



## **Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 19 augustus 2020, kenmerk 1730669-208904-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op entrectinib, acalabrutinib en crizanlizumab**

De Minister voor Medische Zorg,

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

Besluit:

### **ARTIKEL I**

Aan bijlage 0 behorende bij artikel 2.1, onderdeel k, van de Regeling zorgverzekering worden drie onderdelen toegevoegd, luidende:

33. Entrectinib, voor zover verstrekt als monotherapie in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positieve, gevorderde niet-kleincellig longcarcinoom die niet eerder behandeld zijn met ROS1-remmers.
34. Acalabrutinib, voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker.
35. Crizanlizumab, voor zover verstrekt in het kader van de behandeling ter preventie van herhaalde vaso-occlusieve crises bij patiënten met sikkelcelziekte in de leeftijd van 16 jaar en ouder.

### **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 de toelichting in de Staatscourant worden geplaatst.

*De Minister voor Medische Zorg,  
T. van Ark*



## TOELICHTING

### 1. Aanleiding

Met deze wijziging van de Regeling zorgverzekering (Rzv) zijn de geneesmiddelen entrectinib (merknaam: Rozlytrek), acalabrutinib (merknaam: Calquence) en crizanlizumab (merknaam: Adakveo) 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 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 verwachtte 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. Op het moment van plaatsing in de sluis worden bestaande indicaties uitgezonderd van de toepassing van de sluis. Het geneesmiddel is voor bestaande indicaties derhalve niet uitgesloten van het basispakket;
- 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 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. Als, voor zover van toepassing, het Zorginstituut advies heeft uitgebracht en er voldoende maatregelen zijn getroffen voor gepast gebruik van het geneesmiddel en voor het afdekken van financiële risico's, kan besloten worden over opname van het geneesmiddel in het basispakket. De opname in het basispakket kan tijdelijk of onder voorwaarden geschieden. De tijdelijkheid of de voorwaarden zijn dan afgeleid van de maatregelen die zijn geïnitieerd of getroffen voor het realiseren van gepast gebruik van het geneesmiddel en voor het afdekken van financiële risico's. Wanneer de opname tijdelijk is, bijvoorbeeld gedurende de looptijd van een financieel arrangement, dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat het geneesmiddel daarna geen deel meer uitmaakt van het basispakket.

### 3. Entrectinib

#### *Nieuw geneesmiddel*

Op 3 augustus 2020 heeft de Europese Commissie een handelsvergunning afgegeven voor het gebruik van entrectinib als monotherapie voor:

- de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten vanaf 12 jaar met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptor-kinase (NTRK) genfusie vertonen,
  - die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en
  - die nog niet eerder behandeld zijn met een NTRK remmer, en
  - die geen bevredigende behandelopties hebben.
- de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positieve, gevorderde niet-kleincellig longcarcinoom die niet eerder behandeld zijn met ROS1-remmers.



## **Toepassing sluis**

Entrectinib is een intramuraal geneesmiddel. De indicatie als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positieve, gevorderde niet-kleincellig longcarcinoom die niet eerder behandeld zijn met ROS1-remmers komt in aanmerking voor de sluis. Dit is reeds aangekondigd in de brief aan de Tweede Kamer van 11 oktober 2019 (Kamerstukken II 2019/2020, 29 477, nr. 618). Volgens de meest recente publicatie in juni 2020 van de Horizonscan door het Zorginstituut zouden voor bovengenoemde indicatie in beginsel maximaal 150 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met entrectinib. Een geactualiseerde berekening leidt tot een ander aantal patiënten. Uit de meest recente data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat jaarlijks 10.182 patiënten gediagnosticeerd worden met niet-kleincellig longcarcinoom. Van deze groep zal jaarlijks 81% stadium IIIb/IV ontwikkelen. Van deze 8.247 patiënten heeft maximaal 2% een ROS1-positieve tumor (165 patiënten). De beroepsgroep schat in dat 15% van deze 165 patiënten niet in aanmerking komt voor behandeling. Daardoor komen in het eerste jaar maximaal 140 patiënten in aanmerking voor behandeling met entrectinib bij bovengenoemde indicatie.

Omdat er geen gemiddelde behandelduur bekend is, wordt voor de behandelduur uitgegaan van de mediane duur van de respons bij behandeling met entrectinib, die 16,5 maand bedraagt. Hierdoor loopt het jaarlijks aantal te behandelen patiënten vanaf het tweede jaar op tot maximaal 192 patiënten. Op jaarbasis kost een behandeling met entrectinib, uitgaande van een lijstprijs van € 5.350 per verpakking van 30 dagen, € 65.092. Het macrokostenbeslag voor dit geneesmiddel bedraagt daarmee vanaf het tweede jaar circa € 12,5 miljoen per jaar.

Entrectinib voldoet voor bovengenoemde indicatie aan de criteria voor toepassing van de sluis aangezien de verwachte kosten van de verstrekking van het geneesmiddel voor deze behandeling € 50.000 of meer per jaar zijn en het verwachte macrokostenbeslag van deze verstrekkingen € 10 miljoen of meer per jaar bedraagt. Consequentie van de toepassing van de sluis is dat de verstrekking van entrectinib voor de behandeling van volwassen patiënten met ROS1-positieve, gevorderde niet-kleincellig longcarcinoom die niet eerder behandeld zijn met ROS1-remmers in de sluis wordt geplaatst. Daarmee maakt entrectinib voor deze indicatie vooralsnog geen deel uit van het basispakket.

De indicatie als monotherapie voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten vanaf 12 jaar met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen, komt in tegenstelling tot hetgeen is aangekondigd in de brief aan de Tweede Kamer van 11 oktober 2019 (Kamerstukken II 2019/2020, 29 477, nr. 618) niet in aanmerking voor de sluis. Het verwachte macrokostenbeslag voor entrectinib in die brief was gebaseerd op de Amerikaanse prijs omdat destijds de Nederlandse prijs nog onbekend was. Met de Nederlandse prijs voldoet entrectinib voor deze indicatie niet aan de sluiscriteria. Entrectinib wordt voor deze indicatie daarom niet uitgesloten van het basispakket.

## **4. Acalabrutinib**

### ***Nieuw geneesmiddel***

Acalabrutinib is een intramuraal middel. Op 23 juli 2020 heeft de Committee for Medicinal Products for Human Use (hierna: CHMP) een positieve opinie afgegeven voor het gebruik van acalabrutinib van twee indicaties. Ten eerste als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van volwassen patiënten die nog niet eerder behandeld (hierna: eerstelijnsbehandeling) zijn voor chronisch lymfatische leukemie (hierna: CLL). Ten tweede als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die reeds minimaal één eerdere behandeling gehad hebben (hierna: vervolgbehandeling). Het oordeel van de CHMP is aan de Europese Commissie voorgelegd in het kader van toelating tot de Europese markt.

De verstrekking van het geneesmiddel acalabrutinib bij de behandeling van bovengenoemde indicaties komt in aanmerking voor plaatsing in de sluis. Dit is niet eerder aangekondigd in een brief aan de Tweede Kamer omdat het Europese registratieproces sneller is verlopen dan verwacht.

De fabrikant van acalabrutinib heeft nog geen lijstprijs bekendgemaakt. Naar verwachting liggen de kosten per patiënt per jaar in dezelfde orde van grootte als die van ibrutinib. Dit is een bedrag van € 70.000 per jaar. Blijkens de meest recente publicatie van de Horizonscan komen er jaarlijks maximaal 600 patiënten voor de eerstelijnsbehandeling met acalabrutinib in aanmerking. Dit betekent dat het macrokostenbeslag voor deze indicatie kan oplopen tot € 42 miljoen in het eerste jaar. Daarnaast komen jaarlijks maximaal 900 patiënten met CLL in aanmerking voor een vervolgbehandeling. Het macrokostenbeslag voor deze indicatie kan oplopen tot € 63 miljoen in het eerste jaar. De kosten van acalabrutinib voor de eerstelijnsbehandeling en de vervolgbehandeling tezamen kunnen in het eerste



jaar derhalve € 105 miljoen bedragen. Aangezien de mediane behandelduur voor de eerstelijnsbehandeling meer dan twee jaar is en voor de vervolgbehandeling meer dan een jaar, zal het macrokostenbeslag vanaf het tweede jaar naar verwachting verder oplopen.

Acalabrutinib voldoet aan de criteria voor toepassing van de sluis aangezien het verwachtte macrokostenbeslag van het geneesmiddel voor de behandeling van deze nieuwe indicaties samen meer dan € 40 miljoen per jaar bedraagt. Consequentie van de toepassing van de sluis is dat de verstrekking van acalabrutinib behalve voor bovengenoemde indicaties, ook voor eventuele toekomstige indicaties niet zonder meer deel kan uitmaken van het basispakket. Daarom wordt de verstrekking van acalabrutinib in het kader van de behandeling van kanker uitgesloten van het basispakket.

## 5. Crizanlizumab

### *Nieuw geneesmiddel*

Crizanlizumab is een intramuraal geneesmiddel. Op 23 juli 2020 heeft de CHMP een positieve opinie afgegeven voor het gebruik van crizanlizumab voor de preventie van herhaalde vaso-occlusieve crises bij patiënten met sikkelcelziekte in de leeftijd van 16 jaar en ouder. Het kan gegeven worden als additionele therapie naast hydroxycarbamide of als monotherapie bij patiënten voor wie hydroxycarbamide ongeschikt of ontoereikend is. De behandeling waarvoor crizanlizumab is geïndiceerd, betreft een chronische indicatie. Het oordeel van de CHMP is aan de Europese Commissie voorgelegd in het kader van toelating tot de Europese markt.

### *Toepassing sluis*

De indicatie van het geneesmiddel crizanlizumab bij de behandeling van bovengenoemde indicatie komt in aanmerking voor de sluis. Dit was reeds aangekondigd in de brief aan de Tweede Kamer van 25 maart 2020 (Kamerstukken II 2019/2020, 29 477, nr. 650). Op basis van de meest recente publicatie van de Horizonscan komen er maximaal 225 patiënten in aanmerking voor behandeling met crizanlizumab voor deze indicatie. De fabrikant van crizanlizumab heeft nog geen lijstprijs bekendgemaakt, maar wel een richtprijs van € 1.150 per flacon afgegeven. Gerekend met deze prijs zullen de kosten voor het eerste jaar € 72.450 per patiënt bedragen, uitgaande van 14 doseringen van gemiddeld 4,5 flacon en een gemiddeld lichaamsgewicht van een Nederlandse volwassene. In het eerste jaar is het verwachte macrokostenbeslag derhalve ruim € 16 miljoen. In de daarop volgende jaren bestaat een behandeling uit 13 doseringen, hetgeen neerkomt op € 67.275 per patiënt. Het macrokostenbeslag vanaf het tweede jaar bedraagt daarmee ten minste € 15 miljoen per jaar.

Crizanlizumab voldoet aan de criteria voor toepassing van de sluis aangezien de verwachte kosten van de verstrekking van het geneesmiddel voor de behandeling van deze indicatie € 50.000 of meer per jaar zijn en het verwachte macrokostenbeslag van deze verstrekking € 10 miljoen of meer per jaar bedraagt. Consequentie van de toepassing van de sluis is dat de verstrekking van crizanlizumab voor de preventie van herhaalde vaso-occlusieve crises bij patiënten met sikkelcelziekte in de leeftijd van 16 jaar en ouder in de sluis wordt geplaatst en vooralsnog geen deel uitmaakt van het basispakket.

## 6. Vervolg

De leveranciers zijn reeds geïnformeerd over de toepassing van de sluis voor bovenstaande middelen. De volgende stap is advisering door het Zorginstituut over opname in het basispakket. Ten behoeve van de advisering worden de leveranciers verzocht een dossier in te dienen bij het Zorginstituut. In het advies kan het Zorginstituut ingaan op het sluiten van een financieel arrangement en 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 geneesmiddelen voor de desbetreffende indicaties alsnog in het basispakket op te nemen.

*De Minister voor Medische Zorg,  
T. van Ark*