



## **Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 19 augustus 2019, kenmerk 1566002-193968-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met toepassing van de sluis op vier geneesmiddelen**

De Minister voor Medische Zorg,

Gelet op artikel 2.4a, eerste en vijfde lid, van het Besluit zorgverzekering;

Besluit:

### **ARTIKEL I**

Artikel 2.1 van de Regeling zorgverzekering wordt als volgt gewijzigd:

1. Onderdeel I komt als volgt te luiden:

- I. ibrutinib, voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker, met uitzondering van:
  - 1°. de eerstelijnsbehandeling van chronisch lymfatische leukemie in aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is;
  - 2°. tot 1 januari 2021: als monotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van chronisch lymfatische leukemie zonder aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij niet fitte patiënten voor wie toepassing van anti-CD20 niet geschikt is;
  - 3°. als monotherapie voor de behandeling van een gerecidiveerd of refractair mantelcelymfoom;
  - 4°. als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie;
  - 5°. als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van Waldenströms macroglobulinemie of voor de eerstelijnsbehandeling van Waldenströms macroglobulinemie indien chemo-immunotherapie niet geschikt is voor de patiënt;

2. De onderdelen x en y komen als volgt te luiden:

- x. met ingang van 1 januari 2021: abemaciclib, voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker;
- y. durvalumab, voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker, met uitzondering van de toepassing tot 1 januari 2024 als monotherapie van lokaal gevorderde, irresectabele niet-kleincellig longkanker in volwassenen, met een ECOG-PS 0-1, bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie;

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

- ak. larotrectinib, voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker.

### **ARTIKEL II**

Deze regeling treedt in werking met ingang van de dag na de datum van uitgifte van de Staatscourant waarin zij wordt geplaatst, met uitzondering van artikel I, tweede lid, dat in werking treedt met ingang van 1 september 2019.

Deze regeling zal met toelichting in de Staatscourant worden geplaatst.

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



## TOELICHTING

### 1. Aanleiding

Met deze regeling is de Regeling zorgverzekering (Rzv) gewijzigd op een aantal punten:

- De uitsluiting van het geneesmiddel ibrutinib (merknaam: Imbruvica) is uitgebreid in verband met nieuwe indicatieuitbreidingen.
- Per 1 september 2019 worden de geneesmiddelen durvalumab (merknaam: Imfinzi) en abemaciclib (merknaam: Verzenios) tijdelijk opgenomen in het basispakket van de zorgverzekering in verband met het afsluiten van een financieel arrangement met de leveranciers.
- Larotrectinib (merknaam: Vitakvi) is in de sluis geplaatst.

### 2. 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 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 binnen een maand na registratie respectievelijk vaststelling van het protocol of de standaard voor de 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.

### 3. Bredere uitsluiting van ibrutinib

#### *Sluisplaatsing*

Per 27 mei 2016 is het geneesmiddel ibrutinib in de sluis geplaatst voor zover verstrekt in het kader van de eerstelijnsbehandeling van chronisch lymfatische leukemie (hierna: CLL), met uitzondering van eerstelijnsbehandeling van CLL in aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. Met de uitsluiting van ibrutinib is voorkomen dat het geneesmiddel voor deze behandeling automatisch het basispakket zou instromen. Dit is gedaan op basis van de verwachting dat de totale kosten voor deze behandeling met ibrutinib zouden oplopen tot meer dan € 40 miljoen en omdat destijds het totale macrokostenbeslag voor alle bestaande en toekomstige indicaties van ibrutinib zouden kunnen oplopen tot boven de € 100 miljoen.

Per 1 augustus 2017 is, na advies van het Zorginstituut, ibrutinib voor de eerstelijnsbehandeling van chronisch lymfatische leukemie zonder aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij niet fitte patiënten voor wie toepassing van anti-CD20 niet geschikt is, tijdelijk tot 1 januari 2020 toegelaten tot het basispakket. De toelating is tijdelijk omdat de eerder gesignaleerde noodzaak maatregelen te treffen om ibrutinib voor nieuwe indicaties tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten in het basispakket op te nemen ook betrekking heeft op deze groep patiënten.



### **Bredere uitsluiting**

Wanneer een geneesmiddel vanwege een verwacht macrokostenbeslag van € 40 mln of meer in de sluis is geplaatst, vallen alle nieuwe indicaties van dat middel eveneens onder de toepassing van de sluis. Op 27 juni 2019 heeft de Committee for Medicinal Products for Human Use (hierna: CHMP) een positieve opinie afgegeven over het gebruik van ibrutinib voor twee indicatieuitbreidingen. Deze betreffen de toepassing van ibrutinib in combinatie met obinutuzumab als eerstelijnsbehandeling van patiënten met CLL en de toepassing in combinatie met rituximab als behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (hierna: WM). Het oordeel van de CHMP is aan de Europese Commissie voorgelegd in het kader van toelating tot de Europese markt.

Teneinde deze nieuwe indicaties aan de sluis toe te voegen, is ibrutinib uitgesloten voor de behandeling van kanker, met uitzondering van de reeds bestaande indicaties. De reeds bestaande indicaties zijn de volgende:

- de eerstelijnsbehandeling van CLL in aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is;
- als monotherapie voor de behandeling van een gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom;
- als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van CLL;
- als monotherapie voor de tweedelijnsbehandeling van WM of voor de eerstelijnsbehandeling hiervan indien chemo-immunotherapie niet geschikt is voor de patiënt.

### **Verlenging tijdelijke opname**

Ook de uitzondering voor de eerstelijnsbehandeling van CLL zonder aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij niet fitte patiënten voor wie toepassing van anti-CD20 niet geschikt is, blijft voorlopig in stand. De tijdelijke aard van de opname waarborgde dat de indicatie betrokken kon worden bij eventuele te nemen maatregelen voor ibrutinib, waaronder advisering door het Zorginstituut, prijsonderhandelingen en gepast gebruik, die binnen enkele jaren aan de orde zouden kunnen zijn wanneer de verwachte resultaten van de klinische studies met betrekking tot fitte en minder fitte patiënten beschikbaar komen of wanneer toekomstige indicaties geregistreerd zouden worden. Aangekondigd is dat voor afloop van de termijn per 2020 aan de hand van de ontwikkelingen en omstandigheden op dat moment besloten zal worden over het al dan niet verlengen van de tijdelijke toelating het basispakket.

Bovengenoemde positieve opinie van de CHMP op 27 juni 2019 is het startsein voor advisering door het Zorginstituut over de te registreren indicaties. Daarnaast heeft de fabrikant nieuwe onderzoeksgegevens ingediend bij het Zorginstituut ten behoeve van een nieuwe beoordeling van ibrutinib als eerstelijnsbehandeling voor CLL. Gelet op de termijnen die gebruikelijk zijn om het Zorginstituut een advies uit te laten brengen en om een eventueel financieel arrangement af te sluiten, wordt de tijdelijke opname in het basispakket van ibrutinib voor de eerstelijnsbehandeling van CLL zonder aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij niet fitte patiënten voor wie toepassing van anti-CD20 niet geschikt is, verlengd met een jaar tot 1 januari 2021.

### **Vervolg**

De leverancier is reeds geïnformeerd over de bredere uitsluiting van ibrutinib. 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 ibrutinib voor uitgesloten indicaties alsnog in het basispakket op te nemen.

## **4. Opname van het geneesmiddel durvalumab in het basispakket**

### **Sluisplaatsing**

Per 1 september 2018 is het geneesmiddel durvalumab in de sluis geplaatst voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker. Aanleiding voor dat besluit was de positieve opinie van 26 juli 2018 van het CHMP over het gebruik van durvalumab als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderde, irresectabele, niet-kleincellige longkanker (non-small-cell lung cancer – NSCLC) in volwassenen bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen op  $\geq 1\%$  van de tumorcellen en bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie (hierna: lokaal gevorderd, irresectabel, niet-kleincellig longcarcinoom).



Met de uitsluiting van durvalumab is voorkomen dat het geneesmiddel voor deze behandeling automatisch het basispakket zou instromen. Dit is gedaan op basis van de verwachting dat de totale kosten voor deze behandeling met durvalumab in drie jaren zou kunnen stijgen naar een bedrag van circa € 65 miljoen op jaarbasis. Dit is meer dan € 40 miljoen op jaarbasis. Consequentie van de toepassing van de sluis op de behandeling voor bovengenoemde indicatie is dat ook daaropvolgende indicaties van durvalumab niet zonder meer deel zullen uitmaken van het basispakket. Daarom is durvalumab uitgesloten van het basispakket voor de behandeling van kanker.

### ***Advies Zorginstituut en financieel arrangement***

Op 1 april 2019 heeft het Zorginstituut advies uitgebracht over durvalumab. Volgens het Zorginstituut voldoet durvalumab aan het in artikel 2.1, tweede lid, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) opgenomen criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, irresectabele niet-kleincellig longkanker (NSCLC), en met een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) 0-1, bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinumbevattende chemotherapie met radiotherapie, ongeacht de PD-L1 expressie van de tumor. Het Zorginstituut raamt de meerkosten van de indicatie waarvoor durvalumab effectief is op € 52,3 miljoen in het derde jaar na opname (incl. toedieningskosten: € 56,8 miljoen). In verband met de hoge budgetimpact en de verwachting dat dit middel ook voor andere indicaties of eerdere behandelingslijnen ingezet gaat worden, waardoor de volumes toenemen, adviseert het Zorginstituut te onderhandelen over de prijs van durvalumab alvorens te beslissen over pakketopname.

In juli 2019 zijn de onderhandelingen met de leverancier van durvalumab afgerond. Op grond van die onderhandelingsresultaten zijn er voldoende waarborgen dat bij opname van durvalumab in het basispakket de uitgaven voor de behandeling van de indicatie waarvoor het effectief is op een aanvaardbaar niveau blijven en de inzet doelmatig is, zodat opname in het basispakket maatschappelijk verantwoord is en het geneesmiddel voor patiënten de komende jaren toegankelijk kan blijven. Het afgesloten financieel arrangement gaat in met ingang van 1 september 2019 en loopt tot en met 31 december 2023. Uitgaande van een correcte uitvoering van het financieel arrangement is met deze wijziging van de Rzv geregeld dat het geneesmiddel durvalumab voor de behandeling van de indicatie waarvoor het effectief is in diezelfde periode van 1 september 2019 tot en met 31 december 2020 niet meer uitgesloten van het basispakket. Voor andere toepassingen bij kanker blijft durvalumab in de sluis staan.

## **5. Opname van het geneesmiddel abemaciclib in het basispakket**

### ***Sluisplaatsing***

Per 28 augustus 2018 is het geneesmiddel abemaciclib in de sluis geplaatst voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker. Aanleiding voor dat besluit was de positieve opinie van 26 juli 2018 van het CHMP over het gebruik van abemaciclib voor de behandeling van vrouwen met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant als initiële endocrien gebaseerde therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen. In het geval van toepassing bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserende hormone-releasing hormone (LHRH)-agonist.

Met de uitsluiting van abemaciclib is voorkomen dat het geneesmiddel voor deze behandeling automatisch het basispakket zou instromen. Dit is gedaan op basis van de verwachting dat de totale kosten voor deze behandeling met abemaciclib in drie jaren zou kunnen stijgen naar een bedrag van ongeveer € 100 miljoen op jaarbasis. Dit is meer dan € 40 miljoen op jaarbasis. Consequentie van de toepassing van de sluis op de behandeling voor bovengenoemde indicatie is dat ook daaropvolgende indicaties van abemaciclib niet zonder meer deel zullen uitmaken van het basispakket. Daarom is abemaciclib uitgesloten van het basispakket voor de behandeling van kanker.

### ***Advies Zorginstituut en financieel arrangement***

Op 7 maart 2019 heeft het Zorginstituut advies uitgebracht over abemaciclib. Volgens het Zorginstituut voldoet abemaciclib, als toevoeging aan endocriene therapie, aan het in artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv opgenomen criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder met endocriene therapie zijn behandeld (eerstelijns), alsook bij patiënten die reeds eerder met endocriene therapie zijn behandeld (tweedelijns). Gegeven de hoge budgetimpact van abemaciclib, en in het licht van de beschikbaarheid van ribociclib en palbociclib, waarvoor een financieel arrangement bestaat, vindt het Zorginstituut de prijs van abemaciclib niet acceptabel. Het Zorginstituut adviseerde daarom



een financieel arrangement en tevens om daarbij aan te sluiten bij de prijsafspraken die al voor de andere middelen uit deze therapeutisch klasse (palbociclib en ribociclib) zijn gemaakt.

In juli 2019 zijn de onderhandelingen met de leverancier van abemaciclib afgerond. Op grond van die onderhandelingsresultaten zijn er voldoende waarborgen dat bij opname van abemaciclib in het basispakket de uitgaven voor de eerstelijnsbehandeling van borstkanker en voor alle indicaties die in de periode tot en met 31 december 2020 worden geregistreerd op een aanvaardbaar niveau blijven en de inzet doelmatig is, zodat opname in het basispakket maatschappelijk verantwoord is en het geneesmiddel voor patiënten de komende jaren toegankelijk kan blijven. Het afgesloten financieel arrangement gaat in met ingang van 1 september 2019 en loopt tot en met 31 december 2020. Uitgaande van een correcte uitvoering van het financieel arrangement is met deze wijziging van de Rzv geregeld dat het geneesmiddel abemaciclib voor de behandeling van kanker in diezelfde periode van 1 september 2019 tot en met 31 december 2020 niet meer is uitgesloten van het basispakket.

## 6. Larotrectinib

### *Nieuw geneesmiddel*

Larotrectinib is een intramuraal geneesmiddel. Op 25 juli 2019 heeft de CHMP een positieve opinie afgegeven over het gebruik van larotrectinib als monotherapie voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met een solide tumor die

- een neutrofe tyrosine receptorkinase (NTRK)-genfusie heeft en
- lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit,

en de patiënten geen bevredigende behandelopties hebben.

Het oordeel van de CHMP is aan de Europese Commissie voorgelegd in het kader van toelating tot de Europese markt.

### *Toepassing sluis*

De verstrekking van het geneesmiddel larotrectinib bij de behandeling van bovengenoemde indicatie komt in aanmerking voor plaatsing in de sluis. Dit was reeds aangekondigd in de brief aan de Tweede Kamer van 11 maart 2019 (Kamerstukken II 2018/2019, 29 477, nr. 561). De informatie over larotrectinib in die brief is gebaseerd op de Horizonscan van 13 december 2018. Inmiddels is er sinds 12 juni 2019 een bijgewerkte versie van de Horizonscan beschikbaar. Het aantal patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren dat in aanmerking komt voor behandeling met larotrectinib is in deze laatste versie bijgesteld naar 76. Het betreft patiënten met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumor. Hier kan nog een zeer beperkt aantal patiënten bijkomen met een tumor waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk resulteert in ernstige morbiditeit. Het is op dit moment nog niet bekend wat larotrectinib in Nederland gaat kosten. In Amerika kost de behandeling met larotrectinib ongeveer € 350.000 per patiënt per jaar. De mediane behandelduur is nog niet bekend. De behandelduur is erg variabel aangezien patiënten met verschillende typen tumoren behandeld kunnen worden en de inzet van larotrectinib in het behandelalgoritme afhankelijk is van het type tumor en beschikbare alternatieve behandelingen. De fabrikant schat de behandelduur nu in op 27,4 maanden op basis van de progressievrije overleving uit het klinische studieprogramma. Dit betekent dat het macrokostenbeslag vanaf het derde jaar kan oplopen tot € 61 miljoen per jaar. Daarmee voldoet het geneesmiddel aan de criteria voor toepassing van de sluis aangezien het verwacht macrokostenbeslag van het geneesmiddel voor de behandeling van één nieuwe indicatie of van meerdere nieuwe indicaties samen meer dan € 40 miljoen per jaar bedraagt.

Consequentie van de toepassing van de sluis is dat larotrectinib voor bovengenoemde indicatie vooralsnog geen deel uitmaakt van het basispakket en dat eventuele toekomstige indicaties ook niet zonder meer deel uitmaken van het basispakket.

### *Vervolg*

De leverancier is reeds geïnformeerd over de toepassing van de sluis voor de behandeling met larotrectinib. 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 larotrectinib voor bovengenoemde indicatie alsnog in het basispakket op te nemen.

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