



Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 17 december 2018, kenmerk 1456973-185019-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de geneesmiddelen ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab

De Minister voor Medische Zorg,

Gelet op de artikelen 2.4 en 2.4a van het Besluit zorgverzekering;

Besluit:

ARTIKEL I

Artikel 2.1 van de Regeling zorgverzekering wordt als volgt gewijzigd:

1. Onderdeel k komt als volgt te luiden:

- k. met ingang van 1 januari 2020: nivolumab, voor zover verstrekt in het kader van andere behandelingen dan de toepassing als monotherapie voor de behandeling van gevorderd melanoom bij volwassenen;

2. Onderdeel m komt als volgt te luiden:

- m. met ingang van 1 januari 2020: pembrolizumab, voor zover verstrekt in het kader van andere behandelingen dan de toepassing als monotherapie voor de behandeling van gevorderd melanoom bij volwassenen;

3. Onder vervanging van de punt aan het slot van onderdeel ab door een puntkomma wordt een onderdeel toegevoegd, luidende:

- ac. ipilimumab, voor zover verstrekt in het kader van andere behandelingen dan de toepassing:
 - 1°. als monotherapie voor de behandeling van melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen en adolescenten van twaalf jaar en ouder;
 - 2°. in combinatie met nivolumab voor de behandeling van melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen.

ARTIKEL II

Deze regeling treedt in werking met ingang van de dag na de datum van uitgifte van de Staatscourant waarin zij wordt geplaatst.

Deze regeling zal met toelichting in de Staatscourant worden geplaatst.

*De Minister voor Medische Zorg,
B.J. Bruins*



TOELICHTING

Inleiding

Met deze wijziging van de Regeling zorgverzekering wordt het geneesmiddel ipilimumab (merknaam: Yervoy) in de sluis geplaatst. Daarnaast wordt met deze wijziging de indicatietekst voor de geneesmiddelen nivolumab en pembrolizumab geactualiseerd.

Ipilimumab

Sluis

Met het oog op het nemen van maatregelen die een beheerste instroom in het basispakket mogelijk maken, is per 1 juli 2018 in artikel 2.4a van het Besluit zorgverzekering (Bzv) de bevoegdheid om dure intramurale geneesmiddelen (tijdelijk) uit te sluiten nadrukkelijk geregeld (Stb. 2018, 131). De toepassing van deze bevoegdheid wordt "de sluis" genoemd. Zolang een geneesmiddel in de sluis is geplaatst, is het uitgesloten van het basispakket en wordt het niet vergoed uit hoofde van de zorgverzekering.

Een intramuraal geneesmiddel komt in aanmerking voor de sluis in de volgende twee gevallen:

- het verwacht macrokostenbeslag van de verstrekking van het geneesmiddel voor de behandeling van één nieuwe indicatie of van meerdere nieuwe (toekomstige) indicaties samen bedraagt € 40 miljoen of meer per jaar. Alle nieuwe indicaties worden in de sluis geplaatst;
- de verwachte kosten van de verstrekking van het geneesmiddel voor de behandeling van een nieuwe indicatie zijn € 50.000 of meer per jaar en het verwachte macrokostenbeslag van die verstrekkingen bedraagt € 10 miljoen of meer per jaar. Ook deze indicatie wordt in de sluis geplaatst.

Onder een nieuwe indicatie valt niet alleen een indicatie waarvoor het geneesmiddel wordt geregistreerd, maar ook 'off-label' gebruik van het geneesmiddel dat wordt geprotocolleerd of gestandaardiseerd door de beroepsgroep. Plaatsing in de sluis geschiedt uiterlijk binnen een maand na registratie respectievelijk vaststelling van het protocol of de standaard voor de eerstvolgende nieuwe indicatie.

Terwijl het geneesmiddel in de sluis is geplaatst, kan eventuele opname in het basispakket worden beoordeeld. Hierover kan Zorginstituut Nederland (hierna: Zorginstituut) adviseren. De sluis maakt het mogelijk maatregelen te treffen om de verstrekking van het geneesmiddel op betaalbare wijze via het basispakket toegankelijk te maken en te houden. Dit kunnen financiële maatregelen zijn, in het bijzonder het sluiten van een financieel arrangement met de leverancier van het geneesmiddel, alsmede maatregelen om gepast gebruik van het geneesmiddel te bevorderen en te borgen.

Nieuwe indicaties

Ipilimumab is een intramuraal geneesmiddel dat op dit moment beschikbaar is voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd melanoom in een gevorderd stadium:

- als monotherapie bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar;
- in combinatie met nivolumab bij volwassenen.

Op 15 november 2018 heeft het Committee for Medicinal Products for Human Use (hierna: CHMP) een positieve opinie afgegeven over het gebruik van ipilimumab in combinatie met nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (hierna: niercelcarcinoom). Het oordeel van de CHMP is aan de Europese Commissie voorgelegd in het kader van toelating tot de Europese markt.

Daarnaast wordt op basis van gegevens die het Zorginstituut heeft verkregen in het kader van de Horizonscan verwacht dat in 2020 ipilimumab in combinatie met nivolumab wordt geregistreerd als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (hierna: niet-kleincellig longcarcinoom).

Toepassing sluis

De verstrekking van het geneesmiddel ipilimumab bij de behandeling van bovengenoemde nieuwe indicaties komt in aanmerking voor plaatsing in de sluis. Dit was reeds aangekondigd in de brief aan de Tweede Kamer (Kamerstukken II 2017/2018, 29 477, nr. 475).

De prijs per behandeling van ipilimumab in Nederland verschilt per indicatie op basis van de dosering



en het behandelingschema. Voor de behandeling van niercelcarcinoom wordt viermaal 1 mg/kg ipilimumab om de drie weken toegediend. Voor een gemiddelde, individuele patiënt betekent dit een prijs per behandeling van € 34.000.

Op basis van gegevens uit de Horizonscan van het Zorginstituut komen 367 tot 565 patiënten in aanmerking komen voor deze combinatiebehandeling. Dit betekent dat het totale kostenbeslag van de inzet van ipilimumab bij deze indicatie kan uitkomen op € 12 tot € 19 miljoen op jaarbasis.

Bij de combinatiebehandeling van niet-kleincellig longcarcinoom is de dosering van ipilimumab om de zes weken 1 mg/kg. De gemiddelde behandelduur bij deze indicatie in de klinische praktijk is voornamelijk onbekend. In de uitgevoerde studie ontvingen patiënten één tot acht toedieningen ipilimumab (mediaan: drie toedieningen) en werden patiënten niet langer behandeld dan twee jaar. Indien het daadwerkelijk aantal toedieningen per jaar in de klinische praktijk ligt tussen voornoemde mediaan in de klinische studie (drie) en het maximaal mogelijke aantal toedieningen per jaar (negen), variëren de jaarlijkse behandelkosten per patiënt van € 25.500 tot € 76.500.

Voor een inschatting van het aantal patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom zijn de gegevens die bekend zijn bij het Zorginstituut in het kader van de Horizonscan gepreciseerd op basis van gegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland en de pakketadviezen van het Zorginstituut voor nivolumab en pembrolizumab. Op basis hiervan komen jaarlijks circa 5.500 patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom in aanmerking voor een eerstelijnsbehandeling. Uit recent gepubliceerde onderzoeksgegevens blijkt dat een gerichtere inzet van de combinatiebehandeling met ipilimumab en nivolumab mogelijk is op basis van een biomarker.¹ Deze biomarker wordt in de klinische praktijk echter nog niet standaard geëvalueerd bij patiënten. Indien dit wel het geval zou zijn wanneer deze combinatiebehandeling beschikbaar komt als eerstelijnsbehandeling bij niet-kleincellig longcarcinoom, komen op basis van de onderzoeksgegevens circa 2.400 van de eerdergenoemde 5.500 patiënten in aanmerking voor behandeling. Het kostenbeslag van de inzet van ipilimumab bij de behandeling van deze 2.400 patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom bedraagt € 61 tot € 184 miljoen op jaarbasis. Indien deze combinatiebehandeling uiteindelijk wordt ingezet bij een groter deel van de 5.500 patiënten, kan het kostenbeslag oplopen tot meer dan het dubbele. Daarnaast kan het kostenbeslag verder oplopen indien in de klinische praktijk sprake is van een gemiddelde behandelduur langer dan een jaar.

Het verwachte kostenbeslag voor de inzet van ipilimumab bij de combinatiebehandelingen van niercelcarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom tezamen is tenminste € 73 tot € 203. Daarmee voldoet de verstrekking van ipilimumab voor deze combinatiebehandelingen aan de criteria voor toepassing van de sluis.

Consequentie van de toepassing van de sluis op is dat de verstrekking van ipilimumab voor deze nieuwe indicaties geen deel uitmaakt van het basispakket.

Nivolumab

Deze toepassing van de sluis ziet uitsluitend op de verstrekking van ipilimumab bij de combinatiebehandelingen van niercelcarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom. Nivolumab als onderdeel van deze combinatiebehandelingen wordt niet in de sluis geplaatst. Voor dit geneesmiddel is reeds een financieel arrangement afgesloten waarmee het financieel risico voor de inzet bij bovengenoemde indicaties is afgedekt tot en met 2019 (Stcrt. 2016, 9512). Aangezien dat financieel arrangement per 2020 afloopt, is de verstrekking van nivolumab bij genoemde combinatiebehandelingen vanaf dat moment uitgesloten van het basispakket. Deze uitsluiting kan ongedaan gemaakt worden zodra de financiële risico's voor nivolumab per 2020 voldoende zijn afgedekt.

Vervolg

De leverancier is reeds geïnformeerd over de toepassing van de sluis op de combinatiebehandelingen met ipilimumab. De volgende stap is advisering door het Zorginstituut over opname in het basispakket. Ten behoeve van de advisering wordt de leverancier verzocht een dossier in te dienen bij het Zorginstituut. In het advies kan het Zorginstituut ingaan op het sluiten van een financieel arrangement of het bevorderen van gepast gebruik. Wanneer het advies is uitgebracht en er – voor zover van toepassing – sprake is van succesvolle onderhandelingen over een financieel arrangement en van waarborgen voor gepast gebruik, kan besloten worden de verstrekking van ipilimumab voor de combinatiebehandeling van niercelcarcinoom en/of niet-kleincellig longcarcinoom alsnog in het basispakket op te nemen.

¹ Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104.



Nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab

Naar aanleiding van de plaatsing in de sluis van ipilimumab bij de combinatiebehandeling van niercelcarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom, wordt de Rzv geactualiseerd voor de geneesmiddelen nivolumab en pembrolizumab. In de afgelopen jaren zijn deze geneesmiddelen in de sluis geplaatst op grond van de algemene bevoegdheid in artikel 2.4 van het Bzv tot het uitzonderen van zorg van het basispakket. Daarna zijn financiële arrangementen afgesloten op basis waarvan deze geneesmiddelen tot eind 2019 zijn toegelaten tot het basispakket. De arrangementen voor deze geneesmiddelen hebben betrekking op een bredere inzet dan de indicaties naar aanleiding waarvan deze geneesmiddelen indertijd in de sluis zijn geplaatst. Met de onderhavige wijziging van de Rzv wordt de tijdelijke toelating tot en met 2019 van nivolumab en pembrolizumab op dezelfde wijze vormgegeven als atezolizumab, namelijk voor de indicaties waarvoor een financieel arrangement is afgesloten. Op die manier omvat de tijdelijke toelating ook de desbetreffende indicaties waarvoor deze geneesmiddelen in de periode tot en met 2019 zijn of worden geregistreerd dan wel 'off-label' zijn of worden gebruikt. Deze actualisatie van de Rzv raakt niet de indicaties waarvoor nivolumab en pembrolizumab die reeds in het basispakket opgenomen waren voorafgaand aan de toepassing van de sluis. Die indicaties betreffen volgens de registratie van genoemde geneesmiddelen bepaalde behandelingen van '(inoperabel of gemetastaseerd) melanoom'.

*De Minister voor Medische Zorg,
B.J. Bruins*