

**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**

22 oktober 2021

**Onze referentie**

2021041652

# verslag

97

Adviescommissie Pakket

---

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	22 oktober 11.00 uur
Vergaderplaats	Videoconferentie i.v.m. coronamaatregelen
Aanwezig	Romke van der Veen (voorzitter) Jan van Busschbach Marcel Canoy Hans Gelderblom Carina Hilders Carla Hollak Cor Oosterwijk Jos Schols Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag)
Afwezig	n.v.t.

---

## 1 Opening en mededelingen

- 5 De voorzitter heet iedereen welkom bij de ACP vergadering. Hij verzoekt alle leden van de commissie de camera aan te doen en de microfoon uit. Alle toehoorders vraagt hij zowel de camera als de microfoon uit te doen. Hij zal de sprekers uitnodigen om de camera en microfoon aan te zetten wanneer het moment daar is.
- 10 De voorzitter heeft een mededeling naar aanleiding van de uitzending van Nieuwsuur op 12 en 13 oktober.
- 15 "Een lid van de Adviescommissie Pakket van het Zorginstituut Nederland heeft daarin uitspraken gedaan over het niet vergoeden van een geneesmiddel dat nog niet ter beoordeling is aangeboden aan het Zorginstituut. Hierover zijn vragen gesteld aan het Zorginstituut Nederland. Na overleg tussen de voorzitter van de Raad van Bestuur van het Zorginstituut, de voorzitter van de Adviescommissie Pakket en het betreffende lid is geconcludeerd dat deze uitspraken niet hadden mogen worden gedaan omdat zij de geloofwaardigheid en de legitimiteit van de adviezen van het Zorginstituut en de ACP aantasten. Besloten is daarom dat het betreffende lid wordt uitgesloten van de (mogelijke) beoordeling van het middel waar het hier om ging. Verder zijn afspraken gemaakt om herhaling van een dergelijke incident te voorkomen".
- 20

25 De secretaris deelt mee dat op verzoek van een inspreker de twee agendapunten  
zijn omgedraaid. E zijn insprekers namens patiëntenorganisaties bij de bespreking  
van het middel venetoclax en namens de patiëntenorganisaties en de fabrikant bij  
het middel osimertinib. Daarnaast is voor beide dossiers een arts bereid gevonden  
om enkele vragen van de commissie te beantwoorden. Zij zullen niet inspreken,  
30 maar enkel vragen beantwoorden. De leden van de commissie geven aan geen  
conflicterende belangen te kennen.

## 2 Verslag van de vergadering van 24 september 2021 (96)(ACP 97-2)

Er zijn geen opmerkingen bij of naar aanleiding van het verslag.

35

## 3 Stukken ter kennisgeving (ACP 97-3)

De voorzitter vraagt of er nog leden zijn met vragen of opmerkingen naar  
aanleiding van de stukken ter kennisgeving. Cor Oosterwijk vraagt of er al een  
reactie is ontvangen van het ministerie over het Governance & Finance advies in  
40 het kader van het Regie op Registers project. Een medewerkster antwoordt dat  
dat niet het geval is en dat zij navraag zal doen.

## 4 Venetoclax (Venclyxto®) bij acute myeloïde leukemie (AML)(97-5)

45 De voorzitter nodigt de medewerkster uit om het onderwerp in te leiden. Zij doet  
dit aan de hand van een presentatie (bijlage 1). De voorzitter voegt nog een extra  
conclusie toe aan de opsomming van de medewerkster, namelijk dat er sprake is  
van nog enkele stevige onzekerheden. De voorzitter vraagt of er vragen zijn.  
Marcel Verweij begrijpt dat de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling  
onbekend is, maar vraagt zich af of daar wellicht toch iets over te zeggen is. De  
50 medewerkster antwoordt dat er niets te zeggen is over de kosteneffectiviteit van  
de standaardbehandeling specifiek bij AML, maar dat de kosteneffectiviteit van de  
standaardbehandeling azacitidine in 2009 is bepaald voor een aantal verschillende  
hematologische typen kanker, waaronder AML. Hierbij varieerde de ICER van  
€49.000 tot €79.000 per QALY. Hans Gelderblom viel het op dat de medewerkster  
55 in haar presentatie aangaf dat kwaliteit van leven gegevens *nog* geen verschil  
lieten zien. Hij vraagt of zij verwacht dat die gegevens er nog gaan komen. De  
medewerkster antwoordt dat er een verschil gevonden is, maar dat dat nog niet  
significant is. De resultaten betreffen een interim-analyse, het zou kunnen dat  
met de komst van meer data dit nog gaat veranderen. Er zijn geen verdere  
60 vragen. De voorzitter bedankt de medewerkster voor haar duidelijke toelichting.

De voorzitter nodigt Pauline Evers namens de Nederlandse Federatie van  
Kankerpatiëntenorganisaties en Hematon uit om in te spreken. Zij heeft geen  
conflicterende belangen. Zij geeft aan dat de patiëntenorganisaties een brief  
65 gestuurd hebben, maar dat zij heeft begrepen dat het nodig was om in te spreken  
om eventuele vragen van de commissie te kunnen beantwoorden. Zij begrijpt uit  
de mededelingen dat voor artsen een uitzondering is gemaakt en geeft aan dat zij  
in het vervolg ook van deze mogelijkheid gebruik zou willen maken als dat  
mogelijk is. Zij licht toe dat ook Marianne van Maarschalkerweerd namens  
70 Hematon aanwezig is om eventueel specifieke vragen over de aandoening te  
beantwoorden. Haar inspraaktekst is bijgevoegd als bijlage 2. De voorzitter  
bedankt de inspreker voor haar duidelijke toelichting en vraagt of er nog leden  
zijn met vragen. Cor Oosterwijk begrijpt dat de bijwerkingen door patiënten niet  
als ernstig worden ervaren. Hij vraagt zich af hoe zij dat weten. Is dat het geluid  
75 van enkele patiënten of is hiernaar onderzoek gedaan? De inspreker antwoordt

80 dat ze hierover geen data mogen verzamelen, maar dat er veel contacten zijn met lotgenoten. Het maakt natuurlijk uit wat de ernst van de ziekte is. Heb je hoofdpijn en de bijwerkingen van een pil zijn erger dan de kwaal ligt de weging van bijwerkingen anders dan wanneer je aan een dodelijke ziekte lijdt, zoals hier het geval is. Marianne van Maarschalkerweerd vult aan dat tijdens de werkgroepbesprekingen van de HOVON over dit soort zaken gesproken wordt. Daar zitten ook patiënten aan tafel en wordt gekeken naar studieresultaten hierover. Er zijn geen verdere vragen.

85 De voorzitter licht toe dat er vanuit de commissie vragen waren voor de beroepsgroep. Het Zorginstituut heeft Gerwin Huls bereid gevonden om namens de HOVON (werkgroep leukemie), vragen van de commissie te beantwoorden. De voorzitter bedankt de heer Huls hiervoor. Carla Hollak heeft gezien dat de HOVON standaard adviseert venetoclax toe te voegen aan de behandeling bij de niet-fitte patiënten. Zij is benieuwd wat hiervoor de argumentatie is geweest. De  
90 beschikbare data is naar haar mening niet heel erg matuur en de HR is op het randje van klinisch relevant. Daarnaast vraagt Carla Hollak of er nog gegevens verzameld gaan worden om het gepast gebruik te kunnen verbeteren. Zij vraagt hoe de heer Huls aankijkt tegen het gepast gebruik van dit middel. De heer Huls vindt dit een complexe vraag. Hij vindt de gegevens redelijk matuur. In Amerika wordt dit middel al heel lang voorgeschreven. Bij sommige subgroepen zie je geen voordeel, bij andere subgroepen een groot voordeel. Hij geeft verder aan dat er geen concrete plannen bestaan voor fase 4 monitoring. Data van patiënten die in het kader van het Compassionate Use Programma zijn behandeld, worden nu  
100 geanalyseerd door iemand die gerelateerd is aan de HOVON. Toediening van venetoclax kan wellicht strikter. Dat is nu 28 dagen, maar een mogelijkheid is om na 21 dagen het beenmerg te bekijken en op basis daarvan te besluiten of gestopt kan worden. Met Amerika en Duitsland zijn goede contacten over de mogelijkheid om minder te geven. Onderzoek naar langdurige toxiciteit is relevant. Carla Hollak vindt het fijn om te horen dat uit de real world data vergelijkbare resultaten worden gevonden als in de studie. Hierdoor staat voor haar de effectiviteit minder ter discussie. Carla Hollak is ook blij om te horen dat er aanknopingspunten zijn voor gepast gebruik. Zij houdt een pleidooi om ook in Nederland geld beschikbaar te stellen voor onderzoek naar gepast gebruik van het  
105 middel. De heer Huls antwoordt dat zij daarin optrekken met zorgverzekeraars.

115 Marcel Verweij geeft aan dat uit de stukken blijkt dat de vijfjaarsoverleving de afgelopen jaren sterk is toegenomen. Hij vraagt of dat specifiek ook voor deze groep geldt. De heer Huls antwoordt dat dat voor de jongere fittere patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan geldt. Hans Gelderblom geeft aan dat bij TP53 mutanten de behandeling minder goed lijkt te werken. Hij vraagt zich af hoeveel slechter en of dat behandeling rechtvaardigt. De heer Huls geeft aan dat het complexe materie is. Uit onderzoek is gebleken dat TP53 mutanten qua gevoeligheid voor de behandeling het hoogst scoren, maar dat het effect maar  
120 van korte duur is. Probleem is dat op moment van start behandeling de mutatie nog niet bekend is. Hij zou de groep ook niet willen excluseren. Gezien de hoge gevoeligheid zou je verwachten dat ze het beter zouden doen, maar ze doen het ook niet slechter. Carina Hilders vraagt hoe in de spreekkamer wordt omgegaan met de ernstige bijwerkingen die gevonden zijn. De heer Huls geeft aan niet zo onder de indruk te zijn van de bijwerkingen, maar wellicht dat hij hier lijdt aan beroepsdeformatie. Hij legt uit dat AML patiënten die nog 2-3 maanden te leven hebben vaak ook geen prettig leven hebben. Het natuurlijk beloop is ernstig,

130 vanwege de grote kans op bloedingen, ziekenhuisopnames etc. Hij ziet deze  
behandeling dan ook als een goede palliatieve behandeling. Daarnaast heeft  
venetoclax als belangrijk voordeel dat bij behandeling enkel met HML pas na 3-6  
135 maanden duidelijk wordt of de behandeling aanslaat. Door venetoclax toe te  
voegen weten we sneller of we goed bezig zijn, na ongeveer 2-3 maanden al. De  
heer Huls is van mening dat als je het natuurlijk beloop vergelijkt met de  
bijwerkingen, de bijwerkingen acceptabel zijn. Er zijn geen verdere vragen. De  
135 voorzitter bedankt de heer Huls voor de beantwoording van de vragen van de  
commissie.

140 De voorzitter opent de discussie met de samenvatting van de belangrijkste  
punten. De behandeling met venetoclax voldoet aan de stand van de wetenschap  
en praktijk, er bestaat nog enige onzekerheid met betrekking tot de data en voor  
het middel bestaat reeds een financieel arrangement dat tot 2027 loopt. Carla  
Hollak geeft aan blij te zijn met de toevoeging van de heer Huls dat de real world  
evidence de studieresultaten bevestigen, ook al is er niet gerandomiseerd. Zij  
145 deelt de mening van de heer Huls dat deze behandeling als een palliatieve  
behandeling kan worden gezien en het naast bijwerkingen ook voordelen heeft.  
Zij steunt dan ook het voorstel van de HOVON om deze behandeling beschikbaar  
te maken. Carla Hollak beveelt wel aan gepast gebruik afspraken te maken. Ook  
vindt zij de prijs hoog en is van mening dat de prijs op minst in lijn zou moeten  
150 zijn met de bestaande afspraken. De voorzitter vraagt Carla Hollak of zij de  
gepast gebruik afspraken wil verbijzonderen of dat ze alleen van mening is dat die  
er moeten komen. Carla Hollak geeft aan dat de heer Huls zojuist al een voorzet  
hiervoor heeft gegeven. Op basis van Nederlandse registerdata of data elders  
moet inzichtelijk gemaakt gaan worden welke patiënten voordeel hebben en bij  
welke patiënten behandeling geen meerwaarde heeft. Zij steunt het idee om in  
155 het beenmerg te kijken of er na 21 dagen sprake is van een respons.

160 Marcel Canoy geeft aan een principiële discussie te willen voeren. De commissie  
ziet steeds vaker geneesmiddelen die later ook voor andere indicaties worden  
ingezet. Hij zou eigenlijk de commissie willen vragen of ze het eens is dat de  
commissie bij toekomstige nieuwe middelen (eerste indicatie) in de adviezen gaat  
opnemen dat bij de eerste indicatie al afspraken worden gemaakt over  
vervolgindicaties, waarbij de prijzen in lijn zijn met investeringsinspanningen door  
de fabrikant, en dus aanzienlijk lager liggen dan de lijstprijzen. Een fatsoenlijke  
beloning voor de inspanning is van belang om een prikkel te houden voor  
165 toekomstige inspanningen. Marcel Canoy is van mening dat het hakken over de  
sloot voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en dat de fabrikant  
slechts beperkte inspanningen hoeft te leveren voor deze indicatie-  
uitbreiding. Hij vraagt zich daarom af, waarom dan zo'n hoge prijs? Om te  
verhindern dat dat gebeurt, kun je bij de eerste indicatie al afspraken maken  
170 over de tweede indicatie, bijvoorbeeld 50% korting en de derde indicatie 75%  
korting. Dan komt het middel snel beschikbaar en maakt het het werk van de  
commissie eenvoudiger, aldus Marcel Canoy. De voorzitter vraagt of hij het goed  
begrijpt dat Marcel Canoy hier iets aan toe wil voegen. Marcel Canoy geeft aan  
dat klopt. Marcel Verweij wil zich aansluiten bij Carla Hollak. Hij had zelf best  
175 twijfels want er is slechts sprake van een beperkte toename in levensverwachting,  
wat uiteraard belangrijk is voor de patiënt. Het is van belang om heel zorgvuldig  
te kijken wie goed reageert en wie niet. Marcel Verweij vond het goed om te  
horen dat de beroepsgroep aangeeft indien nodig ook te willen stoppen. Dat trok  
hem over de streep. Cor Oosterwijk reageert op Marcel Canoy. Hij geeft aan dat

180 doordat transparantie ontbreekt over wat de kosten van de inspanningen zijn  
geweest, het lastig is om te bepalen wat een rechtvaardige prijs is. Hij vraagt zich  
af hoeveel research hiernaar is gedaan en welke andere elementen de prijs mede  
bepalen. Marcel Canoy begrijpt dat, want dat is tot op zekere hoogte ook niet  
bekend, maar wel in algemene zin. De eerste indicatie heeft alle vier de fases  
185 doorlopen, waarbij we ongeveer weten wat elke fase gemiddeld kost, bij een  
tweede indicatie is dat mogelijk nog maar maximaal een kwart van de kosten.  
Marcel Canoy geeft aan het ook niet precies te weten, maar er valt wel iets te  
zeggen over de verhouding eerste en volgende indicaties. Daarnaast is de vraag  
welke prikkel nodig is voor nieuwe investeringen. De voorzitter geeft aan te willen  
190 proberen om tot een advies te komen. Het betreft een positief advies, waarbij  
enige onzekerheid bestaat over de effectiviteit, maar de real world data lijken er  
goed uit te zien. Er bestaat reeds een financieel arrangement, waarbij de  
commissie adviseert om ten minste daarbij aan te sluiten. Het betreft een  
indicatie-uitbreiding wat een aanzienlijk lagere prijs rechtvaardigt. Dit is mede  
195 afhankelijk van welke afspraken reeds in het financieel arrangement zijn gemaakt.  
Daarnaast beveelt de commissie aan om bij toekomstige nieuwe middelen  
rekening te houden met indicatie-uitbreidingen waarbij aanzienlijke prijsdalingen  
gerechtvaardigd zijn omdat voor indicatie-uitbreidingen de fabrikant aanzienlijk  
minder inspanningen heeft hoeven leveren. De beroepsgroep heeft al enkele  
200 voorzetten voor gepast gebruik gedaan en de commissie adviseert dit ook vast te  
leggen. De commissie heeft er vertrouwen in dat de beroepsgroep gepast gebruik  
afspraken gaat maken. Carina Hilders zou nog willen toevoegen dat als er nog  
nieuwe middelen voor deze indicatie op de markt komen dat ook van invloed zou  
moeten zijn. De voorzitter vraagt de medewerkster of het inderdaad klopt dat er  
205 nieuwe middelen aan zitten te komen voor deze indicatie. De medewerkster  
antwoordt dat er wel veel studies lopen, maar dat er op korte termijn nog niets  
verwacht wordt. Marcel Canoy vraagt Carina Hilders wat precies haar voorstel is  
om op te nemen in het advies. Bedoelt zij dat als er een nieuw middel komt dat  
beter is, dat dan wordt voorgeschreven? Dat is wel een belangrijke factor. Carina  
210 Hilders antwoordt dat als er concurrerende middelen aankomen hiermee rekening  
wordt gehouden in de prijs. Marcel Canoy geeft aan dat we niet precies kunnen  
zeggen of er 50% of 75% van de prijs moet, want we weten de effectiviteit niet  
van die nieuwe middelen, maar de prijs mag nooit meer zijn dan de kwart van het  
eerste middel. De voorzitter geeft aan dat dit nog prematuur is, maar dat in het  
215 advies wel opgenomen kan worden dat rekening gehouden moet worden met  
toekomstige indicatie-uitbreidingen. Dat geldt ook voor dit middel. Carla Hollak  
dacht begrepen te hebben dat het om een gedifferentieerde subgroep van  
patiënten gaat en op voorhand niet te zeggen is of de middelen die nu onderzocht  
worden, daadwerkelijk concurrerende middelen gaan zijn voor deze subgroep van  
220 patiënten. De voorzitter deelt die opmerking, maar is van mening dat een  
algemene formulering wel mogelijk is. Er zijn geen aanvullingen. Het secretariaat  
zal het advies schriftelijk uitwerken en voorleggen aan de commissie.

## 225 **5 Osimertinib (Tagrisso®) bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) (97-4)**

De voorzitter nodigt de medewerkster uit om het volgende agendapunt over  
osimertinib in te leiden. Zie doet dat aan de hand van een presentatie (bijlage 3).  
Naar aanleiding van de inleiding vraagt Cor Oosterwijk wat de verklaring is van de  
sterk oplopende kosten van dit middel over de afgelopen jaren. Is dit het gevolg  
230 van indicatie-uitbreidingen of speelt er meer? Cor Oosterwijk bedenkt dat dit  
wellicht meer een vraag is voor de behandelaar. Marcel Verweij geeft aan een

235 vergelijkbare vraag te hebben. De kosteneffectiviteit lijkt heel gunstig, maar dat is mede afhankelijk van de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling. Hij vraagt of daar meer over bekend is. De medewerkster geeft aan dat bij de standaardbehandeling in een latere lijn ook osimertinib wordt ingezet. In het verleden heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit daarvan beoordeeld en in eerste instantie geadviseerd om een kortingspercentage van 55% te onderhandelen. Op basis van mature data is de kosteneffectiviteit opnieuw bekeken en is een kortingspercentage van 25% geadviseerd. In een van de scenario's hebben we dit kortingspercentage meegenomen en ook in dat scenario is sprake van een gunstige kosteneffectiviteit in relatie tot de referentiewaarde. Marcel Verweij concludeert dat zijn zorg, namelijk dat de gunstige kosteneffectiviteit misschien wel helemaal niet gunstig is, lijkt mee te vallen. Hans Gelderblom vraagt wat de duur van de behandeling is. De medewerkster antwoordt dat dat tot aan progressie is en op basis van de beschikbare data kan dat drie jaar zijn. Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter meldt dat er twee insprekers zijn namens de patiëntenorganisaties en namens de fabrikant AstraZeneca. De heer Walraven zal beginnen met inspreken namens de patiëntenorganisaties NFK en Longkanker Nederland. Er is geen sprake van conflicterende belangen, ook niet bij Pauline Evers die namens NFK aanwezig is. De inspreektekst is bijgevoegd als bijlage 4. De commissie heeft geen vragen. De voorzitter dankt de heer Walrave voor zijn heldere inbreng.

255 De voorzitter nodigt Ad Antonisse en Suzan Caron uit om in te spreken. Zij hebben, behalve het feit dat ze werken voor deze fabrikant, geen conflicterende belangen. Zij hebben hiervoor enkele slides voorbereid. De inspreektest is bijgevoegd als bijlage 5. Marcel Verweij begrijpt dat de behandelduur maximaal drie jaar is. De effecten lijken groot, maar hij vraagt zich af of zo lang behandelen wel nodig is. Kan het niet zo zijn dat 1,5 jaar behandelen net zo effectief is? De inspreekster geeft aan dat dat onbekend is. We zien wel in de placebo arm dat bij 260 60% van de patiënten de ziekte daar terugkeert binnen 2-3 jaar. Een subanalyse doen, naar wat bij welke patiënten gebeurt, is interessant, maar dat weten we nog niet. Marcel Verweij vraagt vervolgens of dat te onderzoeken is als de behandeling gegeven wordt. De inspreekster antwoordt dat dat een goede vraag is en dat AstraZeneca met biomarker-onderzoek altijd probeert te kijken wat het beste past bij welke patiënt. Ook bij deze indicatie willen we daar zeker naar gaan kijken, aldus de inspreekster. Hans Gelderblom reageert op de vraag van Marcel Verweij. Bij een vergelijkbare casus bij de indicatie adjuvant melanoom is gebleken dat één jaar behandelen voldoende was. Door de opzet van deze studie is dat voor osimertinib niet meer te achterhalen. Carla Hollak heeft nog een vraag met betrekking tot de ICER. Als zij het goed begrijpt, kost een jaar behandelen 270 68.000 euro. Hoe kun je dan uitkomen op deze ICER? Zij denkt dat dit waarschijnlijk komt omdat in de actief volgen arm patiënten bij progressie behandeld worden met osimertinib. Dat maakt dat de meerkosten van het vroeger inzetten tot deze ICER leidt. Zij vraagt of zij dat goed ziet. De inspreker antwoordt dat dat klopt.

280 De heer Smit is namens de beroepsgroep bereid bevonden om enkele vragen van de commissie te beantwoorden. Hans Gelderblom vraagt zich af of de beroepsgroep rekening houdt met het mogelijke ontstaan van therapieresistentie wanneer de behandeling eerder wordt ingezet. Hans Gelderblom ziet dat het tot overleving kan leiden, maar we weten dat nog niet zeker, terwijl al wel bekend is dat later in de behandeling inzetten leidt tot overleving. Door de behandeling

285 eerder in te zetten loop je de kans dat als de behandeling niet aanslaat,  
osimertinib als vervolgbehandeling ook niet aanslaat door het optreden van  
resistentie. De heer Smit antwoordt dat dat een redelijke vraag is en ook een zorg  
is die zij als beroepsgroep hebben. Als resistentie optreedt beschik je niet meer  
over een effectieve behandeling in de latere lijn. Aan de andere kant, als een  
290 recidief lang wegblijft nadat met behandeling is gestaakt, is er soms toch nog  
sprake van gevoeligheid als je een middel later in de behandeling weer in zet,  
maar dat weten we nu nog niet. Theoretisch gezien is dat zeker iets om zorgen  
over te hebben. Carina Hilders acht het van belang dat er een register komt zodat  
op termijn meer data beschikbaar komt over de zaken die nu nog onzeker zijn. Zij  
heeft begrepen dat dit register nog niet bestaat en vraagt of dat klopt. De heer  
295 Smit antwoordt dat de NVALT participeert in de TLCA-long. Hierin worden  
gegevens van patiënten met longkanker opgenomen, maar deze mensen worden  
niet in de tijd gevolgd in de TLCA-long. Dat was wel de bedoeling, maar  
structurele financiering hiervan is misgelopen. Het is geringe tijd in de lucht  
gehouden met steun van de farmaceutische industrie, en is er is bij verschillende  
300 instanties aangeklopt voor structurele financiering, maar dat is niet gelukt. Een  
centraal register is er dus niet. Je kunt het als een verantwoordelijkheid van  
professionals zien om dit te organiseren en in elke DBC zit een stukje budget voor  
registratie, maar het aanwenden daarvan is niet mogelijk gebleken. Marcel Canoy  
vraagt wie dat tegenhoudt. De heer Smit antwoordt dat hiervoor aangeklopt is bij  
305 het ziekenhuis om hiervoor personeel aan te stellen, maar het antwoordt hierop is  
negatief. Zo simpel is dat. De beroepsgroep weet dat het van groot  
maatschappelijk belang is, maar om het *om-niet* te doen, gaat te ver. Initieel is al  
veel in de avonden gewerkt, maar het is niet reëel om dat structureel te doen.  
Marcel Canoy concludeert dat een ziekenhuis blijkbaar ergens anders voor kiest.  
310 Carla Hollak herkent het probleem volledig, en dit knelpunt komt ook iedere keer  
weer terug. Het begint een nijpende kwestie te worden. Carla Hollak vindt het van  
belang om dat signaal te blijven afgeven. Zij weet dat er initiatieven zijn en ook  
zorgverzekeraars zijn bereid om te helpen. De voorzitter vraagt of hij het goed  
begrijpt dat er in het DBC-bedrag een bedrag is opgenomen voor registratie, maar  
315 dat professionals niet in staat zijn binnen het ziekenhuis deze middelen vrij te  
krijgen waarvoor het bedoeld is. De heer Smit antwoordt bevestigend. Hans  
Gelderblom concludeert dat de behandeling aanslaat bij zowel patiënten die  
chemotherapie hebben ondergaan als bij patiënten waarbij dat niet het geval is. Is  
het een gedachte om chemotherapie achterwege te laten? De heer Smit bevestigt  
320 dat er eigenlijk geen verschil is tussen met en zonder chemotherapie. Hij denkt  
dat dat komt doordat chemotherapie in de adjuvante setting voor vroeg  
longkanker eigenlijk een betrekkelijk ineffectieve behandeling is. De winst van  
chemotherapie is maar heel klein, het effect van osimertinib is vele malen groter.  
Het effect van chemotherapie wordt eigenlijk geannuleerd, dat vind je niet meer  
325 terug. Dat komt doordat de effectgrootte van osimertinib vele malen groter is.  
Dus is het redelijk, denkt de heer Smit, om de trial data zodanig te interpreteren  
dat je voor deze patiëntengroep geen adjuvante chemotherapie meer nodig hebt.  
Eventueel kan chemotherapie dan in een latere lijn worden ingezet. Je kunt ook  
zeggen dat ik denk dat termen curatief en palliatief hier eigenlijk niet meer van  
330 toepassing zijn, aldus de heer Smit. Je doet een behandeling en daar moet je een  
strategie voor bedenken. De strategie voor deze groep zou heel goed kunnen zijn  
om osimertinib adjuvant te geven en afhankelijk van het moment van terugkeer  
van de ziekte nogmaals osimertinib in te zetten of chemotherapie. Marcel Verweij  
vraagt of de heer Smit mogelijkheden ziet om tijdig te stoppen met behandeling  
335 of durft men het niet aan om de behandeling te stoppen? De heer Smit antwoordt

dat behandelaars over het algemeen niet erg sterk zijn in het beperken van behandelingen. Dat voorop gesteld. Er is heel veel speculatie of bepaling van tumor DNA na een resectie zou kunnen helpen om de behandeling te individualiseren. Je kunt die mutatie heel gevoelig in het bloed vaststellen, dus als je na resectie nog steeds die mutatie vindt, zou dat erop kunnen duiden dat die mensen voor behandeling in aanmerking komen. Van mensen waarbij dat dat niet het geval is, is bekend dat het risico op terugkeer van de ziekte veel kleiner is. Deze groep kun je actief gaan volgen. Dat zijn strategieën die internationaal onderzocht worden. Of inkorten van de behandeling van 3 naar 1 jaar mogelijk is, is iets wat je gerandomiseerd zou moeten onderzoeken. Probleem is echter dat in geval van non-inferioriteitstudies er veel patiënten nodig zijn. De vraag is of een dergelijke studie er komt. Hij geeft wel aan dat hij de mening deelt dat er onzekerheid bestaat over de duur van de behandeling. Marcel Verweij vraagt of het punt over de behandelstrategie nog opgenomen gaat worden in gepast gebruik afspraken. Of is de kennis daarvoor nog onvoldoende? De heer Smit antwoordt dat dat waarschijnlijk nog teveel speculatie is. De voorzitter begrijpt dat die kennis niet beschikbaar is en dat het ook niet de verwachting is dat die kennis er snel gaat komen. Cor Oosterwijk geeft aan dat hij een vraag heeft over de oplopende kosten. Het is algemeen bekend dat opname van een behandeling in een richtlijn en gebruik in de praktijk soms enige tijd duurt. Vanuit patiëntenperspectief is dat niet wenselijk. Hij vraagt of hiervan sprake is of dat de oplopende kosten op een andere manier verklaard kunnen worden. De heer Smit licht toe dat de oplopende kosten niet het gevolg zijn van langzame implementatie van de zorg, maar door indicatie-uitbreidingen. Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter opent de discussie met een korte samenvatting van de belangrijkste feiten. Er zijn enkele onzekerheden, het betreft een indicatie-uitbreiding en er bestaat al een financieel arrangement. Marcel Canoy wil nog even terugkomen op de suggesties van Pauline Evers of het voor haar in de toekomst ook mogelijk is om enkel vragen te beantwoorden zonder te hoeven in te spreken. De voorzitter geeft aan dat hij eerst de discussie wil voeren over osimertinib. De discussie over verschillende vormen van inspreken, kan op een later moment gevoerd worden. Marcel Canoy is van mening dat met betrekking tot de discussie over osimertinib dezelfde argumenten van toepassing zijn als bij het vorige agendapunt. Marcel Canoy meent zich te herinneren dat deze fabrikant vaker in de ACP is geweest met een geneesmiddel dat vrij ruim onder de referentiewaarde lag. Marcel Canoy vindt het nog steeds raadselachtig waarom deze fabrikant dat wel kan, maar andere farmaceuten de hoofdprijs blijven vragen. Marcel Canoy vraagt of de heer Antonisse niet wat zendingswerk bij zijn collega's kan doen. Tot slot meldt Marcel Canoy dat hij het prettig vindt om weer eens een geneesmiddel op de agenda te hebben dat ruimschoots onder de referentiewaarde ligt. De voorzitter ziet dat eveneens als argument om positief te zijn en deelt de oproep om andere farmaceuten eens uit te leggen hoe AstraZeneca dit doet. Marcel Verweij worstelt. Het middel wordt eerder in de behandellijn ingezet, maar er kan nog niet geconcludeerd worden of dat over het gehele traject ook leidt tot overlevingswinst. Met als extra aspect, dat we niet goed kunnen bepalen of de maximale behandelduur überhaupt nodig is. Maar Marcel Verweij licht toe dat als hij die zorgen afzet tegen de kosteneffectiviteit ten opzicht van de referentiewaarde, hij toch wel geneigd is om het middel in beginsel positief te benaderen, maar gezien de onzekerheden vindt hij dat dat moet leiden tot een lagere prijs. De voorzitter geeft aan dat dat voor het advies zou betekenen dat de commissie in principe positief is maar met de aanvulling die we bij venetoclax ook

gedaan hebben, namelijk dat er al een financieel arrangement bestaat, waarbij de commissie adviseert om ten minste daarbij aan te sluiten. Het betreft een  
390 indicatie-uitbreiding wat een aanzienlijk lagere prijs rechtvaardigt. De voorzitter  
vraagt de commissie of er nog iets aan het advies toegevoegd moet worden over  
gepast gebruik afspraken of registratie. Marcel Canoy is van mening dat in het  
advies opgenomen moeten worden dat een registratie gewenst is, zeker gezien de  
worstelingen van de heer Smit. De voorzitter deelt die mening, maar vraagt zich  
395 wel af tot wie de commissie zich hiervoor moet richten. In algemene zin is het zo  
dat het belangrijk is dat er een registratie komt die langdurig is. Maar wat willen  
we er nog meer aan toevoegen? Carla Hollak denkt dat het verstandig is om die  
aanbeveling te doen, maar los daarvan op een ander moment na te denken wie  
we daarop moeten aanspreken. Dat geldt natuurlijk voor meer middelen.  
400 Daarnaast wil Carla Hollak nog iets zeggen over de prijs. Iedereen juicht  
daarover, maar zij is van mening dat als je kijkt naar de kosten per patiënten per  
jaar dat die nog steeds erg hoog zijn. Dat speelt mee in de manier waarop de  
kosteneffectiviteit is bepaald, omdat de kosten van het middel ook in de  
vergelijkende arm zitten. In de lijn zoals we die vaker volgen, zou Carla Hollak  
405 willen voorstellen om ook iets in het advies op te nemen over de onzekerheid over  
algehele overleving en dat dat tot een lagere prijs zou moeten leiden. Zij denkt  
daarbij aan de korting die geadviseerd werd toen het middel beoordeeld is in de  
latere lijn en de data ook nog onzeker was, die 55%. Dat lijkt Carla Hollak  
logischer dan de huidige korting van 25%. De voorzitter deelt de mening van  
410 Carla Hollak dat in aanvulling op het advies ook de onzekerheid zich mag vertalen  
in een prijsreductie. Carina Hilders zegt dat ze ook het al benoemde punt,  
namelijk het belang van registraties, ziet. Zij zou dit niet bij één partij willen  
beleggen, maar ziet het als een brede verantwoordelijkheid. We zijn niet op zoek  
naar een registratie per ziekenhuis, maar naar een landelijke registratie. De  
415 voorzitter geeft aan dat de ervaring meestal leert dat als er meer partijen de  
verantwoordelijkheid krijgen, dit meestal niet lukt. Het is de vraag hoe we dat  
kunnen doorbreken. Marcel Verweij geeft aan het ook van belang te vinden om  
iets over gepast gebruik afspraken op te nemen in het advies. De heer Smit heeft  
iets benoemd, dat nader uitgezocht zou moeten worden, het lijkt hem goed om  
420 dat op te nemen in het advies. En mevrouw Caron heeft ook aangegeven dat het  
van belang is om te kijken of er biomarkers gevonden kunnen worden. Marcel  
Verweij vindt dat hiervoor wellicht ook wel een verantwoordelijkheid ligt bij de  
industrie. Hij acht het in zijn algemeenheid van belang dat er onderzoek wordt  
gedaan naar hoe overbehandeling kan worden voorkomen. Carla Hollak vraagt of  
425 Marcel Verweij suggereert dat de farmaceut dat onderzoek gaat financieren. De  
beroepsgroep heeft namelijk aangegeven dat zij hier vanaf willen. Marcel Verweij  
is van mening dat het onderzoek er moet komen, maar als er goede redenen zijn  
dat dit niet betaald zou moeten worden door de farmacie, dan sluit hij zich hierbij  
aan. Jos Schols geeft aan dat de commissie ieder keer spreekt over registraties en  
430 het belang dat die er komen, maar dat de financiering ontbreekt. Jos Schols denkt  
dat de oplossing wellicht ligt in de big data die routinematig al verzameld wordt.  
In de setting waar hij werkzaam is, is men nu aan het kijken of die data niet  
veel beter kunnen worden benut. Hans Gelderblom wil voortborduren op wat  
Marcel Verweij reeds heeft gemeld. We hebben een paar vergaderingen geleden  
435 avelumab besproken, waarbij de beroepsgroep zelf met de suggestie kwam om  
een onderzoek te doen naar een kortere behandelduur zonder controle-arm. Dan  
heb je minder patiënten nodig dan eerder genoemd werd. Hans Gelderblom wil  
een dergelijk onderzoek van harte ondersteunen. Zijn ervaring is dat er wel  
degelijk interesse is bij de beroepsgroep om te minderen wat betreft

440 behandelingen. Jan van Busschbach vindt het een goed dossier, met een mooie  
discussie. Jan van Busschbach worstelt wel met de vergelijkende behandeling, die  
ook duur is. Daar worstelen wij mee maar ook andere HTA-organisaties. Aan de  
andere kant, de kosteneffectiviteit blijft binnen het redelijke, daarom denkt hij dat  
hij er wel mee akkoord kan gaan. De voorzitter doet een poging om een conclusie  
445 te trekken. Die is vrij eenduidig. Het is een positief advies, waarbij opgemerkt  
dient te worden dat er al een prijsarrangement bestaat. Dit betreft een indicatie-  
uitbreiding, net als bij venetoclax, waardoor een lagere prijs rechtvaardig is. Er  
komt ook iets in het advies over de noodzaak van registratie en het verzoek dat  
mogelijk te maken. In dit advies gaan we hiervoor nog geen partijen noemen.  
450 Herhalen dat we meermalen hebben moeten constateren dat dat onvoldoende van  
de grond komt. Dat is een probleem voor de ontwikkeling van kosteneffectiviteit  
in zijn algemeenheid maar ook in relatie tot het pakketbeheer. De commissie doet  
daarnaast de suggesties om aan de slag te gaan met onderzoek naar gepast  
gebruik. Carla Hollak vult aan dat nog een ander argument is voor een lagere  
455 prijs, namelijk dat er nog geen mature OS data beschikbaar zijn. Dit is een extra  
argument bij prijsonderhandeling. De voorzitter geeft aan dat dat argument ook  
in het advies opgenomen dient te worden en rondt het agendapunt af.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
22 oktober 2021

**Onze referentie**  
2021041652

## **6 Rondvraag en sluiting**

460 De voorzitter vraagt of een van de leden nog iets heeft voor de rondvraag. Hij  
zegt toe dat er nagedacht zal worden over de inspraakvorm en of die ook  
beschikbaar moet komen voor andere partijen dan artsen en zo ja hoe dat er dan  
uit gaat zien. Er zijn geen vragen. De voorzitter sluit de vergadering 7 minuten  
voor tijd met de opmerking dat dat meestal niet lukt. Wellicht dat er de volgende  
465 keer fysiek vergaderd zal gaan worden, maar dat zal afhangen van de  
ontwikkelingen van Covid-19 de komende weken.

Zorginstituut Nederland

venetoclax  
(Venclyxto®)

Sluigeneesmiddel

Annemieke van der Waal

| Van goede zorg verzekerd |

1

### Te bespreken indicatie

Venetoclax in combinatie met een hypomethyleerend middel (HMA) voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.

Tevens is venetoclax geregistreerd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie (CLL), in combinatie obinutuzumab\*
- de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad, in combinatie met rituximab\*
- de behandeling van CLL, als monotherapie:
  - in de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten die ongeschikt zijn voor of bij wie een B-celreceptorremmer heeft gefaald, of
  - in afwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten bij wie zowel chemo-immunotherapie als een B-celreceptorremmer heeft gefaald.

\*Voor deze indicaties is een financieel arrangement afgesloten wat loopt tot 2027

2

### Acute myeloïde leukemie (AML)

Vorm van bloedkanker die ontstaat in het beenmerg

- Overmatige productie van abnormale, onrijpe witte bloedcellen
- Tekort aan rode bloedcellen (anemie), bloedplaatjes (trombocytopenie) en normale witte bloedcellen (leukopenie)

Soort klachten:

- Anemie: vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, kortademigheid
- Trombocytopenie: kans op bloedingen en blauwe plekken
- Leukopenie: vatbaarheid voor terugkerende infecties

Incidentie: 800 patiënten  
Prevalentie: 1337 patiënten

5-jaarsoverleving

3

### Behandelingsalgoritme (HOVON AML richtlijn, juni 2021)

\* in afwachting van vergoeding

Toevoeging van venetoclax aan hypomethyleerende therapie, zoals azacitidine, geeft een dusdanige verbetering van respons en mediane overleving ten opzichte van lage dosis cytarabine of azacitidine/ dectabine monotherapie dat venetoclax in combinatie met hypomethyleerende therapie de standaardbehandeling is bij niet fitte (oudere) patiënten (vergoedingsdossier loopt).

4

### Effecten venetoclax+HMA vs HMA

**Mediane algehele overleving:**  
Venetoclax arm: 14,7 maanden  
HMA arm: 9,6 maanden  
HR: 0,66 (0,52-0,85)

**Ongunstige effecten**  
Meer graad 3 of hoger in de venetoclax arm (76,3% vs 49,3%)

**Incidentie stakers**  
Venetoclax arm: 24,4%  
HMA arm: 20,1%

**Kwaliteit van leven**  
Mediane tijd tot significante afname:  
Venetoclax arm: 16,5 maanden  
HMA arm: 9,3 maanden  
HR: 0,81 (0,55-1,18 – NS)

Median follow-up: 20,5 mo (range, <0,1–30,7)  
Hazard ratio, 0,66 (95% CI, 0,52–0,85)  
P<0,001

5

### Stand van de wetenschap en praktijk

Venetoclax voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk

Wordt geadviseerd in recente HOVON richtlijn

Onzekerheden:

- Resultaten zijn gebaseerd op interim analyse (75% maturiteit)
- Resultaten voor kwaliteit van leven zijn onzeker

6



## Volume en kosten venetoclax

Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling met venetoclax in aanmerking komt	196
Kosten venetoclax per patiënt (Gemiddelde behandelduur maanden)	€37.672 (9,9)
De totale meerkosten in het derde jaar na opname	€11,0 miljoen

7

7



## Kosteneffectiviteit venetoclax

Ziektebelasting	0,91
ICER referentiewaarde €80.000/QALY	€74.031 per QALY
Venetoclax+HMA is kosteneffectief ten opzichte van HMA	

GIP databank 2017 t/m 2020  
~250 patiënten behandeld met venetoclax  
~€8,5 miljoen totaal aan vergoeding

8

8



## Conclusie venetoclax

- Venetoclax voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de genoemde indicatie
- Meerkosten zijn €11,0 miljoen in het derde jaar
- Venetoclax + HMA is kosteneffectief ten opzichte van HMA

9

9



## Vragen aan de commissie

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

10

10

## **inspraaknotitie ACP 22 oktober 2021**

### **venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel bij de behandeling van AML**

Mijn naam is Pauline Evers en mede namens Hematon dank ik de ACP voor de gelegenheid om in te spreken op het dossier venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel bij de behandeling van acute myeloïde leukemie (AML) voor opname in het basispakket. Marianne van Maarschalkerweerd is namens Hematon aanwezig en kan eventueel ook vragen beantwoorden.

Venetoclax is eerder in de ACP aan de orde geweest, toen voor CLL. Nu is AML het onderwerp van discussie, een heel andere aandoening die dus ook nieuw klinisch onderzoek gevraagd heeft.

ik zal mijn inspraak kort houden omdat de argumenten ook in onze brief aan de ACP al veerwoord zijn. daarna ben ik uiteraard beschikbaar voor het beantwoorden van vragen.

### **Visie van de WAR**


Op basis van een toename van de mediane OS van 9,6 naar 14,7 maanden (HR 0,66, 95% is 0,52-0,85) met behoud van kwaliteit van leven concludeert ZINL dat de behandeling meerwaarde heeft. Deze conclusie is in lijn met de recente HOVON richtlijn waar de behandeling met venetoclax plus HMAs in 1e lijn bij niet fitte AML patiënten als de voorkeursbehandeling wordt aangemerkt.

### **Patiëntenperspectief**

De patiëntenorganisaties zijn van mening dat dit geneesmiddel in AML patiënten een plaats verdient in het verzekerde pakket, eventueel na prijsonderhandelingen.

AML is een ziektebeeld waarvoor niet heel veel behandel opties open staan. Het meest effectief is zware chemotherapie, al dan niet met een stamceltransplantatie, maar in dit dossier gaat het om patiënten voor wie een dergelijke behandeling veel te zwaar is. De mediane leeftijd bij AML diagnose is 70 jaar en er zijn dus nogal wat patiënten die veel minder fit zijn. Voor deze groep is op dit moment alleen milde chemo beschikbaar. Venetoclax, dat zonder verlies van kwaliteit van leven 5 maanden overlevingswinst geeft (van 9 naar 14 maanden) is dan zeker een aanvulling. De toename van ernstige graad 3 bijwerkingen heeft vooral betrekking op blood cell counts, hetgeen kennelijk niet van invloed is op de QOL voor de patiënt.

De meerkosten bedragen 9,1 miljoen euro voor 196 patiënten. De ICUR van 74.000 euro ligt onder de grens van 80.000. Voor eerdere indicatie van Venetoclax bij CLL hebben prijsonderhandelingen plaats gevonden en wij gaan ervan uit dat VWS ook voor deze indicatie een lager prijs zal willen bedingen. Wij vragen daarom de ACP het dossier voor prijsonderhandeling door te sturen naar VWS en hopen dat partijen snel tot een overeenkomst komen zodat het middel voor patiënten beschikbaar komt.



Zorginstituut Nederland


## Osimertinib (Tagrisso®)

Sluigeneesmiddel

Ly Tran

| Van goede zorg verzekerd |

1



### Te bespreken indicatie


Osimertinib is geïndiceerd als monotherapie als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie bij volwassen patiënten met stadium IB-IIIa niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met tumoren met epidermale groeifactorreceptor (EGFR) exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties

Tevens is osimertinib geregistreerd voor:

- de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR-mutaties\*
- voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een EGFR T790M-mutatie

\*Beoordeeld door het Zorginstituut en er is een financieel arrangement afgesloten wat loopt tot 2024

2



### Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Incidentie: 10.000 patiënten  
Prevalentie: 19.000 patiënten


10-15% heeft een EGFR-mutatie  
EGFR-mutatie: continue celgroei en verspreiding van kankercellen

Soort klachten:

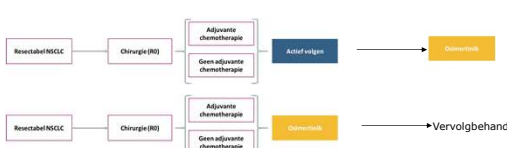
- Luchtwegklachten
- Gewichtsverlies
- Pijn

Stadium	% patiënten	% 5 jaar-overleving
I	19	61
II	8	42
IIIa	11	19
IIIb	12	
IV	50	3

3

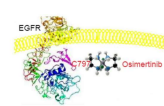


### Behandelingsalgoritme van NSCLC stadium IB t/m IIIa + EGFRm




Aantal patiënten wat met chirurgie kan worden behandeld:

- 43% in stadium I NSCLC
- 54% in stadium II NSCLC (waarvan 23% icm chemotherapie)
- 21% in stadium III NSCLC



4



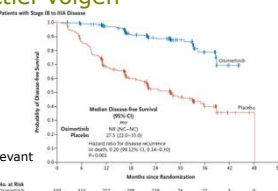
### Effecten osimertinib vs actief volgen

Mediane algehele overleving:  
Osimertinib arm: niet bereikt  
Actief volgen arm: 48,2 maanden  
HR: 0,48 (0,12-1,98) -> zeer onzeker


Mediane ziektevrije overleving  
Osimertinib arm: niet bereikt  
Actief volgen arm: 27,5 maanden  
HR: 0,20 (0,14-0,30) -> aanzienlijk klinisch relevant

Ongunstige effecten  
Meer graad 3 of hoger in de osimertinib arm (9,5% vs 2,3%)

Kwaliteit van leven  
Onzeker of osimertinib invloed heeft op QoL



5



### Stand van de wetenschap en praktijk

Osimertinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk


Voorlopig positief advies van de commissie BOM

Aanvullende analyses met meer mature data in 2024 verwacht

Onzekerheden:

- Wat de effecten van osimertinib op de algehele overleving zijn omdat het een ongeplande interimanalyse betreft
- Of patiënten maximaal 3 jaar behandeld zullen worden met osimertinib

6




### Volume en kosten osimertinib

Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling met osimertinib in aanmerking komt	106
Kosten osimertinib per patiënt (Berekende gemiddelde behandelduur maanden)	€163.328 (28,53)
De totale meerkosten in het derde jaar na opname	€13,9 miljoen

7

7



### Kosteneffectiviteit osimertinib

Ziektebelasting	0,54
ICER referentiewaarde €50.000/QALY	€14.884 per QALY

Osimertinib is kosteneffectief ten opzichte actief volgen.

8

8




### Tot nu toe vergoed


2016	€ 5.7 miljoen
2017	€ 14.0 miljoen
2018	€ 19.7 miljoen
2019	€ 23.3 miljoen
2020 (nog niet compleet)	€ 40.5 miljoen

9

9

- 
- ### Conclusie osimertinib
- Osimertinib voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de genoemde indicatie
  - Meerkosten zijn €13,9 miljoen in het derde jaar
  - Osimertinib is kosteneffectief ten opzichte van actief volgen
- 10

10



### Vragen aan de commissie

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

11

11

## inspraaknotitie ACP 22 oktober 2021

### Osimertinib bij adjuvante behandeling van stadium IB – IIIA NSCLC in tumoren met EGFR mutaties

Mijn naam is Evert Walrave, ik spreek hier vandaag in namens Longkanker Nederland en namens de NFK. Pauline Evers van NFK is online aanwezig en beschikbaar voor meer algemene vragen.

Vandaag bespreekt u het vergoedingsdossier voor osimertinib als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie in patiënten met NSCLC in stadium I B- III A en met EGFR mutaties

#### Studie resultaten

In Nederland worden patiënten in de adjuvante setting, dat wil zeggen, patiënten die na operatie voor stadium IB – IIIA tumorvrij zijn, tot nu toe niet verder behandeld. Patiënten worden wel gevolgd en in het overgrote deel van de patiënten komt de tumor na kortere of langere tijd terug. De kans op terugkeer van ziekte binnen 3 jaar is meer dan 48% voor stadium 2 en 78% voor stadium 3. De behandelopties daarna zijn in de loop der tijd wel uitgebreid maar gemetastaseerde longkanker is in feite een dodelijke aandoening.

Osimertinib geeft in de patiëntengroep met adjuvante behandeling een groot klinisch relevant voordeel in progressievrije overleving met een zeer gunstige Hazard Ratio van 0.2 ten opzichte van afwachtend beleid. Na 22 maanden was in de osimertinib groep bij 11% van de patiënten de tumor terug gekeerd, in de placebo groep was dat na 16 maanden (veel korter dus) al bij 46% van de patiënten het geval. Wij verwijzen naar de figuur in onze brief. Dat rechtvaardigt de conclusie van zowel ZINL als de commissie BOM dat deze behandeling therapeutische meerwaarde heeft. de NVALT heeft de behandeling in haar richtlijn opgenomen.

De behandeling geeft, zoals te verwachten, meer bijwerkingen dan niet behandelen en er is een lichte achteruitgang van QOL op diverse domeinen. De ervaring leert dat patiënten dit voor lief nemen als daarmee een grotere kans is op veel langer uitblijven van terugkeer van, of zelfs de hoop op wegblijven van de ziekte.

#### Onzekerheid

ZINL bespreekt de onzekerheid van de uitkomsten. Deze zijn gebaseerd op een ongeplande interim analyse en er is sprake van immature data. De interim analyse is ingegeven door het grote verschil tussen de beide behandelarmen. De patiëntenorganisaties zijn met ZINL van mening dat bij een dussdanig groot verschil in PFS met een zo kleine HR het wel haast onethisch is deze behandeling aan patiënten te onthouden. Dat rechtvaardigt de interim analyse en ook opname in het pakket.

**Verschil met eerder toegelaten behandeling en belang voor de patiënten**

Osimertinib maakt reeds onderdeel uit van het basis pakket voor patiënten met gevorderd, gemetastaseerde longkanker, in stadium 4 dus), dit na bespreking in de ACP en prijsonderhandelingen door VWS. De vraag dringt zich op waarom deze behandeling ook nog beschikbaar zou moeten komen in een eerder stadium.

Door patiënten in een veel eerder stadium in de adjuvante setting met osimertinib te behandelen wordt recurrence en daarmee progressie naar een veel ernstiger ziektebeeld met verlies van kwaliteit van leven en veel zwaardere en duurdere vervolghandelingen aanzienlijk uitgesteld en wellicht in een deel van de patiënten zelfs voorkomen. Dat laatste zal de tijd moeten uitwijzen.

Het is evident dat uitstel (en misschien afstel) van ziekte voor patiënten van belang is. Zij zullen veel langer dan zonder deze behandeling hun normale leven kunnen blijven leiden. Door een langere tijd met geringe ziektebelasting zijn zij langer in staat aan het maatschappelijk verkeer, inclusief werk, deel te nemen. Dit is zeker relevant omdat patiënten met EGFR mutaties in het algemeen te vinden zijn in de jongere leeftijdscategorieën dan de groep die ZINL als standaardgroep stelt in de korte beschrijving van het ziektebeeld.

Er zijn nog niet veel patiënten in Nederland behandeld met osimertinib in de adjuvante setting, maar de ervaring leert dat zelfs gebruik in de gemetastaseerde setting (wanneer er sprake is van meer belasting ook vanwege de ernst van de ziekte) goed verdragen wordt.

De inzet van osimertinib heeft een gunstige ICER van €15.000. De budgetimpact is 14 miljoen. Prijsonderhandelingen zijn in elk geval aangewezen, deze zijn ook gevoerd voor de toepassing in de gemetastaseerde setting.

Wij dringen er bij partijen op aan om, gezien de aanzienlijke winst in PFS, het verdere proces van beoordeling en pakkettoelating snel af te handelen.

Geachte leden van de ACP,

Vandaag bespreekt u de vraag of osimertinib als adjuvante behandeling bij vroeg stadium niet-kleincellig longkanker met EGFR mutaties moet worden opgenomen in het pakket. Wij maken graag gebruik van de gelegenheid om onze zienswijze toe te lichten.

Osimertinib is op 21 mei 2021 door EMA geregistreerd als adjuvante behandeling bij stadium IB tot en met IIIA niet-kleincellig longkanker.

Longkanker is een ziekte met de hoogste sterfte in Nederland. Het krijgen van de diagnose longkanker heeft daarom een enorme impact op patiënten en hun naasten. Helaas worden patiënten vooral gediagnosticeerd op het moment dat de ziekte al is uitgezaaid en genezing niet langer mogelijk is. Ook in het vroeg stadium niet-kleincellig longkanker, waar curatief wordt behandeld, keert de ziekte vaak terug en overlijdt tot 75% van de patiënten binnen 5 jaar.

We weten inmiddels uit de beoordeling dat osimertinib als adjuvante behandeling leidt tot:

- Een niet eerder getoonde risico reductie op ziekterugkeer of dood van 80%;
- Een controleerbare en voorspelbare budget impact van maximaal €13,9 miljoen;
- Een kosteneffectieve ICER van minder dan €15.000/QALY (op basis van de huidige lijstprijs), die onder de referentiewaarde van €50.000/QALY valt.

In Nederland worden jaarlijks bijna 10,000 patiënten gediagnosticeerd met niet-kleincellig longkanker. Van deze groep ondergaan slechts 120 patiënten met EGFR gemuteerd stadium IB tot en met IIIA een in opzet curatieve resectie. Na de resectie wordt de patiënt vijf jaar actief gecontroleerd op terugkeer van de ziekte. Indien de ziekte niet terugkeert binnen deze vijf jaar, wordt een patiënt over het algemeen als genezen beschouwd. Het is echter een foutieve aanname om te denken dat een complete resectie altijd tot genezing leidt; in de placebo arm van ADAURA kwam de ziekte bij 60% van de patiënten binnen 3 jaar terug. Na terugkeer van de ziekte wordt vooral palliatief behandeld en overlijden de meeste patiënten binnen vijf jaar. Het zo lang mogelijk uitstellen of zelfs voorkomen van terugkeer van de ziekte is daarom het belangrijkste doel van behandeling. Bij diagnose is het als eerste inzetten van de meest effectieve behandeling, wanneer genezing nog mogelijk is, dan ook cruciaal.

In de ADAURA studie is het effect van osimertinib als adjuvante behandeling onderzocht. Signalen van hoge effectiviteit hebben ertoe geleid dat de studie 2 jaar eerder werd gedeblind. De ADAURA studie toont een significante risico reductie op ziekterugkeer of dood van 80% aan van osimertinib ten opzichte van placebo. Op basis van dit grote verschil in ziektevrije overleving wordt verwacht dat een grotere groep patiënten na 5 jaar nog ziektevrij is door de behandeling met osimertinib en dus gecureerd kunnen worden. Ook is er minder sprake van afstandsmetastasen, waaronder ook hersenmetastasen.

Natuurlijk is iedereen benieuwd naar de OS data van ADAURA. Deze data is nu nog niet matuur. Toch hopen we dat wij hier nog heel lang op moeten wachten. Dat betekent immers dat de patiënten die aan deze studie deelnemen nog in leven zijn.

De vraag die bij u voorligt is hoe u deze effecten weegt tegen de meerkosten. Deze worden geraamd op 13,9 miljoen euro in het derde jaar na opname. Aangezien osimertinib in de ADAURA trial is onderzocht voor een maximale behandelduur van 3 jaar, is de budget impact voorspelbaar en controleerbaar. Ook zal er sprake zijn van substitutie van kosten in latere lijnen, welke nog niet volledig in de huidige budget impact analyse is meegenomen.

Wat betreft de kosteneffectiviteit is osimertinib op basis van de huidige lijstprijs zeer kosteneffectief met een ICER van €14.884/QALY. De kans dat osimertinib kosteneffectief is ten opzichte van actief volgen is ongeveer 87,3% bij een referentiewaarde van €50.000/QALY. In uitgebreide scenario analyses blijft de ICER in alle gevallen onder deze referentiewaarde. De value of information analyse toont aan dat er weinig risico bestaat om een besluit te nemen dat niet kosteneffectief zal zijn.

Geachte leden van de ACP, osimertinib is in mei bij de EMA geregistreerd, en heeft inmiddels een positief CieBOM advies. Een therapie met een 80% reductie op ziekterugkeer of dood.

- Met een kans op genezing.
- Met een maximale budget impact van 13,9 miljoen.
- Met een zeer acceptabele kosteneffectiviteitsratio.

Ben u het met mij eens dat de patiënten die hier baat bij hebben zo snel mogelijk toegang moeten krijgen tot deze behandeling?

Dank u wel