

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

10 maart 2023

Onze referentie

2023011154

verslag

107
Adviescommissie Pakket (ACP)

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	10 maart 2023, 10.15 uur
Vergaderplaats	vergaderzaal Venus
Aanwezig	Romke van der Veen Cor Oosterwijk Jan van Busschbach Jos Schols (online) Marcel Canoy Hans Gelderblom Carina Hilders (online) Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	Carla Hollak Marcel Verweij

1 Opening en mededelingen

De voorzitter heet iedereen welkom. Marcel Verweij en Carla Hollak zijn
5 verhinderd. Carla Hollak heeft haar commentaar schriftelijk kenbaar gemaakt bij
de voorzitter en het secretariaat. Dit commentaar zal tijdens de vergadering
worden ingebracht. Het betreft een volle agenda met vier agendapunten. De
voorzitter geeft aan dat er broodjes zijn geregeld en dat hij gedurende de
10 vergadering zal kijken wanneer er een geschikt moment is voor een korte
lunchpauze.

Er hebben zich meerdere sprekers gemeld. Voor het agendapunt over de
PCSK9-remmers zullen de fabrikanten Sanofi en Amgen gezamenlijk inspreken.
Namens de beroepsgroep is er een arts aanwezig om eventuele vragen te
15 beantwoorden. Voor het agendapunt brexu-cel spreken Nederlandse Federatie
Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en Hematon gezamenlijk in en is er een
inspreker namens fabrikant Gilead. Ook hier is een arts beschikbaar voor het
beantwoorden van eventuele vragen. Voor het agendapunt avocopan heeft een
arts zich gemeld om in te spreken namens stichting ARCH.
20 Voor het laatste agendapunt eculizumab is er namens Nierpatiënten Vereniging
Nederland een verzoek tot inspreken ontvangen. Behandelend artsen uit het
expertisecentrum zijn beschikbaar voor het beantwoorden van eventuele vragen.
De voorzitter meldt dat de commissie het waardeert dat er artsen beschikbaar zijn

voor het beantwoorden van eventuele vragen.

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

2 Verslag van de vergadering van 13 januari 2023 (106) (ACP 107-2)

Datum
10 maart 2023

Het verslag wordt ongewijzigd vastgesteld.

Onze referentie
2023011154

3 Stukken ter kennisneming (ACP 107-3)

Er zijn geen vragen over de stukken ter kennisneming.

4 Pakketadvies GVS-geneesmiddelen: PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten (ACP 107-4)

Een medewerker houdt een inleidende presentatie (bijlage 1).

De commissie heeft naar aanleiding van de presentatie de volgende vragen gesteld en opmerkingen gemaakt:

- Er is onzekerheid omdat er in de studie minder ezetimib is geslikt in vergelijking met de Nederlandse praktijk. De vraag is wat hiervan de invloed is geweest op de ICER. *Antwoord:* Het precieze effect op overleving is onduidelijk. Het Zorginstituut heeft het effect op sterfte in het model gevarieerd. Daaruit blijkt dat overleving een groot effect heeft op de ICER. Om die reden is er een ICER-range opgenomen in het rapport en de voorlegger.
- Uit een evaluatie is gebleken dat er signalen zijn dat ezetimib in een te lage dosering wordt gebruikt of wordt voorgeschreven maar niet wordt ingenomen, om zo te voldoen aan de vergoedingsvoorwaarden van de PCSK9-remmers. Wat zijn de consequenties daarvan? *Antwoord:* Je wil eigenlijk dat eerst ezetimib geprobeerd wordt om de LDL-waarde omlaag te brengen.
- Is de effectiviteit van de behandeling met PCSK9-remmers afhankelijk van de inzet van ezetimib? *Antwoord:* Experts hebben aangegeven dat de relatieve effectiviteit van PCSK9-remmers waarschijnlijk niet afhangt van de inzet van ezetimib. Ezetimib gaat wel gepaard met veel bijwerkingen.
- Het lijkt wel aangewezen om advies uit te brengen over gepast gebruik afspraken, maar er moet wel ruimte zijn voor mensen die ezetimib niet verdragen om PCSK9-remmers vergoed te krijgen.
- Wat betreft de discussie over de LDL-streefwaarde, gaat het erom of de waarde niet te laag is en of die niet omhoog kan. Hierdoor zouden juist minder mensen in aanmerking komen voor deze middelen.
- In het model is opgenomen dat patiënten het middel levenslang blijven gebruiken en dat het ook 100% effectief blijft. Dat lijkt niet realistisch.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter nodigt mevrouw Van der Stel en de heer Wormhoudt uit om namens respectievelijk Amgen en Sanofi in te spreken. Er is geen sprake van conflicterende belangen. De inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 2. De leden hebben de volgende vragen gesteld:

- Naar aanleiding van de inspraak wordt een reactie aan de medewerker van het Zorginstituut gevraagd over hetgeen gezegd is over de naar de mening van de fabrikant te ongunstige inschatting van de ICER. De medewerker reageert dat de LDL-waarde van de Nederlandse populatie inderdaad hoger ligt. Theoretisch zou er meer winst te behalen zijn, maar er zijn ook andere onzekerheden die de andere kant op wijzen. Die zijn tegen elkaar afgewogen.

- Inclisiran is op de markt voor de bestaande indicatie, maar daarvoor is nog geen indicatie-uitbreiding aangevraagd.

De voorzitter dankt de sprekers.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 maart 2023

Onze referentie
2023011154

- 80 De heer Martens is beschikbaar voor het beantwoorden van vragen en geeft aan geen conflicterende belangen te hebben. Hij licht het volgende toe:
- Er zijn geen nieuwe indicatie-uitbreidingen te verwachten.
 - In de kliniek worden altijd eerste statines ingezet, deze zijn zeer effectief en goedkoop. Vervolgens wordt ezetimib ingezet. Hiervan is de winst klein, maar het wordt geprobeerd omdat dit eveneens een goedkoop middel is. Een
- 85 deel van de patiënten verdraagt dit middel echter niet. Het moet echter eerst geprobeerd zijn voordat een patiënt in aanmerking komt voor vergoeding van de PCSK9-remmers.
- Bij de huidige indicatievoorwaarden komt een patiënt pas in aanmerking voor
- 90 PCSK9-remmers wanneer er sprake is van een tweede cardiovasculair event. De beroepsgroep vindt dat niet zo'n prettige boodschap, vandaar het verzoek om deze indicatie-uitbreiding.
- Internationaal wordt gesproken om de streefwaarde te verlagen naar 1,4. De
- 95 beroepsgroep vindt de onderbouwing hiervoor te mager en zal de huidige streefwaarde van 1,8 handhaven.
- De budgetimpact lijkt wat hoog ingeschat. Deze indicatie-uitbreiding betreft een kleinere groep en wordt pas na overleg met andere specialisten ingezet. De medewerker van het Zorginstituut reageert dat bij de budgetimpact-
- 100 analyse de groeps grootte op dezelfde wijze tot stand is gekomen als bij de eerste inschatting en dat bleek een goede inschatting te zijn geweest.
- Er is geen aanleiding om te denken dat deze middelen niet levenslang zouden werken. Het is van belang om tijdig behandeling te starten om events te voorkomen.
 - Er is sprake van terughoudend beleid bij ouderen (70 jaar en ouder) en
- 105 patiënten met comorbiditeit. Er wordt elke keer gekeken of voortzetten van de behandeling is aangewezen. Dit wordt door de beroepsgroep niet in de praktijk gemonitord, maar het is een goed idee om dat regulier te gaan controleren.
- Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de heer Martens voor zijn
- 110 toelichting.

- De voorzitter vat samen dat de PCSK9-remmers bij de genoemde indicatie voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er is sprake van een lage
- 115 ziektelast, waardoor de maximale referentiewaarde 20.000 euro per QALY als uitgangspunt van de discussie geldt. De kosteneffectiviteit is ongunstig en het betreft een indicatie-uitbreiding. De vraag is of de middelen pakketwaardig zijn, zo ja bij welke prijs en welke uitvoeringsaspecten in geval van opname in de basisverzekering relevant zijn. De volgende argumenten/aspecten zijn genoemd relevant voor het advies:
- Meegaan met de stellingname dat zo lang je het gebruikt het middel werkt, maar we weten uit de praktijk dat de therapietrouw aanzienlijk lager ligt dan 100%.
 - De referentiewaarde is het maximum dat wij als maatschappij willen betalen indien aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. Gegeven de genoemde
- 125 onzekerheden in het dossier, waaronder onzekerheid over de grootte van het effect op sterfte, beperkte follow-up en het feit dat de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling onbekend is, lijkt een hogere korting dan de

genoemde 65% op basis van de referentiewaarde aangewezen. Een ander argument om nog een hoger kortingspercentage te adviseren is het feit dat er sprake is van een indicatie-uitbreiding. De kosten voor een indicatie-uitbreiding ligt aanzienlijk lager dan een eerste indicatie. De ontwikkelkosten van de middelen zullen reeds grotendeels zijn terugverdiend.

- De vraag hoeveel groter het kortingspercentage zou moeten zijn, is moeilijk te beantwoorden. De commissie is hiervoor beleid aan het ontwikkelen. De referentiewaarde een trede omlaag is een mogelijkheid, maar omdat in dit dossier al sprake is van de laagste referentiewaarde is dat lastig. Een meer conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit nemen is bediscussieerd maar acht de commissie op dit moment arbitrair. De commissie concludeert dat zij op dit moment geen instrument heeft om exact een maatschappelijk verantwoorde prijs te bepalen. Echter de commissie concludeert dat de prijsreductie wel aanzienlijk hoger zal moeten zijn dan 65%.

- Het monitoren van de inzet door zowel medisch specialisten als huisartsen vindt de commissie van belang. Hierbij wordt opgemerkt dat door de hoge prijs, monitoring noodzakelijk is, maar dat de maatschappij voor deze kosten opdraait. Je zou ook kunnen stellen dat de prijs nog veel verder naar beneden zou moeten, zodat monitoring niet meer relevant is. Uiteindelijk kunnen alle leden zich erin vinden dat de beroepsgroepen en het Zorginstituut geadviseerd worden het gepast gebruik te monitoren, specifiek de inzet bij ouderen en bij mensen met comorbiditeit.

Samengevat luidt het advies dat vanwege onzekerheden en het feit dat het een indicatie-uitbreiding betreft, een prijsreductie aanzienlijk hoger dan 65% nodig is om te kunnen spreken van een maatschappelijk verantwoorde prijs. Daarnaast adviseert de commissie om het gepast gebruik te monitoren, specifiek de inzet bij ouderen en bij mensen met comorbiditeit.

5 Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) (gentherapie) bij mantelcellymfoom

Een medewerker licht het agendapunt toe (bijlage 3). Naar aanleiding van vragen van de commissie over de presentatie, wordt de volgende aanvullende informatie verstrekt:

- Inmiddels is brexu-cel goedgekeurd voor een andere indicatie, maar het is niet bekend hoe groot die groep is.
- De vraag hoe ernstig de neurologische bijwerkingen waren die blijvend zijn, wordt aan de behandeld arts gesteld.
- De totale levenslange kosten vanuit maatschappelijk perspectief van de standaardbehandeling zijn 44.270 euro. Dat is een stuk lager dan de totale levenslange kosten voor brexu-cel die €565.427 bedragen.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter nodig mevrouw Evers uit die namens de NFK en Hematon zal inspreken. De heer Mol is online aanwezig om eventuele vragen te beantwoorden. De inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 4. De inspraak leidt bij de commissie tot de volgende vragen en opmerkingen.

- De commissie is zeer te spreken over de werkwijze van de indicatiecommissie bij de andere CAR-T behandelingen. Het is goed dat er kritisch wordt gekeken. De inspreekster vult aan dat dat ook in het belang van de patiënt is, want het is alleen van meerwaarde om een behandeling met mogelijk ernstige bijwerkingen te ondergaan indien het ook tot een positief resultaat leidt.
- Bij 62% van de patiënten is sprake van complete remissie waardoor het voor

de hand ligt dat de kwaliteit van leven klinische relevant beter zal zijn.
Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de insprekerster.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 maart 2023

Onze referentie
2023011154

185 De heer Fassler spreekt in namens de fabrikant Gilead (bijlage 5). Hij heeft geen andere belangen dan dat hij werkzaam is voor de fabrikant. Hij geeft de volgende antwoorden op vragen van de commissie:

- Er lopen geen onderzoeken naar uitbreiding van de indicatie naar eerdere behandellijnen.
- Er zijn academische centra die CAR-T behandelingen produceren, maar er kan niet gezegd worden of deze exact hetzelfde zijn.
- Op de vraag in hoeverre de ontwikkelkosten zich verhouden tot de vraagprijs kan de inspreker geen antwoord geven. De prijs wordt op het hoofdkantoor bepaald. De commissie licht toe dat, als de fabrikant de prijs had kunnen onderbouwen, dit wellicht een reden had kunnen zijn om coulanter te zijn.

195 Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter bedankt de inspreker.

De heer Van de Meerten is namens de beroepsgroep beschikbaar voor vragen. Hij heeft geen conflicterende belangen. Hij heeft het volgende toegelicht:

- Het effect heeft behandelaars enorm verrast en is hoopvol.
- De gemiddelde leeftijd op moment van diagnose is weliswaar 68 jaar, maar hij behandelt ook patiënten tussen de 30-40 jaar.
- Herstel van bijwerkingen gaat over het algemeen snel, zeker bij de jongere patiënten. Deze patiënten kunnen ook weer volledige meedraaien in de maatschappij. Bij de controlegroep blijven patiënten zich patiënt voelen. De behandeling is eenmalig, bijwerkingen vaak tijdelijk.
- De heftigheid van de bijwerkingen is wat overtrokken. CRS is een heftige bijwerking maar komt slechts bij 5% van de patiënten voor.
- Neurotoxiciteit uit zich in verwardheid, het niet meer kunnen uitvoeren van opdrachten, coma of epileptische aanvallen. Inmiddels is er veel ervaring opgedaan met CART-behandelingen en weten we hoe we dit kunnen voorkomen. Daarvoor is behandeling in gespecialiseerde centra van belang. Artsen en verpleegkundigen zijn allen opgeleid om de eerste signalen van toxiciteit te herkennen zodat ernstige bijwerkingen veelal voorkomen kunnen worden door tijdige behandeling van de toxiciteit.
- Alle patiënten worden besproken in de tumorboard/indicatiecommissie, die twee keer per week samenkomt. Naast dat een patiënt moet voldoen aan de indicatie, is het ook van belang te kijken of de tumor niet te agressief is. Er zit namelijk vier weken tussen start behandelproces en het daadwerkelijk terugplaatsen van de CART-cellen. Ook wordt gekeken naar de fitheid van de patiënt, omdat bijwerkingen te heftig kunnen zijn. Ook de beschikbaarheid van mantelzorg wordt meegewogen. Het klopt dat ongeveer 50% van de patiënten uiteindelijk niet in aanmerking komt voor een CART-behandeling. Dit leidt ook tot een hogere effectiviteit van de behandeling in vergelijking met andere landen.

- Bij de academische centra lopen op dit moment geen initiatieven om voor deze indicatie zelf een CAR-T te produceren.
- Waarom MCL meer voorkomt bij mannen dan vrouwen is nog onduidelijk.

De voorzitter dankt de heer Van de Meerten voor de toelichting.

230 De voorzitter vat samen dat brexu-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, en dat de commissie niet vaak meemaakt dat er reeds een effect op overleving is aangetoond, welke met 2,6 jaar aanzienlijk te noemen is. Er is

sprake van een hoge ziektelast, maar de kosteneffectiviteit is zeer ongunstig. Er is een goed functionerende indicatiecommissie die ook deze indicatie zal gaan verzorgen. De voorzitter stelt de leden de vraag of het middel pakketwaardig is, zo ja voor welke prijs en of er nog adviezen nodig zijn wat betreft de uitvoerbaarheid. De volgende argumenten worden ingebracht in de discussie.

- Uit het functioneren van de indicatiecommissie blijkt dat het een positieve bijdrage levert voor de patiënt en de maatschappij. Door de inzet van de indicatiecommissie verbetert de ICER, maar ook patiënten worden niet onnodig blootgesteld aan bijwerkingen. Structurele financiering van de tumorboard en dataverzameling is gewenst. Een advies dat de commissie vaker heeft gegeven.
- De commissie vindt dat er sprake is van een indrukwekkend resultaat op overleving voor een populatie met een slechte prognose. De commissie vindt het product daarom zeker pakketwaardig. De vraag is voor welke prijs.
- Doordat onduidelijk is wat de relatie is tussen de ontwikkelkosten en de vraagprijs is het niet uitlegbaar om een prijs boven de referentiewaarde te accepteren. De commissie is zich ervan bewust dat het geen pilletje van de lopende band betreft maar een individueel vervaardigd product, maar tast in het duister wat betreft de kosten van een dergelijke behandeling.
- Er is weliswaar enige onzekerheid, maar geen zwaarwegende argumenten om een prijs onder de referentiewaarde te adviseren. Een prijs op basis van de referentiewaarde lijkt aangewezen. In dat geval zal de prijs met minimaal 80% moeten dalen.
- In geval van genezing zou een pay for performance wellicht een oplossing zijn, maar dat is niet aangetoond.
- CART is een nieuwe veelbelovende behandeling, waarbij er ongetwijfeld nog indicatie-uitbreidingen zullen komen. Dit is van belang om mee te nemen in de onderhandelingen. Wellicht dat er ook concurrenten op de markt gaan komen voor deze indicatie.

De voorzitter concludeert dat de commissie unaniem is over de pakketwaardigheid van brexu-cel. Er zijn geen zwaarwegende overwegingen om af te wijken van de referentiewaarde. Uitgaande van de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY is een prijsreductie van minimaal 80% aangewezen. Daarnaast adviseert de commissie opnieuw om structurele financiering te organiseren voor het inrichten van indicatiecommissies en dataverzameling in het kader van cyclisch pakketbeheer van dure middelen.

6 Pakketadvies GVS-geneesmiddel avacopan (Tavneos®) bij ernstige actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

De medewerkster leidt het onderwerp in aan de hand van een presentatie (bijlage 6). Tijdens de presentatie bleek er een foutief bedrag genoemd te staan bij de kosten per patiënt per jaar. Dit is tijdens de vergadering gecorrigeerd en in bijlage 6 aangepast.

De leden hebben de volgende vragen gesteld:

- Het gaat om een zeldzame aandoening waarbij het precieze aantal patiënten onbekend is. Het komt vaker voor dat de groep patiënten aanzienlijk groter blijkt zodra er een middel op de markt komt. De kans dat de schatting van 450 patiënten een onderschatting is, acht het Zorginstituut echter niet zo groot. De schatting is gemaakt op basis van de declaratiedata van middelen die nu worden toegepast bij deze patiënten.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
10 maart 2023

Onze referentie
2023011154

- 285 • Een van de onzekerheden is dat de effectiviteit van de standaardarm
mogelijk beter zou zijn geweest als, net als in de avocopan-arm, langer zou
zijn doorbehandeld dan 20 weken. Dit afbouwschema komt echter wel
overeen met de Nederlandse praktijk. Dit afbouwschema is waarschijnlijk het
gevolg van de bijwerkingen van prednison.
- 290 Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter nodigt de heer Teng uit die namens het expertisecentrum en
stichting ARCH zal inspreken. De heer Teng meldt enkele conflicterende belangen
te hebben. Zijn inspreektekst en conflicterende belangen zijn opgenomen in
295 bijlage 7.

Op vragen van de commissie geeft hij de volgende antwoorden:

- De vraag is of is onderzocht of een ander afbouwschema (bijv. waarbij langer
doorbehandeld wordt of met andere doseringen) mogelijk niet net zo effectief
is als avocopan. Op dit moment wordt per patiënt een risico-inschatting
300 gemaakt voor de kans op een relapse en op basis van een afbouwschema
opgesteld. Doordat het om een zeldzame aandoening gaat is het moeilijk om
aan te tonen of een ander afbouwschema een alternatief zou kunnen zijn.
Daarvoor zijn grote groepen patiënten nodig, maar die hebben we niet.
 - Er is nog geen indicatiecommissie of register. Dit zou men graag willen maar
305 financiering ontbreekt.
 - De groep genoemd in de nog te publiceren richtlijn is kleiner dan de
meegenomen indicatie in de rapporten. Welk aantal patiënten is dan reëel?
De spreker verwacht dat het aantal van 450, zoals genoemd in het rapport
een goede inschatting is, misschien iets minder.
 - Kijkend naar de resultaten worden 2 van de 3 eindpunten niet gehaald. De
310 spreker licht toe dat 40 jaar geleden 80% van de patiënten overleed.
Prednison heeft daar verandering ingebracht. Dit nieuwe middel is
vergeleken met prednison, waardoor de effecten kleiner zijn. Het bereiken
van remissie is de grootste uitdaging. Bij prednison is de cumulatie, de duur
315 van de behandeling en de hoogte van de dosering, een probleem.
- Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter vat samen dat het om een aandoening gaat met een lage ziektelast
van 0,33. Het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar
320 de meerwaarde is gering. Er is sprake van een aantal onzekerheden. De
kosteneffectiviteit is zeer ongunstig. Een prijsdaling van minimaal 75-80% is
nodig om onder de referentiewaarde van 20.000 euro per QALY te komen. Ook
hier staat de vraag weer centraal of het middel pakketwaardig is, zo ja wat een
maatschappelijk verantwoorde prijs zou zijn en of er nog adviezen zijn voor wat
325 betreft de uitvoering.

De commissie heeft de volgende punten genoemd in de discussie:

- Kijkend naar de kleine meerwaarde, hoge kosten per patiënt, lage ziektelast,
ongunstige kosteneffectiviteit en budgetimpact en onzekerheden overweegt
330 de commissie een negatief advies. Er zitten ook nog middelen aan te komen
voor deze patiënten.
- Met de komst van de Europese richtlijn lijkt er toch sprake van een andere
kleinere populatie die in aanmerking zou moeten komen voor avocopan.
Onduidelijk is hoe groot deze groep is en hoeveel groter de eventuele
335 meerwaarde van dit middel voor deze patiënten zou zijn.

Gezien de nieuwe ontwikkelingen met de komst van de Europese richtlijn, komt de commissie tot de conclusie dat het beter is wanneer het Zorginstituut zich eerst buigt over de plaatsbepaling en de impact daarvan op de (kosten)-effectiviteit van avocopan voordat de commissie tot een advies komt. Er wordt afgesproken dat het dossier een volgende keer opnieuw geagendeerd wordt.

7 Evaluatie weesgeneesmiddelen-arrangement eculizumab bij aHUS

Een medewerker leidt het onderwerp in aan de hand van een presentatie (bijlage 8). Er zijn geen vragen. Namens de Nierpatiënten Vereniging Nederland heeft de heer Altena zich gemeld om in te spreken. Omdat hij hiertoe niet in staat was, heeft hij het Zorginstituut gevraagd de reactie voor te lezen (bijlage 9).

Twee behandelend artsen mevrouw Van der Kar en de heer Wetzels zijn online aanwezig om vragen te beantwoorden.

- Zij lichten toe dat het ook voor het expertisecentrum frustrerend was dat niet alle artsen en patiënten medewerking verleenden aan het onderzoek en daarmee niet conform de richtlijn en weesgeneesmiddelen-arrangement handelen. Het niet meewerken van één of meerdere centra had de hele onderbouwing voor de inzet conform de richtlijn onderuit kunnen halen. Er kunnen redenen zijn om afwijkend van de richtlijn een patiënt langdurig te behandelen, maar dit dient in de indicatiecommissie besproken te worden. Een reden was in ieder geval niet dat er geen tijd was om een patiënt in de indicatiecommissie te bespreken. Het expertisecentrum heeft toen duidelijk werd dat er buiten de indicatiecommissie om werd behandeld met eculizumab dit besproken met de zorgverzekeraars. Zij hebben hier toen echter niet op geacteerd. De artsen geven aan voorstander te zijn van een dwingender karakter.

De voorzitter dankt de artsen en concludeert het volgende:

- De succesfactor van dit dossier is dat de beroepsgroep zich samen met de patiënten verantwoordelijk voelde voor het maatschappelijk verantwoord inzetten van dit middel, waarbij de kosteneffectiviteit de driver is geweest. Dat zou de commissie vaker willen zien. Idealiter zou een fabrikant zelf al doelmatige inzet van het geneesmiddel meenemen in het onderzoek.
- De commissie vindt deze herbeoordeling een goed voorbeeld van cyclisch pakketbeheer.
- De commissie kan zich vinden in de conceptconclusies en aanbevelingen zoals geformuleerd door het Zorginstituut met een aanvulling wat betreft de vrijblijvendheid van de geformuleerde voorwaarden. De commissie vindt het onacceptabel dat individuele artsen de afgelopen jaren patiënten niet hebben besproken in de indicatiecommissie en zonder overleg met deze commissie hebben afgeweken van de behandelrichtlijn. De zorgverzekeraars dienen hier toezicht op te gaan houden. Ook is de commissie van mening dat bij dergelijk duur middel er best een tegenprestatie van de patiënt, in de vorm van medewerking aan de dataverzameling, verwacht mag worden. De commissie adviseert om de noodzaak van een dwingend karakter van dergelijke voorwaarden aan de aanbevelingen toe te voegen.

8 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 107 dd 10 maart 2023



Zorginstituut Nederland

PCSK9-remmers

evolocumab (Repatha®) en
alirocumab (Praluent®)

Marijke de Vries
Carly Sweegers
Noraly Stam

| Van goede zorg verzekerd |



Uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden

Volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten die de LDL-C streefwaarde conform de vigerende CVRM richtlijn niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie.

De PCSK9-remmers worden reeds vergoed voor de volgende patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten, namelijk:

- *Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én een recidief cardiovasculair event;*
- *Patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt cardiovasculair event;*
- *Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd.*

2



Multidisciplinaire CVRM-richtlijn (2019)

Patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten zijn **onder andere** patiënten met acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliiofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens (perifeer arterieel vaatlijden) of perifere revascularisatie.

3



Aandoening

Atherosclerose

- Vernauwing en verstijving van bloedvaten
- Door verhoogd LDL-C (hypercholesterolemie)
- Veroorzaakt hart- en vaatziekten



Prevalentie: 1.475.400 mensen met een vetstofwisselingsstoornis (waaronder hypercholesterolemie)

4




Werking PCSK9-remmers

Remmen het enzym PCSK9. PCSK9 bindt normaal gesproken aan LDL-receptoren op de lever en stimuleert de absorptie en afbraak van deze receptoren. Alirocumab en evolocumab binden en blokkeren PCSK9 en voorkomen daarmee de afbraak van de LDL-receptoren. Hierdoor neemt de lever meer LDL uit de bloedsomloop op, waardoor het LDL-cholesterol-gehalte daalt.



5



Behandelalgoritme

Nederlandse CVRM-richtlijn (2019):

Stap 1: Statine

Stap 2: intensiveer statine behandeling

Stap 3: voeg ezetimib toe

Stap 4: voeg een PCSK9-remmer toe

6

Bijlage 1 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit

Effectiviteit toevoeging PCSK9-remmers vs. placebo

- Effect op het voorkomen van cardiovasculaire events
Evolocumab: HR 0,85 (95% BI: 0,78-0,93)
 NNT: 63 - 2,2 jaar
- Alirocumab:** HR 0,85 (95% BI: 0,79-0,92)
 NNT 64 - 2,8 jaar
- Mogelijk ook een effect op het voorkomen van sterfte:
Evolocumab: HR 1,04 (95% BI: 0,91-1,19)
 mediane follow-up: 2,2 jaar
Alirocumab: HR 0,85 (95% BI: 0,73-0,98)
 mediane follow-up: 2,8 jaar

7

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit

Bijwerkingen

- Vaak voorkomende bijwerkingen zijn:

Evolocumab	Alirocumab
nasofaryngitis (7,4%)	lokale reacties op de injectieplaats (6,1%)
infectie van de bovenste luchtwegen (4,6%)	verschijnselen en symptomen van de bovenste luchtwegen (2,0%)
rugpijn (4,4%)	pruritus (1,1%)
artralgie 10 (3,9%)	
influenza (3,2%)	
reacties op de plaats van de injectie (2,2%)	

8

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit

Onzekerheden

Onzekerheden

- Grootte van het effect op sterfte in Nederlandse praktijk
- Effect in verschillende groepen die worden gedefinieerd als patiënten met een zeer hoog CV risico, maar die niet waren geïncludeerd in de studies

9

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit

Ezetimib intolerantie

- Volgens de huidige vergoedingsvoorwaarden moeten patiënten een PCSK9-remmer altijd in combinatie met ezetimib gebruiken.
- 7% kan ezetimib niet verdragen ivm onoverkomelijke bijwerkingen
- Uit de praktijk blijkt dat ezetimib niet wordt ingenomen of dat er een te lage dosis wordt gebruikt om op papier te voldoen aan de voorwaarden

10

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

- Beide PCSK9-remmers voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk voor de nieuwe populatie patiënten

11

Wetenschappelijke weging pakketcriterium toepasbaarheid

Volume en kosten

Totaal aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking komt in het 3 ^e jaar na opname	8.000 tot 11.500
Kosten per patiënt per jaar (afgerond)	€4.300 tot €5.300
Totale meerkosten in het 3 ^e jaar na opname	€34,5 tot €60,4 miljoen

12

Bijlage 1 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023



Kosteneffectiviteit

Ziektelast	0,16
Referentiewaarde	€20.000
ICER per gewonnen QALY	€69.026
Winst in QALY's	0,74
Gewenste prijsdaling	65%

De kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling is onbekend

13

Conclusie wetenschappelijke weging

- De PCSK9-remmers **voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk** bij de eerder genoemde indicatie. Toevoeging van een PCSK9-remmer aan de standaardbehandeling heeft een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.
- Meerkosten: **€34,5 tot €60,4 miljoen** in het derde jaar na indicatie-uitbreiding
- Kosteneffectiviteit: de ICER wordt geschat op **€69.026/QALY**
 - Vanwege de beperkte follow-up van de studie (2,8 jaar) kunnen we nog niet met zekerheid stellen hoe groot het effect op overleving zal zijn, terwijl dit wel een grote rol speelt in het kosteneffectiviteitsmodel. Wanneer dit in de praktijk ongunstiger uitpakt dan in de studie gemeten, kan de ICER flink stijgen.
 - Een **prijsreductie van 65%** is nodig om onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY te komen.

14

Overige overwegingen voor maatschappelijke weging

- Kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling niet onderzocht.
- Totale kosten pppj met statines met of zonder ezetimib < €100
- Zorginstituut Nederland werkt momenteel aan 'Signalement passende zorg voor mensen met hart- en vaatziekten'.
- Indicatieuitbreiding
- Evolocumab en alirocumab zijn geclusterd met een derde PCSK9-remmer: inclisiran

15

Inspreektekst ACP Amgen - Sanofi

Geachte Voorzitter, geachte Commissie,

Wij stellen de mogelijkheid om vandaag in uw vergadering in te spreken zeer op prijs.

Graag spreek ik, Emma van der Stel, werkzaam bij Amgen, in namens beide fabrikanten, Sanofi en Amgen. Mochten er gedurende de vergadering specifieke vragen zijn voor Sanofi dan wil ik u verzoeken deze te richten aan Lars Wormhoudt, aanwezig namens Sanofi.

Wij lichten hier graag de wens van beide bedrijven én van de beroepsgroepen toe om de vergoedingsvoorwaarden van evolocumab en alirocumab te actualiseren, zodat alle personen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde hart- en vaatziekten volgens de richtlijn behandeld kunnen worden.

Graag neem ik u kort mee in de relevante achtergrond bij dit gezamenlijke dossier. In juli 2020 hebben de Nederlandse beroepsgroepen, NVVC, NVIVG en NIV, het Zorginstituut verzocht de vergoeding van de PCSK9-remmers uit te breiden voor alle patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde hart- en vaatziekten, in lijn met de multidisciplinaire CVRM-richtlijn waar PCSK9-remmers een formele plek hebben gekregen.

In november 2020 heeft er een scopingsmeeting van het Zorginstituut plaatsgevonden waarbij naast de beroepsgroepen ook de beide fabrikanten aanwezig waren. Gedurende deze meeting is de wens uitgesproken vanuit de beroepsgroepen en het Zorginstituut voor een gezamenlijk dossier voor beide PCSK9-remmers. De fabrikanten, Sanofi en Amgen, hebben aan dit verzoek gehoor gegeven.

Het opstellen van een gezamenlijk dossier was voor zowel de fabrikanten als het Zorginstituut op dat moment nieuw. Met de voorgangsters van Mevrouw de Vries hebben wij daarom uitgebreid gesproken over de insteek van het dossier. Voor het opstellen van zowel het farmacotherapeutische als het farmacoeconomische dossier hebben wij externe consultants betrokken om de objectiviteit van het dossier te waarborgen.

De effectiviteit van de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab op cardiovasculaire uitkomstmaten en sterfte is onderzocht in twee grote gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3 studies namelijk de FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES. In deze studies zijn de PCSK9-remmers toegevoegd aan een behandeling met een statine en ezetimibe. Uit de resultaten van deze studies blijkt dat zowel evolocumab als alirocumab een statistisch significant en klinisch relevant effect hebben op het voorkomen van cardiovasculaire events. De rapporten van de WAR en de beroepsgroep onderschrijven dit.

Op basis van de farmacoeconomische analyse concludeert het Zorginstituut dat de gepresenteerde ICER van € 69,026 per QALY de meest realistische schatting is van de kosteneffectiviteit. Daarbij moet opgemerkt worden dat deze analyse is uitgevoerd in een populatie met een gemiddeld lager LDL-c waarde, in vergelijking met de Nederlandse populatie. Uit verschillende Nederlandse studies is bekend dat de gemiddelde LDL-c waarde in de Nederlandse populatie hoger ligt. Dit betekent dat er meer gezondheidswinst te behalen is door behandeling met een PCSK9-remmer bij de patiënten in de Nederlandse praktijk vergeleken met de patiënten uit de studies.

Evolocumab en alirocumab zijn, zoals eerder ook beoordeeld door het Zorginstituut, alleen in te zetten als de standaard behandeling met statine en ezetimibe, die als generiek beschikbaar zijn, niet toereikend is om de streefwaarde te behalen. De kosteneffectiviteit van de PCSK9-remmers kan daarom niet vergeleken worden met de kosteneffectiviteit van deze standaard behandeling.

Daarnaast worden de kosten van beide PCSK9-remmers al beperkt door lopende financiële arrangementen. Daar komt bij dat de daadwerkelijke kosten van PCSK9-remmers lager zijn dan initieel door het Zorginstituut geraamd. Belangrijk is dat deze kosten berekend zijn op basis van lijstprijzen, en niet op basis van het financiële arrangement. Ook de budgetimpact in het huidige rapport van het Zorginstituut is aan de hoge kant, omdat een marktpenetratie van 96% in het derde jaar aangenomen wordt.

Tenslotte willen we benadrukken dat er door de bedrijven nog steeds klinisch onderzoek gedaan wordt om het residuale risico voor patiënten met hart- en vaatziekten verder te verbeteren.

Concluderend, zowel evolocumab als alirocumab hebben een statistisch significant en klinisch relevant effect op het voorkomen van cardiovasculaire events en langetermijns data laten zien dat de middelen veilig en goed te verdragen zijn. Er is een duidelijke medische behoefte zoals beschreven in de CVRM-richtlijn, waar alleen deze middelen in kunnen voorzien.

Dank u wel.

Bijlage 3 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023




Zorginstituut Nederland

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)

Sluigeneesmiddel

Marijke de Vries
Frederieke Diemer
Leonie Huis in 't Veld

| Van goede zorg verzekerd |




Indicatie

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer).

Registratiehouder vraagt vergoeding voor deze indicatie.

2



Ziektebeeld

Mantelcellymfoom (MCL):


- Lymfeklierkanker
- Behoort tot de non-Hodgkin lymfomen
- Maligne transformatie van de B-cellen

Symptomen:
Gewichtsverlies, koorts, nachtzweeten, verlies van eetlust en gezwollen lymfeklieren; bij gevorderde ziekte: aantasting beenmerg, milt (splenomegalie) en darmen.

Beloop:
Snel en agressief. De behandelintentie van r/r MCL is palliatief (mediane algehele overleving: 6-10 maanden)

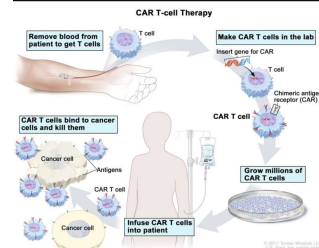
Mediane leeftijd ten tijde van diagnose: 68 jaar

3




Werking Tecartus®

- Vorm van *cell-based* gentherapie (anti-CD19 CAR-T)
- Eenmalige infusie



4




Behandeling

Brexu-cel kan worden ingezet vanaf de derde lijn. De patiënt moet reeds behandeld zijn met een BTK-remmer.

Voor de derde lijn en later wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn. In de praktijk zal de arts per patiënt een keuze maken voor een bepaald type chemo-/chemo-immunotherapie op basis van fitheid, respons op eerdere therapieën en contra-indicaties (geïndividualiseerde behandeling).

5

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit



Gunstige effecten

Na een mediane follow-up duur van 25,5 maanden:

- Mediane algehele overleving (OS) van brexu-cel nog niet bereikt. Vergelijkende behandeling: 15,7 maanden
- Gewogen relatieve effectschatting voor OS: hazard ratio 0,41 (95% BI 0,24 – 0,71).

Update van gegevens bij 35,6 maanden:

- Mediane OS van brexu-cel: 47,4 maanden.
- **Schatting absolute winst op de OS: 31 maanden (2,6 jaar)**

Kwaliteit van leven:

- Ten opzichte van baseline verbeterde de kwaliteit van leven op een aantal domeinen na behandeling met brexu-cel
- Ten opzichte van de vergelijkende behandeling is het effect van brexu-cel op kwaliteit van leven onduidelijk vanwege gebrek aan gegevens

6

Bijlage 3 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit

Ongunstige effecten

- Van de 82 patiënten die een infusie met brexu-cel kregen, ontwikkelden 44 patiënten (54%) een ernstig ongunstig effect (SAE) gerelateerd aan de behandeling.
- De opgetreden bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen voor CAR-T therapieën (cytokine release syndroom, neurologische bijwerkingen) of de conditionerende chemotherapie (cytopenieën, infecties).
- Alle CRS symptomen en de meeste neurologische voorvallen waren reversibel. Vier patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog last van hun neurologische bijwerking.
- Er traden geen nieuwe bijwerkingen op specifiek voor brexu-cel of de indicatie r/r MCL.

7

Wetenschappelijke weging pakketcriterium effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Brexu-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Onzekerheden:

- Er was sprake van een indirecte vergelijking met een historisch controlecohort
- Klein aantal behandeld patiënten (n=74)
- Geen relatieve gegevens over kwaliteit van leven

8

Wetenschappelijke weging pakketcriterium toepasbaarheid

Volume en kosten

Totaal aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking in het 3 ^e jaar na opname	33 (na marktpenetratie)
Kosten per patiënt per jaar (afgerond)	€ 365.256 (gecorrigeerd) € 391.116 (totaal)
Totale meerkosten in het 3 ^e jaar na opname	Tussen € 10,6 en € 11,4 miljoen

9

Wetenschappelijke weging pakketcriteria noodzakelijkheid en kosteneffectiviteit

Kosteneffectiviteit

Ziektelast	0,88
Referentiewaarde	€80.000
ICER per gewonnen QALY	€201.686
Winst in QALY's	2,73
Gewenste prijsdaling	80%

De kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling is onbekend

10

Conclusie wetenschappelijke weging

- Brexu-cel **voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk** in de genoemde indicatie
 - Therapeutische meerwaarde t.o.v. standaardbehandeling
- Meerkosten: **€10,6 tot €11,4 miljoen** in het derde jaar
- Kosteneffectiviteit: de ICER wordt geschat op **€201.686/QALY**
 - De kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling is niet door het Zorginstituut onderzocht.
 - Een **prijsreductie van 80%** is nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te komen.

11

Overige overwegingen voor maatschappelijke weging

- Het gaat hier om een nieuw middel voor de aandoening mantelcellymfoom
- Recent heeft de EMA brexu-cel ook goedgekeurd voor de indicatie van volwassen patiënten van 26 jaar en ouder met recidiverend of refractair B-cel precursor acute lymfoblastische leukemie (ALL).
- Verwachte geneesmiddelen voor mantelcellymfoom: Ibrutinib, pirtobrutinib, acalabrutinib
- Mediane leeftijd ten tijde van diagnose: 68 jaar

12

ACP bespreking brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van
recidiverend of refractair mantelcel lymfoom
10 maart 2023

Graag maak ik mede namens Stichting Hematon gebruik van de mogelijkheid om hier in te spreken in het kader van de pakkettoelating van Tecartus® voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcel lymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Jan Mol van Hematon is online aanwezig en ik hoop, meneer de voorzitter dat het hem toegestaan wordt eventueel vragen van de ACP leden te beantwoorden als ik daar zelf het antwoord op schuldig zou moeten blijven. Daarnaast is hemato-oncoloog Ton van Meerten van UMCG online om namens de beroepsgroep vragen te beantwoorden

Farmaco-therapeutisch rapport

Ik wil mijn inspraak kort houden, de vertegenwoordigers van ZINL hebben de belangrijke zaken al besproken.

Patiënten met mantelcel lymfoom hebben een slechte goede prognose, zeker wanneer er na 2 of meer eerdere behandellijnen weer een recidief optreedt. Er zijn in dat geval eigenlijk geen behandelopties anders dan herhalen van chemotherapie met een zeer beperkt resultaat.

De overleving na behandeling met brexucel neemt toe met 2,5 jaar, van 16 maanden in de historische controle groep naar 47 maanden met brexucel. De HR bedraagt 0.41 (95% CI 0.24 -0.71 dat is ruim onder en marginaal boven de 0.7 grens).

De ORR (het primaire eindpunt van de studie) is hoog: deze bedraagt 84% (73%-91%) in de behandelarm en in 62% van de patiënten werd zelfs een complete remissie bereikt, een goede voorspeller voor overleving

Voor patiënten is naast de verdubbeling in overleving ook de langere ziektevrije periode van groot belang. Gezien de lasten die actieve ziekte met zich meebrengt zal uitstel van een recidief zeker bijdragen aan een goede kwaliteit van leven. De QOL, gemeten na 6 maanden verbeterde bovendien ten opzichte van de baseline. Vlak na de (eenmalige) behandeling zijn er bijwerkingen, soms ernstig van aard, maar omdat de behandeling eenmalig is en er een goede anti tumor respons is neemt de QOL daarna snel weer toe.

Gepast gebruik

Patiënten worden in Nederland zorgvuldige geselecteerd door de tumor board en de indicatie commissie. Het gaat om patiënten bij wie de ziekte niet te snel verslechterd en die in een relatief goede conditie verkeren.

Met dit selectie proces is in Nederland inmiddels veel ervaring. Na beoordeling door de landelijk commissie wordt slechts rond de 50% van de aangemelde patiënten daadwerkelijk behandeld. Dat resulteert in een hoge succes rate, die ligt in Nederland mede door deze strenge selectie hoger dan in ons omringde landen. Ook de MCL patiënten zullen door deze commissie beoordeeld worden voor het starten van de therapie.

De behandeling mag uitsluitend in de UMCs gegeven worden.

BIA en farmaco-economisch rapport

De ICER is met 2 ton fors boven de richtwaarde van €80.000. De budgetimpact bedraagt 11,4 miljoen euro per jaar. De toegevoegde waarde van deze behandeling staat buiten kijf. Het gaat hier om een gepersonaliseerde behandeling. Toch zijn we van mening dat, in lijn met eerdere CART cel producten voor andere hemato-oncologische indicaties, prijsonderhandelingen hier op zijn plaats zijn.

Wat betreft andere middelen in de pijplijn: ibrutinib en acalabrutinib zijn voor 1^e lijn en dus niet in concurrentie met tecartus, pirtobrutinib is voor de 3^e lijn dus wel in concurrentie maar het werkingsmechanisme is heel anders, nl vergelijkbaar met ibrutinib en acalabrutinib. De vraag is of dit middel wel een plek heft omdat de meeste patiënten als met de andere BTK remmers behandeld zullen zijn.

Geachte leden van de ACP,

Geachte aanwezigen, hartelijk dank dat u mij in de gelegenheid stelt om in te spreken tijdens deze ACP-vergadering naar aanleiding van de vergoedingsaanvraag van Tecartus® oftewel brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer).

Mijn naam is Peter Fassler, ik werk als Director Market Access en vertegenwoordig zowel Gilead Sciences als Kite in Nederland. Kite is een dochteronderneming van Gilead Sciences en is in 2009 door wetenschappers opgericht en het bedrijf richt zich volledig op celtherapie. Kite onderzoekt, ontwikkelt, produceert en levert individuele celtherapieën om kanker te behandelen en mogelijk te genezen. Tevens heeft Kite een duidelijke economische 'footprint' in Nederland met de realisatie van de Europese productiefaciliteit in Hoofddorp waar inmiddels 900 cel therapie specialisten werkzaam zijn.

MCL is een ingrijpende ziekte: er is sprake van een agressief ziektebeloop, met slechts een tijdelijke respons op chemotherapie, en een hoge kans op recidieven. Dit resulteert in een slechte lange termijn prognose voor patiënten, zeker na falen op ibrutinib. Op basis van gegevens van het iKNL bleek de mediane overleving voor deze populatie in Nederland 4,1 maanden[1,2]. Er kan dus geconcludeerd worden dat er een hoge medische noodzaak is voor een effectieve behandeling voor patiënten met MCL, die recidiverend of refractair zijn na tenminste twee eerdere behandellijnen waaronder een BTK-remmer.

Brexu-cel is een autologe anti-CD19 CAR T-celtherapie. Het is een volledig gepersonaliseerde immuuntherapie die erop gericht is cellen van het eigen immuunsysteem van patiënten met hematologische tumor(en) te herprogrammeren om de kankercellen te herkennen en te elimineren. Deze therapie wordt eenmalig toegediend aan MCL-patiënten, en heeft het klinische potentieel om langdurige remissies te bewerkstelligen, en mogelijk zelfs patiënten te genezen.

De werkzaamheid van brexu-cel bij r/r MCL is onderzocht in de ZUMA-2 studie waar ook Nederlandse patiënten in zijn geïnccludeerd. Deze studie is vooraf in overleg met de EMA als een single-arm studie opgezet. Hiervan heeft ook het Zorginstituut geconcludeerd dat beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar is vanwege de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan effectieve behandelopties waar patiënten naar gerandomiseerd kunnen worden. Om een indirecte vergelijking met de huidige standaardbehandelingen mogelijk te maken, is een Europese chart-review studie, de SCHOLAR-2 opgezet.

De 3-jaars follow up data van ZUMA-2 laat een mediane overleving van 46,6 maanden zien in de mITT populatie, vergeleken met mediane overleving van 15,7 maanden ((95% BI 10,0 – 39,0) bij patiënten behandeld in het SCHOLAR-2 cohort[2]. Dit vertaalt zich in een HR tussen 0.41-0.46 en is dus een duidelijk klinisch relevante, langere overleving voor patiënten behandeld met brexu-cel vergeleken met de huidige behandelopties. Het Zorginstituut heeft naar aanleiding van deze gegevens beoordeeld dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde van brexu-cel ten opzichte van de huidige behandelingen in Nederland[2].

De kosteneffectiviteit is door het ZiN bepaald op 190.993 euro per QALY[3]. Deze ICER is op verzoek van het ZiN gebaseerd op een extrapolatie zonder rekening te houden met mogelijk langdurige


overleving of genezing en vormt daarmee mogelijk een overschatting van de daadwerkelijke ICER. Voor ons is de mogelijkheid op langdurige overleving en mogelijk zelfs genezing voor een deel van de patiënten wel degelijk aanwezig. De meerkosten van brexu-cel zijn door het Zorginstituut ingeschat op maximaal 11,4 miljoen euro in jaar 3 na introductie[3].

Gezien de grote toegevoegde waarde van brexu-cel voor patiënten met een duidelijke unmet need, willen wij ons graag inzetten om brexu-cel spoedig voor patiënten beschikbaar te maken. Dank u wel.

Referenties

1. Dinmohamed (iKNL). Outcomes of MCL patients after ibrutinib: A population-based study. February 2021 v1.2.
2. Farmacotherapeutisch rapport brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van recidiverend of refractair mantelcellymfoom Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische Geneesmiddelen, 16 augustus 2022, Status Definitief.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/09/09/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-brexucabtagene-autoleucel-tecartus>
3. Herbeoordeling farmaco-economisch rapport voor brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen, 24 januari 2023 Status Definitief

Bijlage 6 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023




Zorginstituut Nederland

Avacopan (Tavneos®)

Extramuraal geneesmiddel (GVS)

Marijke de Vries
Amarens Geuzinge

| Van goede zorg verzekerd |



Te bespreken indicatie

Avacopan (Tavneos®) is in combinatie met rituximab- of cyclofosfamideregime geïndiceerd voor

- de behandeling van volwassen patiënten met
- ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of
- microscopische polyangiitis (MPA)

GPA en MPA zijn twee vormen van ANCA-geassocieerde vasculitis.

Registratiehouder vraagt vergoeding voor deze indicatie.

2




Ziektebeeld

ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV):

- Auto-immuunziekte
- Kenmerkt zich door opvlammings (relapses) waarbij het immuunsysteem op hol geslagen is
- Ontstekingen van de kleine bloedvaten
 - deze raken ontstoken en hierdoor beschadigd
 - hierdoor schade aan weefsels en organen:
 - Longen
 - Nieren
 - Ogen
 - Perifere zenuwen en hersenzenuwen
 - Huidklachten
- Onbehandelde GPA of MPA: 80% overlijdt binnen 2 jaar.
- Ernstige ziekte maar patiënt maar bij vroege behandeling met bestaande behandelopties kan ziekte redelijk onderdrukt worden

3



Werking avacopan (Tavneos®)

ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) :

- Over-activatie van het complementsysteem
- Hierdoor komt er veel C5a vrij
- C5a zorgt voor ontstekingen van de kleine vaten
- Avacopan bindt aan C5a → blokkering van C5a

4




Behandeling van orgaanbedreigende ziekte

Onderscheid tussen

- remissie-inductiefase
- onderhoudsbehandeling

5



Behandelalgoritme – orgaanbedreigende ziekte

Remissie-inductiebehandeling:

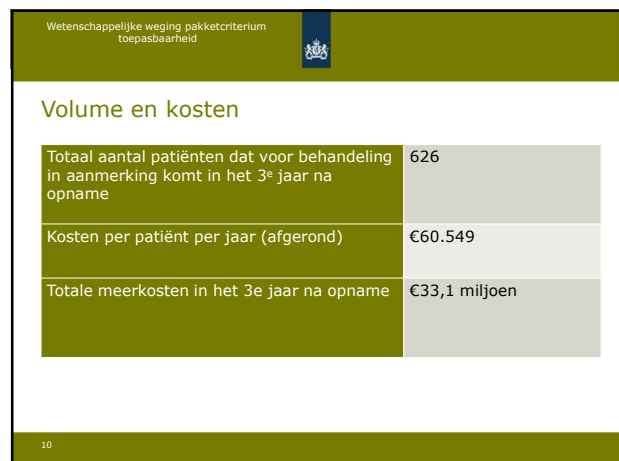
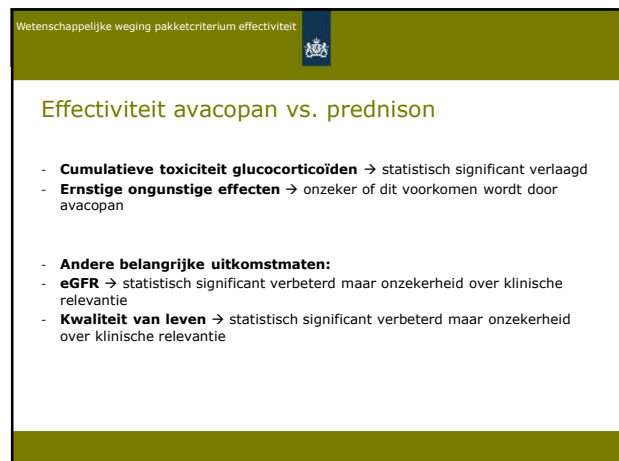
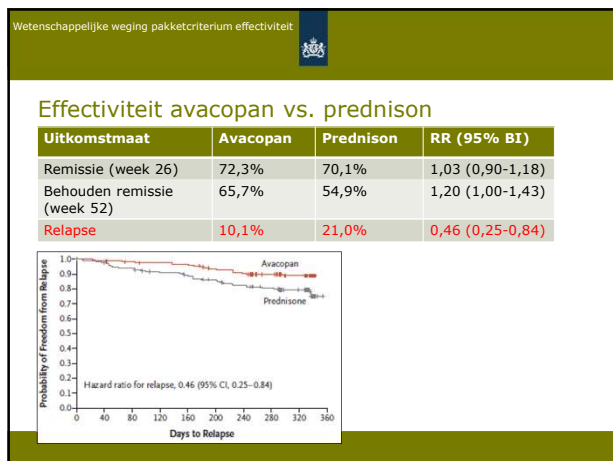
- Prednison (afbouwschema) → **avacopan**
- Cyclofosfamide of rituximab

Onderhoudsbehandeling:


- Prednison (afbouwschema) → **avacopan**
- Azathioprine of rituximab

6

Bijlage 6 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023



Bijlage 6 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023



Overige overwegingen voor maatschappelijke weging

Avacopan is een nieuw geneesmiddel, waar een aantal indicatie-uitbreidingen bij onderzocht worden, namelijk:

- C3 glomerulopathie
- Hidradenitis suppurativa
- Lupus nefritis
- IgA nefropathie

13

Inbreng ZiNL: Dossier Avacopan – Tavneos

Prof. Dr. Y.K. Onno Teng

Insprekend vanuit mijn professionele achtergrond als:

- a. Internist-nefroloog, hoogleraar Nierziekten van het LUMC & hoofd van het Expertisecentrum voor Lupus- Vasculitis- & Complement-gemedieerde Systemische Autoimmuunziekten van het LUMC, erkend door NFU en ERN
- b. Voorzitter van het Stichting ARCH, staand voor Autoimmune Research and Collaboration Hubs, die de landelijke expertisenetwerken vertegenwoordigd op het gebied van systemische autoimmuunziekten. ARCH heeft een multidisciplinaire grondslag waarbij artsen en experts van verschillende medische specialismen bijeenzitten in de landelijke werkgroepen. ARCH is discipline-overstijgend aan de individuele beroepsgroepen, o.a. reumatologen, internisten, longartsen etcetera.

Conflicterende Belangen

Ik heb 2 onderzoekssubsidies verkregen van Vifor Pharma voor 2 investigator-initiated studies: 1. Basaal onderzoek naar de regulatie van C5 activatie en 2. Onderzoek naar het gebruik van natural language processing (artificial intelligence) voor het identificeren van patiënten met een zeldzame, systemische autoimmuunziekte in EPDs.

Het LUMC heeft financiële vergoedingen ontvangen voor consultaties en presentaties verricht door mij van Vifor Pharma.

Tot slot heb ik hoofdonderzoeker binnen het LUMC voor de fase 3 ADVOCATE studie met avacopan en heb ik een compassionate-use programma voor avacopan opgezet voor moeilijk behandelbare patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis.

Daarnaast heb ik een onderzoekssubsidie van GlaxoSmithKline voor een investigator-initiated studie in lupus nefritis ontvangen. Een onderzoekssubsidie van Aurinia Pharmaceuticals voor een investigator-initiated studie ten tijde van COVID-19 pandemie.

Tot slot heb ik onderzoekssubsidie ontvangen van de Nierstichting, heeft ReumaNederland zorgverbeteringsprojecten van ARCH financieel ondersteund.

Het LUMC heeft financiële vergoedingen ontvangen voor consultaties en presentaties verricht door mij van Aurinia Pharmaceuticals, Novartis, GlaxoSmithKline, KezarBio, Otsuka Pharmaceuticals

Inspraak

Ik wil de commissie allereerst complimenteren met de volledigheid van dit dossier die nagenoeg alle aspecten bespiegelt van het nieuwe middel avacopan oftewel Tavneos inclusief vergelijkingen met de vergoedingsstatus in de omringende Europese landen. Ik ben de commissie erkentelijk voor de mogelijkheid om in te spreken waarbij ik graag drie aspecten zou willen aandragen, die niet in het dossier mee werden of konden genomen worden.

1. Allereerst de gepubliceerde ervaring van ons eigen centrum met moeilijk behandelbare of refractaire AAV patiënten. Daarbij ga ik u niets over effectiviteit kunnen vertellen zonder controlegroep, echter wel iets over de indicatie-gebied: avacopan kan steroiden vervangen of reduceren en aan dit gegeven zitten aspecten die heel moeilijk te vangen zijn in primaire en secundaire eindpunten van studies. In de 16 patiënten die in ons centrum onder compassionate use behandeling staan of hebben gestaan heeft de helft steroid-gerelateerd toxiciteit die ons heeft aangezet om avacopan te gebruiken. Die toxiciteit is ernstig met psychotische bijwerkingen van steroiden leidend tot suïciditeit, ernstige obesitas en diabetesontregeling. Deze patiënten hebben een reeel probleem met steroiden, die al decennia de hoeksteen vormen van de behandeling voor AAV. De winst die avacopan hier biedt, kan niet in studies beschreven worden maar geeft wel aan dat wij als medisch professionals het middel graag beschikbaar hebben voor deze patiënten.

2. De nieuwe EULAR/ERA richtlijn is vorige week goedgekeurd voor publicatie en zal binnen enkele weken publiekelijk toegankelijk zijn en daarom samenvallen met het besluit van ZINL over dit dossier. Als mede-auteur van deze Europese richtlijn geef ik de commissie graag de aanbeveling mee die over avacopan gaan: 'Avacopan, in combinatie met rituximab of cyclofosfamide, kan overwogen worden als remissie-inductietherapie in GPA/MPA als onderdeel van een behandelstrategie om steroid expositie substantieel te verminderen.' Voorts wordt geadviseerd om avacopan tussen 6-12 maanden te stoppen omdat er momenteel geen data zijn voorbij 12 maanden behandeling'.

3. Naar voorbeeld van het middel eculizumab waar expertiseadviezen vanuit een indicatiecommissie over 21 aHUS patiënten hebben geleid tot een besparing van ruim 16 miljoen euro op verwachte kosten van 20 miljoen. ARCH is het landelijke expertisepplatform voor systemische auto-immuunziekten, waaronder ANCA-geassocieerde vasculitis valt, waar expertiseadviezen in regionale en landelijke expertisenetwerken geborgd zijn. Mijn bescheiden mening is dat ARCH een ideaal platform biedt om de indicatie voor avacopan met een expert toetsbaar vast te leggen om zinnig en doelmatig gebruik ervan te bevorderen.

Als medisch professional kan ik niet nalaten om te benadrukken dat toegang tot het geneesmiddel avacopan gegarandeerd moet worden waarbij er een verantwoordelijkheid rust bij het Zorginstituut en de farmaceut. Immers is een te hoge prijs gelijk aan geen toegang maar is een negatief advies van het ZiNL ook gelijk aan geen toegang. Beide uitkomsten zijn vanuit medisch perspectief en patiënten perspectief m.i. niet acceptabel.


Bijlage tekst over Avacopan in EULAR/ERA richtlijn 2023:

6. Avacopan, in combination with rituximab or cyclophosphamide, may be considered for induction of remission in GPA or MPA as part of a strategy to substantially reduce exposure to glucocorticoids.

This is a new recommendation based on results of the ADVOCATE RCT in 331 patients with newly-diagnosed or relapsing MPA or GPA that compared the use of the oral complement C5a receptor inhibitor avacopan (30 mg twice daily) to a GC regimen tapering from 1mg/kg/day to zero by 21 weeks (a GC withdrawal time similar to the RAVE-trial⁸¹) as part of a standard induction protocol (RTX or CYC).¹⁹ The primary endpoint (remission at week 26) was reached at similar rates with avacopan (72.3 %) and GCs (70.1 %). Patients with active glomerulonephritis at baseline had greater recovery of kidney function compared to patients treated with GCs. The cumulative GC dose in the avacopan group over one year was 2.3 g lower than in the prednisone group and GC-induced toxic effects measured by the Glucocorticoid Toxicity Index at week 26 were lower in the avacopan compared to the prednisone group. The incidence of adverse events, severe adverse events and infections was not different between groups. There are no data on use of avacopan beyond one year, so longer-term use cannot be recommended. We recommend consideration of avacopan in those subgroups that are likely to have enhanced benefit compared to GC therapy, i.e. patients at risk for development or worsening of GC-related adverse effects and complications or patients with active glomerulonephritis (GN) and rapidly deteriorating kidney function who had better recovery of kidney function with avacopan.¹⁹

In ADVOCATE remission sustained until week 52 (the second primary endpoint) was reached at a higher rate in the avacopan (65.7 %) compared to the GC treatment groups (54.9 %). Thus, avacopan appears to have efficacy for maintenance of remission. Future studies are needed to evaluate the role of avacopan for this purpose beyond one-year, for patients presenting with a GFR < 15ml/min/1.73 m², and for those with refractory disease, and whether avacopan can be stopped when RTX is given for maintenance of remission.

Bijlage 8 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023




Zorginstituut Nederland

Evaluatie weesgeneesmiddelen-arrangement eculizumab aHUS

Cyclisch pakketbeheer
Joost Enzing
Angèl Link

ACP 10 maart 2023

| Van goede zorg verzekerd |



Inleiding

- Eculizumab: weesgeneesmiddel voor behandeling van o.a. atypische Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS).
- AHUS is een zeldzame, genetische ziekte gekenmerkt door verhoogde afbraak van rode bloedcellen, daling van bloedplaatjes en ontstaan van acuut nierfalen.
- Sinds 2011 is eculizumab voor deze indicatie toegelaten tot de markt en komt eculizumab bij aHUS voor vergoeding in aanmerking vanuit de basisverzekering.
- In 2016 risicogericht pakketbeheer Pakketadvies uitgebracht


2



Pakketadvies 2016

- Opname onder voorwaarden
 - Conform Nederlandse richtlijn (kortdurend wanneer het kan)
 - Deelname onderzoek
 - Prijsonderhandeling
- Weesgeneesmiddelen-arrangement (start/stop, indicatiecommissie en dataverzameling (o.a. kosteneffectiviteit)
- CUREiHUS-studie
 - Gefinancierd door ZonMw (goed gebruik geneesmiddelen) en VGZ
 - Doel: monitoren en evalueren van de nieuwe Nederlandse richtlijn voor de behandeling van aHUS.


3



Ervaringen weesgeneesmiddelen-arrangement

- Indicatiecommissie
 - Grote meerwaarde, vaak sprake van alternatieve diagnose (5 ipv 20)
 - Geen vergoeding vormt probleem/aantal centra niet tot nauwelijks deelgenomen
- Start- en stopcriteria
 - Na 3 maanden stoppen in veel gevallen mogelijk
 - Naleving afspraak kan niet goed worden gecontroleerd
 - 3 miljoen door expertisecentrum niet te verklaren
- Dataverzameling/-analyse
 - Opzetten studie tijdrovend
 - Nauwkeurige registratie en evaluatie essentieel
 - Discussie nodig over de wenselijkheid om patiënten de gelegenheid te geven data-registratie te weigeren
 - Op basis van data verdere optimalisatie van zorg

4



Conclusie ZIN: kosteneffectiviteit/doelmatigheid

- ZIN kan geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit
 - Kostenconsequentieraming CUREiHUS
 - Oorspronkelijk FE-model van onvoldoende kwaliteit
- Investerings tijd/geld aanpassing bestaand model/bouw nieuw model
 - budgetimpact onder de 10 miljoen
- Doelmatige inzet waarschijnlijk vergroot:
 - 70% minder eculizumab gebruik (4,5 jaar) (ongeveer 14 miljoen)
 - geen aanwijzingen kortdurend behandelen geen passende zorg zou zijn.

5




Competitieve landschap

- Eculizumab opgenomen in basisverzekering voor 4 indicaties
- Financieel arrangement voor alle indicaties loopt tot eind 2025
- Mogelijke uitbreiding verwacht (Guillain-Barré syndroom)
- Ravulizumab toegelaten tot de markt voor aHUS, beoordeling 2021 SWP negatief
- Komst biosimilars (8), twee in behandeling bij EMA, indicatie waarschijnlijk PNH
- Omzet eculizumab in 2021 wereldwijd naar schatting 4 miljard euro
- Omzet eculizumab NL 2008-2021 ruim 344 miljoen (lijstprijzen)

6

Bijlage 8 bij verslag ACP 107 dd 10 maart 2023



Conceptconclusie ZIN

- Complimenten beroepsgroep en patiënten
- Geen aanleiding om advies uit 2016 te herzien, risico's voor basisverzekering bij de huidige inzet beperkt
- Voortzetten weesgeneesmiddelen-arrangement (restrictief beleid)
 - Gebruik indicatiecommissie passende zorg in individuele geval
 - Dataverzameling blijft van belang
- Juiste zorg op de juiste plaats: Nieuwe patiënten ⇨ expertisecentrum
- Conform behandelrichtlijn: aanpassing declaratiesysteem door zorgverzekeraars
- Afloop financieel arrangement: aanzienlijke prijsreductie
 - Ontwikkelkosten terugverdiend
 - Hoge budgetimpact eculizumab: verdringing andere zorg

VRAAG ACP: Kunt u zich vinden in de conceptconclusie? Andere overwegingen/adviezen die u toegevoegd zou willen zien?

7

ACP vergadering 10 maart 2023 dossier Eculizumab

Reactie namens Nierpatientenvereniging Nederland : Wim Altena

“Samen is beter”

Wat was de opluchting groot toen in oktober 2016 de ACP vergadering zich uitsprak om de CUREIHUS studie te faciliteren. Het voelde voor ons als patiëntenorganisatie als een overwinning, immers Eculizumab bleef onder voorwaarden beschikbaar voor atypische Hus patiënten. Het goede, maar ook dappere, besluit van het Zorginstituut om af te wijken van het protocol van de farmaceut impliceerde ook een grote verantwoordelijkheid voor ons. In het belang van onze patiënten was het onze taak om de veiligheid van behandeling conform de Nederlandse richtlijn te controleren.

Nu het eindrapport van de Cureihus studie er is en de aanbevelingen van het Zorginstituut bekend zijn durven we die dan ook met een gerust hart te onderschrijven.

Naast de aangetoonde veiligheid zijn we ook zeer content met de “bijvangst”. Naast de door het Zorginstituut genoemde zaken denk ik daarbij ook nog aan het feit dat de farmaceut inmiddels haar starre uitgangspunt van noodzakelijke levenslange behandeling heeft losgelaten.

We willen dus door op de ingeslagen weg en voelen de verantwoordelijkheid om de behandeling van atypische Hus patiënten verder te optimaliseren. De uitstekende samenwerking met de artsen van het expertisecentrum maakt dat ook haalbaar. Daarbij ligt de focus naast optimaliseren van de klinische behandeling ook op aandacht voor de sociaal psychologische last die patiënten ervaren.

Met het Zorginstituut en het expertisecentrum delen we de zorgen voor wat betreft het mogelijk niet volledig volgen van de Nederlandse behandelrichtlijn door een deel van de UMC's. Ook hier zien we voor ons als organisatie een taak. De op ons initiatief ingeplande afspraak met de nefrologen van het MUMC moet dan ook in dat licht worden gezien.

Gezien het lage aantal nieuwe patiënten per jaar (gemiddeld vijf) zijn wij met het Zorginstituut van mening dat behandeling gedurende de eerste periode na diagnose alleen onder verantwoordelijkheid van het expertisecentrum zou moeten plaatsvinden maar daarnaast ook de patiënten met een relapse en met name die met een relapse na transplantatie. Het als bijkomend voordeel genoemde dat dit dataverzameling zal vergemakkelijken en daarmee bijdraagt aan het verder optimaliseren van de behandeling is voor ons cruciaal. Wij gaan met de Zorgverzekeraars hierover in overleg om dit te waarborgen.

Wim Altena

Oudewater, 8 maart 2023