoom van de endocervix; glioem-meningeale meningiomen; neurofibromatose van de vingers; germa-dermatologische carcinoom van de oogleden; CRT-ABMT; krompingsziekte bij geponeerde zeldzame tumoren met anti-PD-1 in 2DMS of PDS
Pembrolizumab	2015	melanoom; niet-kleinblaasig longcarcinoom; niercarcinoom; glioblastoom; hoofd-PNGB; uretercarcinoom; mismatch-repar-defectie (MSI) of microsatelliet-instabiliteit (MSI-H) coloncarcinoom; metastase ovariumcarcinoom; metastase blaasoblaascarcinoom; carcinoom van de endocervix; glioem-meningeale meningiomen; neurofibromatose van de vingers; germa-dermatologische carcinoom van de oogleden; CRT-ABMT; krompingsziekte bij geponeerde zeldzame tumoren met anti-PD-1 in 2DMS of PDS
Atezolizumab	2017	urotheliumcarcinoom; niet-kleinblaasig longcarcinoom; metastase ektocervix; mesotheliom; niercarcinoom; blaascarcinoom; Hodgkin-lymfoom; glioblastoom; hoofd-PNGB; uretercarcinoom; mismatch-repar-defectie (MSI) of microsatelliet-instabiliteit (MSI-H) coloncarcinoom; metastase ovariumcarcinoom; metastase blaasoblaascarcinoom; carcinoom van de endocervix; glioem-meningeale meningiomen; neurofibromatose van de vingers; germa-dermatologische carcinoom van de oogleden; CRT-ABMT; krompingsziekte bij geponeerde zeldzame tumoren met anti-PD-1 in 2DMS of PDS
Avelumab	2017	urotheliumcarcinoom; niet-kleinblaasig longcarcinoom; metastase ektocervix; mesotheliom; niercarcinoom; blaascarcinoom; Hodgkin-lymfoom; glioblastoom; hoofd-PNGB; uretercarcinoom; mismatch-repar-defectie (MSI) of microsatelliet-instabiliteit (MSI-H) coloncarcinoom; metastase ovariumcarcinoom; metastase blaasoblaascarcinoom; carcinoom van de endocervix; glioem-meningeale meningiomen; neurofibromatose van de vingers; germa-dermatologische carcinoom van de oogleden; CRT-ABMT; krompingsziekte bij geponeerde zeldzame tumoren met anti-PD-1 in 2DMS of PDS
Durvalumab	2018	niet-kleinblaasig longcarcinoom; esofageale stage niet-kleinblaasig longcarcinoom
Cemiplimab (NB: nog in 'sluis' voor NSCLC)	2019	cervix squameuscarcinoom; basaalcelcarcinoom; niet-kleinblaasig longcarcinoom
Dostarlimab (NB: geen vergoede indicaties)	2021	endometriumcarcinoom met MSI-H

### PD-(L)1-remmers zijn voor verschillende (sub)indicaties geregistreerd


Keuze voor PD-(L)1-remmers afhankelijk van verschillende factoren

- Kankersoort
- Mate van PD-L1-expressie op de tumor
- Stadium van de ziekte: bv. gemetastaseerd 1<sup>ste</sup> lijn, 2<sup>e</sup> lijn, of (neo)adjuvant met resectie, of consolidatie waar resectie niet mogelijk is
- Combinatiebehandelingen

Niet alle PD-(L)1-remmers voor alle situaties onderzocht/geregistreerd



# Bijlage 1 bij verslag ACP 106 dd 13 januari 2023




## Onderlinge uitwisselbaarheid

Uitkomsten literatuuronderzoek en gesprekken partijen:

- Weinig overlap in geregistreerde indicaties
- Vaak sprake van combinatiebehandelingen
- Studies niet goed te vergelijken vanwege verschillen in opzet
- Behandellandschap beweegt
- Geen klinisch relevante verschillen in effectiviteit of veiligheid aangetoond daar waar de indicaties wel overlappen
- In de praktijk pragmatische keuzes voor inzet – leidt tot duidelijke verschillen in toepassing per PD-(L)1-remmer

Conclusie onderlinge uitwisselbaarheid:

- Potentiële uitwisselbaarheid alleen mogelijk bij monotherapie waar geregistreerde indicaties overlappen, klein deel van het veld
- Preferent middel aanwijzen of decentrale onderhandeling niet goed mogelijk vanwege gebrekkige concurrentie



## Marktontwikkelingen: vroegere inzet


Behandellandschap breidt uit naar steeds vroegere inzet

- Adjuvant en neoadjuvant, stadium II-III
- Bij verschillende indicaties geregistreerd of verwacht, met name longkanker, borstkanker, melanoom, niercelkanker
- Momenteel nog beperkt vergoed

Leidt tot grote stijging van aantal in aanmerking komende patiënten en kosten

- Potentiële stijging van bijna €550 miljoen, m.n. voor pembrolizumab en durvalumab
- Mogelijk deels substitutie


8



## Overige ontwikkelingen

- Nieuwe indicaties waarvoor nog geen PD-(L)1-remmer beschikbaar is (vanaf 2022)
  - Potentiële stijging van ruim €200 miljoen
- Verdere marktpenetratie van al geregistreerde indicaties mogelijk
- Nieuwe PD-(L)1-remmers verwacht, veelal voor al bestaande indicaties (substitutie)
- Biosimilars pas rond 2030 verwacht

9



## Doelmatigheidsonderzoek

Beroepsgroepen hebben verschillende initiatieven en studies voor gepast gebruik

- Kortere behandelduur
- Hybride doseringen

- Leidt tot minder behandellast voor de patiënt en lagere kosten

Doseeradviezen zijn onderschreven door NVMO, NVZA, NVALT

- Geplaatst op ZE&GG-implementatieagenda voor landelijke implementatie

In IZA is financiering voor doelmatigheidsonderzoeken en inrichten proces afgesproken

10



## Inbreng beroepsgroep

NVMO

- Steun voor rapport, nadrukkelijk (politieke) aandacht en scherpe keuzes omtrent de hoge geneesmiddelprijzen
- Vraagt steun voor het uitvoeren van doelmatigheidsonderzoek

Patiëntenvereniging: Eens met de adviezen en bereid mee te werken aan patiëntvoorlichting i.h.k.v. doelmatigheidsonderzoek. Zorgen om vergoeding adjuvante setting

Fabrikanten: Eens dat er geen onderlinge uitwisselbaarheid is, maar daarom differentiatie van prijzen geoorloofd. Aandacht voor overschatting van kosten in het rapport (declaratieprijzen, substitutie), beperkt marktaandeel voor deel van de beschikbare middelen, hoge ontwikkelkosten voor indicatieuitbreidingen. Enkele fabrikanten zijn het oneens met de doseringsadviezen van de beroepsgroep

11



## Advies aan VWS

- Grote macrobudgettaire impact van de middelen met nog grote verwachte stijging van inzet
- Verdringt mogelijk zorg voor andere aandoeningen
- **Advies:** Opnieuw afsluiten van financiële arrangementen

Daarbij advies om mee te wegen dat:

- Tussen de verschillende PD-(L)1-remmers geen meerwaarde is aangetoond, daarom geen rechtvaardiging voor onderscheid in prijs, waar indicaties overlappen
- Ook waar indicaties niet overlappen kosteneffectieve inzet dient te worden bewerkstelligd
- Combinatiebehandelingen tot nog grotere stijgingen kunnen leiden
- Ontwikkelkosten voor een aantal PD-(L)1-remmers waarschijnlijk inmiddels zijn terugverdiend
- Grootste kosten zitten in behandeling van longkanker en melanoom, overige indicaties alsnog 15% van de totale kosten

12

## INSPRAAK ACP 13 jan 2023

Graag maakt de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, mede namens Longkanker Nederland en de Stichting Melanoom gebruik van de mogelijkheid om in te spreken op het onderwerp 'Advies PD-(L)1-remmers voor de behandeling van kanker'.

### **De conclusies van ZINL samengevat**

Op basis van uitgebreide analyse van het huidige behandellandschap en literatuuronderzoek concludeert ZINL dat er onvoldoende conclusies getrokken kunnen worden ten aanzien van onderlinge uitwisselbaarheid van PD-(L)1 remmers. De exacte indicaties verschillen te veel van elkaar, het landschap is nog voortdurend in beweging en er is geen head to head comparison. Daarmee is er geen ruimte voor decentrale prijsonderhandelingen. ZINL adviseert wel centrale prijsonderhandelingen door VWS.

ZINL adviseert ook meer in te zetten op gepast gebruik m.b.t. hoogte, frequentie en duur van dosering en betere selectie van patiënten en om dat, bij voldoende bewijs, ook te implementeren.

De patiëntenorganisaties zijn het eens met de uitkomst van het advies. Het is in lijn met onze inbreng (paragraaf 3.5, pagina 28).

### **Kanttekeningen**

Wij hebben wel een aantal kanttekeningen bij het advies die ik graag onder uw aandacht zou willen brengen:

- Lang niet alle geregistreerde indicaties worden ook vergoed. In Nederland wordt hier kritisch mee om gesprongen en we zijn strenger dan ons omliggende landen. Dat is voor patiënten niet altijd eenvoudig te begrijpen.
- Een paar indicaties zijn niet beschikbaar omdat is vastgesteld dat ze niet voldoen aan de stand van W&P (bijv negatief CIEBOM advies). Voor een ander deel (met name indicaties buiten de sluis, dat ter beoordeling aan de zorgverzekeraars) laat een dergelijke beoordeling soms al langer dan een jaar op zich wachten, terwijl de literatuur er wel op lijkt te wijzen dat deze indicaties aan de PASKWIL / CIEBOM criteria voldoen (er zijn geen adviezen daadwerkelijk uitgebracht). Daarmee voldoen deze volgens ons ook aan de stand van W&P. Voor ons als patiënten is het onbegrijpelijk waarom hier geen besluiten genomen worden en we vragen in elk geval op korte termijn inzicht in de achterliggende reden van de vertraging en een tijdspad waarop besluiten genomen kunnen worden. We realiseren ons dat dit misschien buiten de scope van ZINL en zeker buiten die van de ACP valt. Maar we hopen door het hier te noemen er toch actie in deze dossiers komt.
- Dan Gepast gebruik. De vehikels waarlangs dit kan gaan lopen zijn de NVMO commissie doelmatigheid en het programma ZEGG (in het kader van het IZA). Wij zijn actief betrokken bij dat ZEGG-IZA traject, waar een werkgroep op dit moment een vliegende start maakt. Als eerste staat implementatie van het hybride doseringsadvies van PD(L)1 op de agenda.
  - Doelmatige inzet kan echter alleen breed geïmplementeerd worden, als er voldoende wetenschappelijke gronden zijn die laten zien dat dit niet gepaard gaat met verlies aan effectiviteit. Onderzoek doen is dus een eerste vereiste. Zelfs dat onderzoek levert vaak al besparingen op.
  - Ik heb hier al diverse malen gepleit voor een betere financiering hiervan maar dit is nog steeds niet opgelost. Eerdere adviezen voor doelmatigheidsonderzoek, ook van de ACP,



worden door gebrek aan financiering maar mondjesmaat opgevolgd. Bij een nieuw op te zetten onderzoek door Gabe Sonke met precies de middelen van vandaag bij borstkanker lopen we hier opnieuw tegen aan. De transformatiegelden die beschikbaar zijn, zijn onvoldoende.

- Voor gepast gebruik onderzoek en monitoring is een goede data-infrastructuur onontbeerlijk. Bij gebrek hieraan zitten we nog steeds massaal data handmatig over te typen. Voor doelmatigheids onderzoek is dat geen doen als bij de oplopende personeelstekorten de administratieve belasting voor personeel daardoor nog verder toeneemt.
- De SONIA doelmatigheidsstudie heeft laten zien dat met goede voorlichting de pleinvrees voor dergelijke interventies bij patiënten weggenomen kan worden: de studie heeft ondanks corona binnen de tijd voldoende patiënten geïncludeerd.
  - Vanuit de ACP werd gevraagd of deelname aan dergelijke studies een voorwaarde kan zijn voor patiënten om verzekerde zorg te kunnen ontvangen. Naar onze mening is de bereidheid bij patiënten groot om deel te nemen aan (doelmatigheids)onderzoek zeker wanneer zij goed geïnformeerd zijn. Lopende initiatieven als Safestop en SONIA laten dat zien. Juridisch gezien is verzekerde zorg volgens ons onvoorwaardelijk toegankelijk dus van een verplichting kan geen sprake zijn.
  - Vanuit de ACP rees de vraag of ziekenhuizen, daar waar middelen gelijkwaardig zijn, de prijs laten meewegen bij de keuze. Ziekenhuizen betalen voor al deze middelen altijd de lijstprijzen. VWS heeft prijsarrangementen afgesproken, de kortingen komen via een TTP bij de zorgverzekeraars terecht. Er is niet bekend welk middel daardoor het goedkoopst is.
- Biomarkers. Het is voor eenieder, en uiteraard ook voor patiënten, van groot belang markers te vinden om patiënten te selecteren die geen baat bij de behandeling hebben. Dit voorkomt valse hoop, vermindert de onnodige behandellast en bijwerkingen. En wij zijn niet de enige die dat vinden. Ondanks grote inzet wereldwijd (ook in Nederland) heeft de speurtocht nog geen bruikbare, gevalideerde marker opgeleverd en er zijn zelfs nog weinig echt bruikbare leads. Het probleem is kennelijk veel ingewikkelder dan we gehoopt hadden en ik zie niet heel snel een oplossing. Alle onderzoek helpt maar kleinschalige op zichzelf staande onderzoeken in Nederland gaan wellicht onvoldoende bijdragen.

#### **Tot slot de budgetimpact en prijs**

- Alle genoemde bedragen zijn de lijstprijzen, de werkelijke uitgaven zijn minder. Voor de toekomst zullen niet alle indicaties het halen, niet alle patiënten binnen een indicatie worden behandeld en er treedt concurrentie op met al vergoede middelen.
- Dat laat onverlet dat er in deze middelen onvoorstelbaar veel geld om gaat. De prijzen zijn hoog en de budgetimpact neemt toe met meer indicaties. Voor mij als economische nitwit zou dan een logische redenering moeten zijn dat bij een veel groter aantal patiënten de prijs per eenheid flink omlaag kan. Als we deze mooie middelen willen blijven behouden en dat is wat wij als patiënten heel graag willen, is het huidige prijspeil een enorme belemmering. Fabrikanten, we wenden ons tot jullie, want jullie zijn als eerste aan zet om hier iets aan te doen.

#### **Tijdens de discussie waren er vragen over de therapeutische meerwaarde.**

- Een deel van de patiënten, ook bij de grote indicaties als long en melanoom heeft veel baat bij de behandeling en kan zelfs genezen worden. Een ander deel heeft helemaal geen baat maar daar zal de behandeling dan ook na 3-4 maanden gestopt worden. Zoals gezegd er is geen marker die dit kan voorspellen

- Verder onderzoek naar uitwisselbaarheid in een RCT is lastig. De middelen zijn vermoedelijk vergelijkbaar, maar een vergelijkende studie zal heel veel patiënten vragen en een lange follow-up tijd als er al überhaupt iets statistisch significant aangetoond kan worden.
- Onderzoek met real world data. Het is de vraag of, en in welke indicaties registers voorhanden zijn met voldoende gedetailleerde data om iets te zeggen over het aandeel van individuele behandelingen in OS. Voor de meeste indicaties worden immers meerdere behandellijnen opvolgend gegeven. Ook het snel veranderende behandellandschap bemoeilijkt deze analyse. PD(L)1 remmers zijn 5 jaar geleden gelanceerd in de late behandellijnen. Als er al RWD zijn is de 3-5 jaars overleving voor die behandelingen te analyseren. Maar middelen worden intussen in 1<sup>e</sup> lijn in combinatie gegeven en van die interventie is de follow-up tijd minder dan 2 jaar. Tegen de tijd dat die data matuur zijn is er vermoedelijk weer een nieuwe behandelstrategie. Dit gegeven is ook een aandachtspunt bij cyclisch pakketbeheer.

ZINL geeft enerzijds in zijn richtlijnen aan dat ook andere dan RCT data gebruikt kunnen worden. Maar RWD kunnen rekenen op punten aftrek in de GRADE systematiek waardoor de onzekerheid toeneemt en ZINL zelf vervolgens al meer dan eens geconcludeerd heeft dat deze data niet helpen in de analyse van therapeutische meerwaarde.

Geachte leden van de ACP,

Vandaag bespreekt u het advies van het Zorginstituut over een financieel (vervolg)arrangement voor de beschikbare PD-(L)1-remmers. Een van geneesmiddelen die is onderzocht, durvalumab, is een product van AstraZeneca. Graag maken wij daarom van de gelegenheid gebruik om onze zienswijze op dit advies toe te lichten. Ook willen wij het Zorginstituut bedanken voor de mogelijkheid om input op het rapport te geven.

Wij kunnen ons vinden in de conclusie uit het rapport dat de omvang van de populatie waarbij eventueel sprake is van onderlinge uitwisselbaarheid beperkt is. In het rapport geeft het Zorginstituut een overzicht van het huidige behandellandschap en de indicaties waarvoor de verschillende PD-(L)1-remmers zijn geregistreerd. Hierbij ontbreken de studies die zijn uitgevoerd, maar die niet tot registratie en vergoeding van een geneesmiddel binnen een bepaalde indicatie hebben geleid. Het feit dat er binnen eenzelfde indicatie sprake is van zowel geregistreerde en gefaalde studies is een verdere bevestiging dat er bij deze geneesmiddelen niet zomaar van onderlinge uitwisselbaarheid gesproken kan worden.

Op verschillende plekken in het rapport wordt gesuggereerd dat er vanuit financieel perspectief geen sprake hoeft te zijn van 100% uitwisselbaarheid en dat er geen onderscheid gemaakt hoeft te worden in de prijs tussen deze geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen zijn echter voor verschillende indicaties geregistreerd, bereiken significant verschillende studieresultaten en leiden daarmee tot verschillende uitkomsten binnen indicaties en patiëntengroepen. Hiermee leveren deze verschillende geneesmiddelen een andere toegevoegde waarde, een ander aantal patiënten en een andere budgetimpact. Daarmee zijn er wetenschappelijke en maatschappelijke argumenten om een verschil in prijs te accepteren.

Voor elk van deze geneesmiddelen zou dus individueel een beoordeling van de toegevoegde waarde en kosten moeten worden uitgevoerd, om een kosteneffectieve inzet te garanderen. Hieraan is naar verwachting reeds voldaan middels de huidige financiële arrangementen die zijn afgesloten op basis van de door het Zorginstituut en haar adviescolleges zoals de ACP uitgevoerde pakketbeoordelingen.

Gezien deze bestaande arrangementen, is de gerapporteerde huidige en toekomstige budget impact een overschatting van de werkelijke kosten. Een additionele kanttekening met betrekking tot de budget impact is dat het nog maar de vraag is of er voor al de genoemde toekomstige indicaties ook daadwerkelijk registratie en vergoeding komt. Voor durvalumab heeft alleen de PACIFIC studie voor stadium III irresectabel niet-kleincellig longkanker registratie en vergoeding in Nederland. Er is ook een groot aantal studies uitgevoerd die niet hebben geleid tot registratie en vergoeding. Bijvoorbeeld de MYSTIC studie voor gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker, waarvoor geen EMA registratie is, en de CASPIAN studie voor kleincellig longkanker, waarvoor wel registratie is, maar geen positief CieBOM advies. Dit zal ook het geval zijn voor een deel van de toekomstige studies, waardoor de voorspelde toekomstige budget impact nog lager uit zal vallen. Ook voor studies die niet leiden tot registratie en vergoeding worden aanzienlijke ontwikkelkosten gemaakt die dus niet terugverdiend worden.

Ten slotte wordt op meerdere plekken in het rapport verwezen naar een doelmatige inzet van deze geneesmiddelen. Vanuit onze visie op passende zorg ondersteunen wij het belang dat er op basis van gedegen wetenschappelijke onderzoeken wordt gekeken naar hoe de zorg het best geleverd kan worden zodat de beste uitkomsten behaald kunnen worden voor de patiënt. Er is een risico dat de wetenschappelijke randvoorwaarden voor dit soort initiatieven worden opgerekend ten behoeve van het realiseren van kostenbesparingen. Daarom zouden we graag betrokken zijn bij deze initiatieven om er gezamenlijk voor te zorgen dat de kwaliteit van zorg en uitkomsten voor de patiënt verbeteren.

Bedankt.