



REGISTRATIE & VERGOEDING

BRAINFEEED

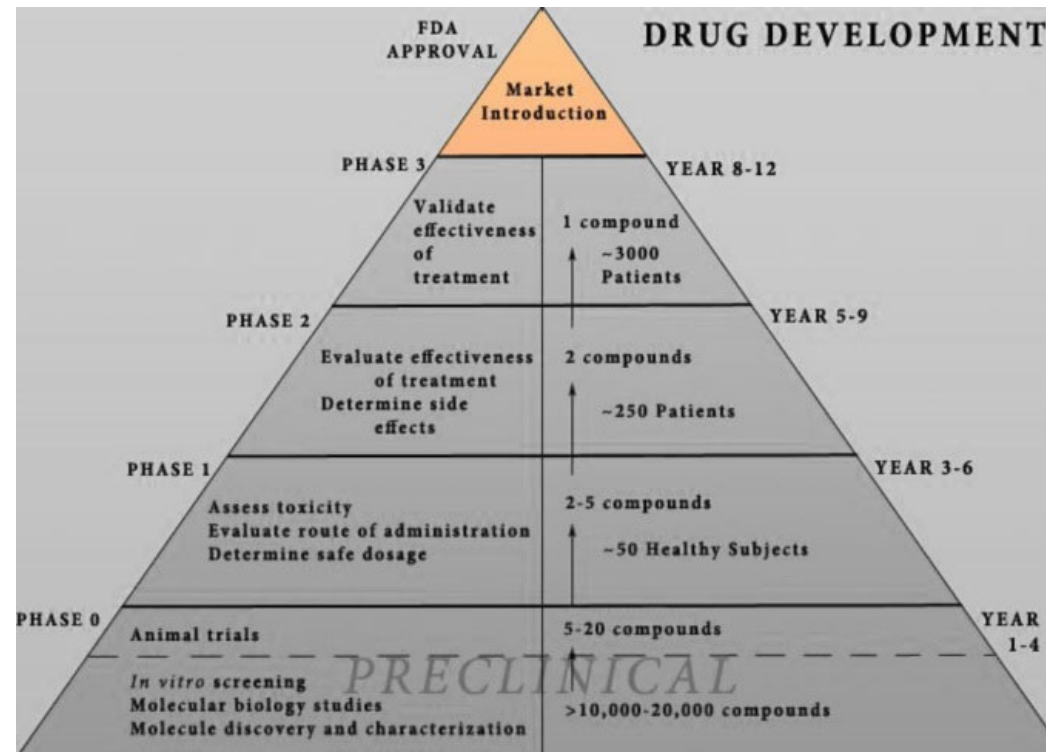
OPZET & DOELSTELLING

- Inzicht geven in procesgang tot vergoeding
- Nadruk op inhoudelijkheid van proces
 - Een voorbeelddossier: palbociclib (Ibrance[®])
- Aard en omvang bestaande probleem inzake betaalbaarheid zorg
- Initiatieven tot verbetering

VOOR DE VOLLEDIGHEID: MIJN ROL

- Tot 2021 voorzitter van de WAR-Geneesmiddelen van Zorginstituut NL
- Persoonlijke meningen
- Niet noodzakelijkerwijze mening van ZIN
- Geen belangen/aandelen/conflicts of interest

HET STAPPENPLAN: LIFE CYCLE



- We spreken over fase IV
 - Kennis op moment van registratie is beperkt

DE SPELERS

- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen/EMA
- Minister van VWS
 - Zorgverzekeringswet
 - Geneesmiddelvegoedingssysteem met bijlagen 1 en 2
- Zorginstituut
 - Wetenschappelijke Adviesraad
 - Geneesmiddelen
 - Farmacotherapeutisch Kompas
 - Advies Commissie Pakket

Amsterdam pakt Brexit-hoofdprijs

Dankzij een onvermoeibare lobby heeft Amsterdam het EU-Medicijnenagentschap EMA binnengehaald. Vooral Slowaken en Italianen zijn teleurgesteld.

✎ Tijn Sadée 🕒 21 november 2017



Het plan is om het EMA te huisvesten op de Amsterdamse Zuidas.

Foto John Gundlach / ANP 📷

CBG

WWW.CBG-MEB.NL

C B G
M E B

COLLEGE TER
BEOORDELING VAN
GENEESMIDDELEN

EMA

WWW.EMA.EUROPA.EU/EN



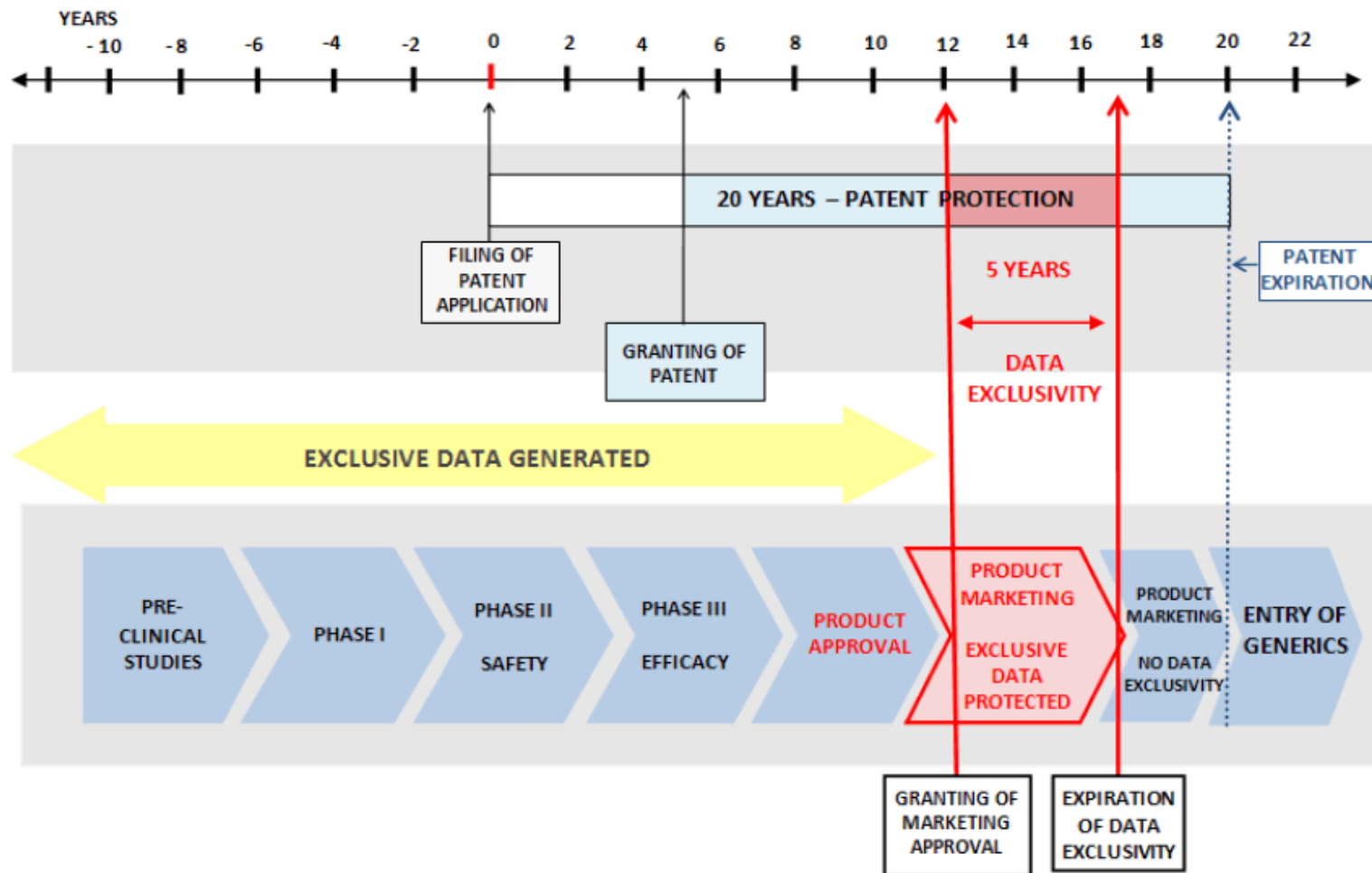
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Toets: kwaliteit en balans veiligheid — effectiviteit
- Ongeacht noodzaak of behoefte
- Op basis van onderzoek in fase I tot en met III



- Bij een gebrekkig dossier
 - Weigeren? Druk op innovatie
 - Toestaan? Druk op veiligheid
- ‘Accelerated assessment’ & ‘Conditional approval’
 - Casus: daratumumab bij multipel myeloom

ONTWIKKELING & MARKTEXCLUSIVITEIT



CASUS: DARATUMUMAB

- Indicatie: multipel myeloom
- Monotherapie, na falen eerdere behandellijnen
- Veelbelovend in fase III onderzoek
- Belangrijke toevoeging aan arsenaal: instrumenten EMA
 - ‘Accelerated assesment’
 - 150 dagen tot besluit, i.p.v. 201 dagen tot besluit
 - Conditional approval
 - Toelaten, maar extra onderzoek vereisen

CASUS: DARATUMUMAB

Additional efficacy data needed in the context of a conditional MA

The absence of a control arm and the small number of patients treated with daratumumab in studies MMY2002 and GEN501 impacts on the interpretation of the clinical benefit of daratumumab in the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

To further support the results obtained in studies MMY2002 and GEN501, the Applicant provided historical previously published data. Although such a comparison should be done cautiously, an ORR of 29%-36% is quite high for monotherapy in this clinical setting and a clinical benefit for daratumumab, can be considered established, but a confirmation from phase III comparative studies is needed in order to better quantify the magnitude of the effect.

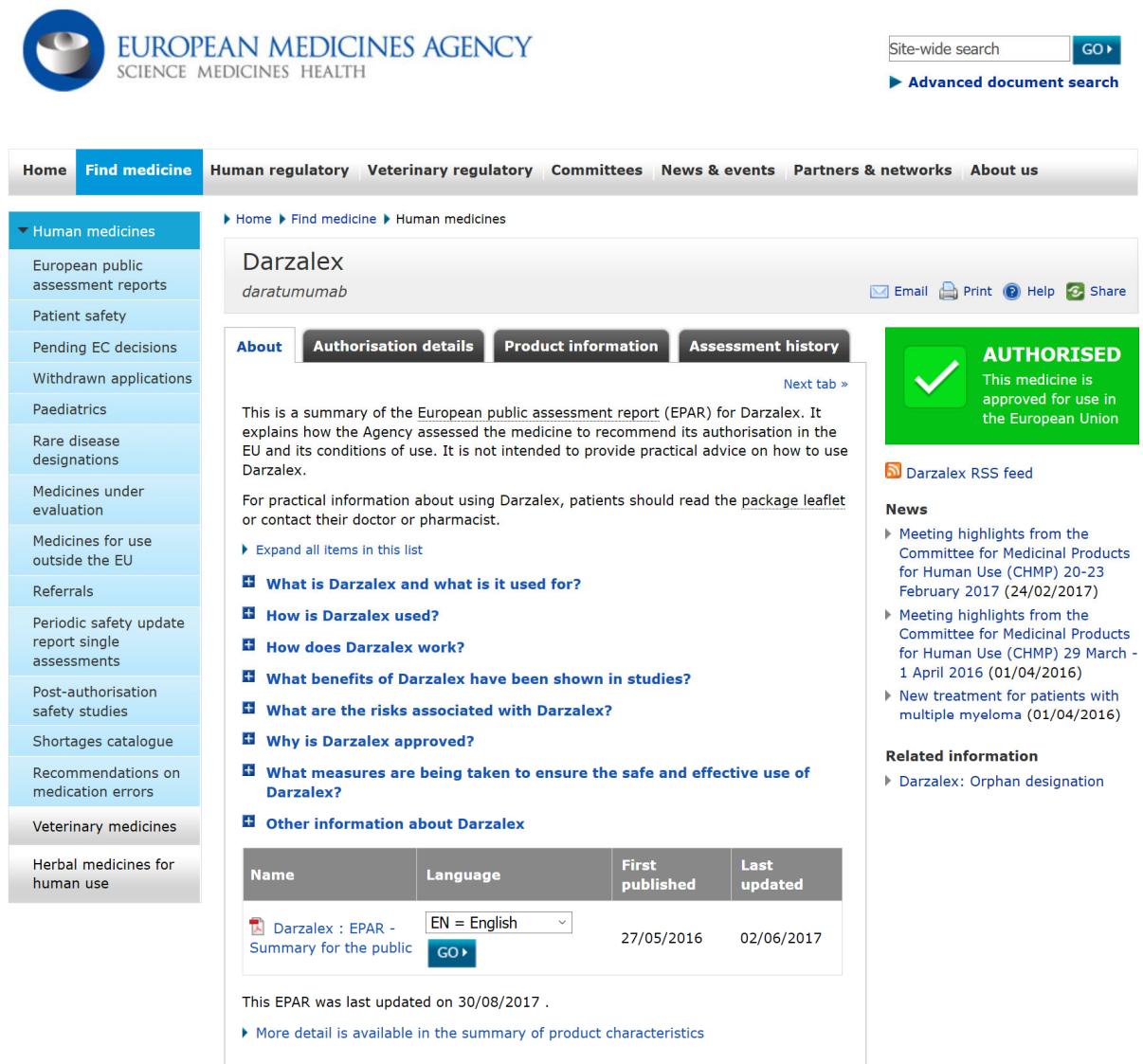
The Applicant has proposed to submit the final CSR for Phase 3 studies of daratumumab in combination with lenalidomide/low-dose dexamethasone (MMY3003) and of daratumumab in combination with bortezomib/low dose dexamethasone (MMY3004) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma which are currently ongoing to meet this requirement. These studies are expected to generate comprehensive data to confirm the benefit-risk balance in the proposed indication.

Therefore, the CHMP has recommended imposing specific obligations in Annex II to the marketing authorization for the submission of the final results of ongoing Phase 3 studies MMY3003 and MMY3004.

ZIJSTAP: EPAR

- European Public Assessment Report

- Gedetailleerde beschrijving van overwegingen bij registratie



The screenshot displays the EMA website interface for the EPAR of Darzalex. The top navigation bar includes links to Home, Find medicine, Human regulatory, Veterinary regulatory, Committees, News & events, Partners & networks, and About us. The left sidebar lists various categories under Human medicines, with 'European public assessment reports' selected. The main content area shows the title 'Darzalex' and 'daratumumab', along with options to Email, Print, Help, or Share. A green 'AUTHORISED' badge indicates the medicine is approved for use in the European Union. The 'About' tab is active, providing a summary of the EPAR and a list of questions. A table at the bottom shows the first published and last updated dates for the EPAR summary.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Site-wide search **GO**
► **Advanced document search**

Home **Find medicine** Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

► Home ► Find medicine ► Human medicines

Darzalex
daratumumab

Email Print Help Share

About Authorisation details Product information Assessment history

Next tab »

This is a summary of the European public assessment report (EPAR) for Darzalex. It explains how the Agency assessed the medicine to recommend its authorisation in the EU and its conditions of use. It is not intended to provide practical advice on how to use Darzalex.

For practical information about using Darzalex, patients should read the [package leaflet](#) or contact their doctor or pharmacist.

► [Expand all items in this list](#)

- What is Darzalex and what is it used for?
- How is Darzalex used?
- How does Darzalex work?
- What benefits of Darzalex have been shown in studies?
- What are the risks associated with Darzalex?
- Why is Darzalex approved?
- What measures are being taken to ensure the safe and effective use of Darzalex?
- Other information about Darzalex

Name	Language	First published	Last updated
Darzalex : EPAR - Summary for the public	EN = English	27/05/2016	02/06/2017

GO

This EPAR was last updated on 30/08/2017 .

► [More detail is available in the summary of product characteristics](#)

AUTHORISED
This medicine is approved for use in the European Union

Darzalex RSS feed

News

- Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20-23 February 2017 (24/02/2017)
- Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 29 March - 1 April 2016 (01/04/2016)
- New treatment for patients with multiple myeloma (01/04/2016)

Related information

- Darzalex: Orphan designation

EEN KRITISCHE NOOT

JAMA Oncol. 2017;3(3):382-390. doi:[10.1001/jamaoncol.2016.4166](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4166)
Published online December 29, 2016.

JAMA Oncology | **Original Investigation**

Assessment of Overall Survival, Quality of Life, and Safety Benefits Associated With New Cancer Medicines

Sebastian Salas-Vega, MSc; Othon Iliopoulos, MD; Elias Mossialos, MD, PhD

IMPORTANCE There is a dearth of evidence examining the impact of newly licensed cancer medicines on therapy. This information could otherwise support clinical practice, and promote value-based decision-making in the cancer drug market.

OBJECTIVE To evaluate the comparative therapeutic value of all new cancer medicines approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) between 2003 and 2013.

EEN KRITISCHE NOOT

RESULTS Of the 62 new active cancer molecules approved by the FDA and EMA between 2003 and 2013, 53 were appraised by English, French, or Australian HTA agencies through May 2015. Of these 53 drugs, 23 (43%) increased OS by 3 months or longer, 6 (11%) by less than 3 months, and 8 (15%) by an unknown magnitude; there was no evidence to suggest that the remaining 16 (30%) increased OS over best alternative treatments. Where overall survival gains could be quantified, all new cancer drugs were associated with a mean (SE) total increase in OS of 3.43 (0.63) months over the treatments that were available in 2003. Drug-related improvements in OS were, however, widely distributed across therapeutic targets—ranging between 0 (thyroid, ascites) and 8.48 months (breast cancers)—and were sometimes based on modeled data, indirect or nonactive comparisons, or nonvalidated evidence. Although 22 (42%) of 53 new medicines were associated with an increase in QoL, 24 (45%) were also associated with reduced patient safety. Of the 53 new cancer drugs, 42 (79%) were associated with at least some improvement in OS, QoL, or safety.

EEN KRITISCHE NOOT

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Although innovation in the oncology drug market has contributed to improvements in therapy, the magnitude and dimension of clinical benefits vary widely, and there may be reasons to doubt that claims of efficacy reflect real-world effectiveness exactly. These findings raise important questions for clinical decision-making and value-based policy.

EEN KRITISCHE NOOT

tekst: dr. Marten Dooper,
wetenschapsjournalist

17

wetenschap | medische oncologie
november 2017

BLIK VANUIT DE STATISTIEK OP ONTWERP REGISTRATIESTUDIES

'We bewandelen een gevaarlijk pad'

Waar vroeger twee positieve fase III-studies nodig waren om een nieuw
medicijn goedgekeurd te krijgen door de EMA en/of FDA is nu soms één
positieve eenarmige fase II-studie hiervoor
oogpunt is hierdoor de kans op goedkeuring
studieresultaten flink toegenomen, waarschijnlijk
methodologie bij EORTC. 'Als gemeensch

*'De kans dat we een
medicijn op de markt
toelaten op basis van
valspositieve resultaten is
fors toegenomen'*

VWS



- Registratie door EMA/CBG → marktautorisatie
- Daadwerkelijke markttoetreding → keuze registratiehouder
- Indien markttoetreding → keuze rond toelating verzekerde pakket
- Verzoek Min. VWS aan ZIN

ZORGINSTITUUT - WAR

- Ontvangt verzoek Min. VWS
- RvB ZIN legt voor aan de WAR
- Kader: claim van de fabrikant
 - I.i.g. binnen geregistreerde indicatie
- Bespreking a.d.h.v.
 - Farmacotherapeutisch Rapport
 - Budget Impact Analyse
 - Kosten Effectiviteits Analyse (KEA)
 - Opgesteld voor ZIN-medewerkers

ZORGINSTITUUT - WAR

- Uitkomsten FT
 - Meerwaarde
 - Gelijke waarde
 - Minderwaarde

} Voldoet (niet) aan stand van wetenschap en praktijk
- Uitkomsten BIA
 - Meer of minder dan 10 MEURO / jaar na 3 jaar
- Uitkomsten KEA
 - Hoger of lager dan de referentiewaarden voor ziektelast

ZORGINSTITUUT - WAR

- Na vaststelling
 - Publiek beschikbaar: <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
 - Advies wordt opgenomen in Farmacotherapeutisch Kompas
 - <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- **Uitkomsten Farmacotherapie**
- **Uitkomsten Budget Impact Analyse**
- **Uitkomsten Kosten Effectiviteits Analyse (KEA)**

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- Doel: op hoofdlijnen door een voorbeeld beoordeling te lopen met nadruk op de cruciale stappen

Bijzonderheden

Palbociclib wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluis' voor intramurale geneesmiddelen.¹⁰

INITIATIEVEN TOT VERBETERING: 'DE PAKKETSLUIS'

- CBG → VWS → ZIN → Pakket
- CBG → VWS → Sluis → ZIN → VWS prijsonderhandeling → Pakket
- Voor dure geneesmiddelen
 - Macro: > 40 miljoen EURO
 - Individueel: > 50.000 EURO
- In onderhandelperiode: wel beschikbaar, niet vergoed
- Onderhandelresultaat niet transparant
- Uitgekeerd aan ZV

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

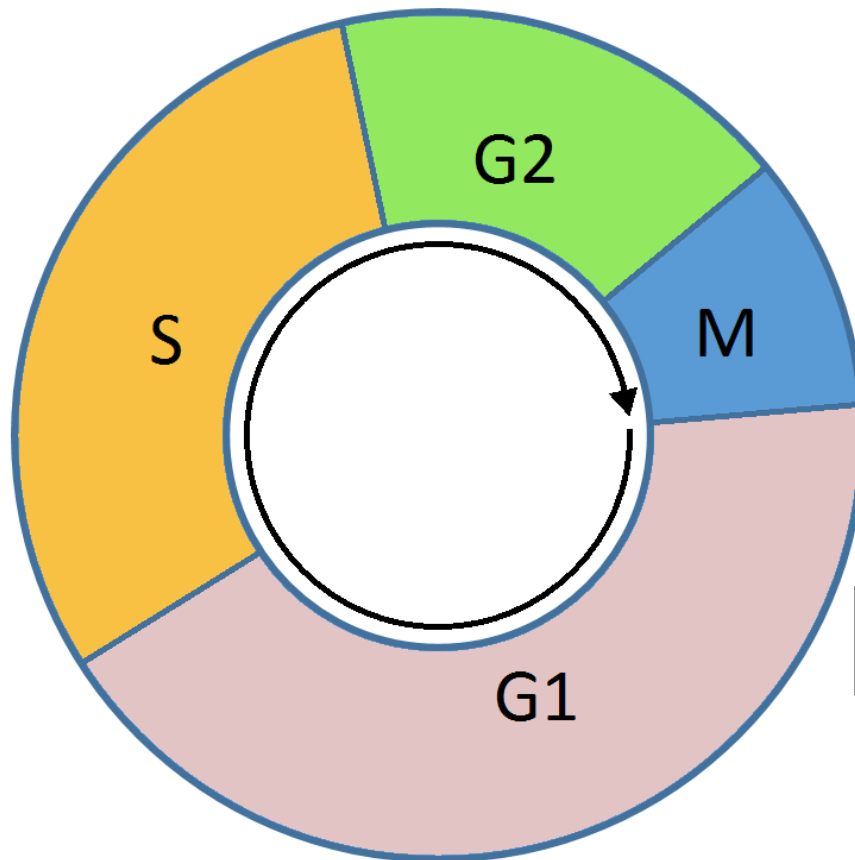
Geregistreerde indicatie

Palbociclib is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor (HR) positieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2) negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker:

- in combinatie met een aromataseremmer;
- in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die eerder hormoonbehandeling hebben gehad.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- Farmacodynamiek



Second messenger systeem



Palbociclib

Selectieve, reversibele remming

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- Uitgangspunt waardebeoordeling

Interventie

1. Palbociclib in combinatie met een aromataseremmer
2. Palbociclib in combinatie met fulvestrant

Behandeling waarmee wordt vergeleken

1. Een aromataseremmer alleen (letrozol, anastrozol)
2. Fulvestrant alleen

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- In FT-rapport achtereenvolgens
- Gunstige effecten
- Ongunstige effecten
- Ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- In FT-rapport achtereenvolgens
- **Gunstige effecten**
- Ongunstige effecten
- Ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- GRADE-systematiek
 - (Af)waardering evidentie per individuele uitkomstmaat

Tabel 2: GRADE evidence profile: palbociclib zonder voorgaande hormoonbehandeling

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	palbociclib + letrozol (n=444)	placebo + letrozol (n=222)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Progressievrije overleving (vastgesteld met: centrale, onafhankelijke geblindeerde beoordeling)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet ernstig ^d	niet gevonden	Mediane PFS maanden (95% BI): 30,5 (24,7-nb)	Mediane PFS maanden (95% BI): 19,3 (16,4-30,6)	HR 0.65 (0.51 tot 0.84)	Verschil mediaan: 11,2 maanden ^e	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie patiënten met graad 3-5 ongunstige effecten												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^{b,c}	niet ernstig	niet gevonden	346/444 (77.9%)	58/222 (26.1%)	RR 2.98 (2.38 tot 3.74)	517 meer per 1.000 (van 361 meer tot 716 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; nb: niet bekend

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- Conclusie effectiviteit

Maar palbociclib is wel geregistreerd op basis van deze data!

Discussie

De data zijn nog niet matuur genoeg om analyses over algehele overleving te kunnen uitvoeren. Zowel het relatieve als het absolute effect van palbociclib + fulvestrant vergeleken met placebo + fulvestrant op PFS voldoet aan de PASKWIL-criteria. Hoewel PFS alleen is beoordeeld door de ongeblindeerde onderzoekers, zijn de uitkomsten consistent op basis van een steekproef van de data door een onafhankelijke beoordelingscommissie en een gevoeligheidsanalyse op basis hiervan. Desalniettemin zijn uitkomsten op de surrogaatparameter zoals PFS slechter te interpreteren dan die op een harde uitkomstmaat, waardoor we concluderen dat er een redelijk vertrouwen is dat de schatting van het effect op PFS een klinisch relevant gunstig effect impliceert van palbociclib en fulvestrant, vergeleken met fulvestrant en placebo.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- In FT-rapport achtereenvolgens
- Gunstige effecten
- Ongunstige effecten
- Ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Aard ADR

De grootste verschillen in incidentie en ernst van ongunstige effecten tussen een behandeling met en zonder palbociclib had betrekking op myelosuppressie (vooral neutropenie en leukopenie; tabel 4). Neutropenie trad op bij 80% van de patiënten met een behandeling met palbociclib, ongeveer de helft van de patiënten behandeld met palbociclib had graad 3 neutropenie en 6-10% graad 4. Leukopenie (ongeacht graad) trad op bij 39% van de patiënten behandeld met palbociclib – 22-24% van de patiënten behandeld met palbociclib had graad 3 leukopenie en 1% graad 4.^{22,23} De incidentie febriele neutropenie is echter zeer beperkt. De duur van ernstige neutropenie was beperkt: in PALOMA-3 mediaan 7 dagen en het risico hierop was aanzienlijk groter bij Aziatische patiënten dan bij niet-Aziatische patiënten.²⁵

Ernst ADR

Frequentie ADR

Ook vermoeidheid, misselijkheid en alopecia trad vaker op bij behandeling met palbociclib dan bij behandeling zonder palbociclib. De incidentie graad 3/4 van deze ongunstige effecten was echter beperkt in beide armen.^{9,18,20,22,23} In bijlage 4 en 5 is een gedetailleerd overzicht van de incidenties ongunstige effecten opgenomen. Dosisreductie was noodzakelijk bij 34-36% van de patiënten behandeld met palbociclib + fulvestrant resp. letrozol (vooral als gevolg van neutropenie), vergeleken met 1-2% bij placebo + letrozol resp. fulvestrant.^{22,23}

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- In FT-rapport achtereenvolgens
- Gunstige effecten
- Ongunstige effecten
- Ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- Getoetste elementen

- Ervaring

- Contra-indicaties

- **Waarschuwingen en voorzorgen**

Tabel 3: Ervaring met palbociclib vergeleken met fulvestrant^{9,27,28}

- Interacties

- Gebruikersgemak

- Pas positief beoordeeld als dat zijn weerslag kent in de behandeluitkomsten

	<i>palbociclib</i>	<i>letrozol</i>	<i>fulvestrant</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische indicatie)</i>	x		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en ≥ 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x	x

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Conclusie

Omdat palbociclib wordt toegevoegd aan letrozol of fulvestrant is de toepasbaarheid van een behandeling met palbociclib kleiner dan een behandeling zonder palbociclib. Palbociclib is echter relatief breed toepasbaar. Het gebruiksgemak, door toevoeging aan de behandeling, wordt in slechts kleine mate beperkt door toepassing van palbociclib.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Stand van de wetenschap en praktijk

Behandeling zonder voorgaande hormoontherapie

Palbociclib, in combinatie met een aromataseremmer bij patiënten met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die nog niet eerder met hormonale therapie zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Behandeling na eerdere hormoontherapie

Palbociclib, in combinatie met fulvestrant als behandeling van patiënten met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die eerder met hormonale therapie (tamoxifen bij peri- of premenopauzale vrouwen en een niet-steroïdale aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen) zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- Uitkomsten Farmacotherapie
- **Uitkomsten Budget Impact Analyse**
- Uitkomsten Kosten Effectiviteits Analyse (KEA)

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- Budgetimpact = $P(\text{rice}) * Q(\text{uantity})$
- Modelmatig aanpak met uitgangspunten en aannames
 - P
 - Q

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

Behandeling in de 1^e lijn

Voor de 1^e lijn gaat de aanvrager uit van de gemiddelde behandelduur in de PALOMA-2 studie⁷: 603 dagen. De behandelkosten per patiënt zijn daarmee in het eerste jaar: 365 dagen x €128,57 = €46.928,57 en in het tweede jaar 238 dagen x €128,57 = €30.600. In totaal kost de behandeling in de eerste lijn: €77.528,57 per patiënt.

Behandeling in de 2^e lijn

Voor de 2^e lijn gaat de aanvrager uit van de gemiddelde behandelduur in de PALOMA-3 studie⁸: 232 dagen. De behandelkosten per patiënt zijn daarmee in het eerste (en enige) jaar: 232 dagen x €128,57 = €29.828,57.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van borstkanker blijft de komende jaren stabiel
- Ongeveer 15 à 20% van de patiënten die in aanmerking komt voor palbociclib zal in de eerste lijn kiezen voor chemotherapie. In de tweede lijn is dit 25%.
- Ongeveer 10% van de patiënten die in aanmerking komt voor palbociclib kan of wil niet met palbociclib behandeld worden
- De gemiddelde behandelduur in de klinische studies is even lang als de gemiddelde behandelduur in de Nederlandse praktijksituatie.
- Oplopende marktpenetratie van 30 / 60 / 100% in respectievelijk het 1^e, 2^e en 3^e jaar na marktintroductie.
- Er is geen risico op off-label gebruik.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Tabel 3: Raming van de totale kosten van toevoeging van palbociclib aan het behandelarsenaal voor hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Er zijn 3 groepen patiënten te onderscheiden: patiënten in de 1^e lijn die in het 1^e jaar behandeld worden, patiënten in de 1^e lijn die in het 2^e jaar behandeld worden en patiënten in de 2^e lijn die in het 1^e en enige jaar behandeld worden. De marktpenetratie is alleen van toepassing op de patiënten die in het betreffende jaar starten met de behandeling.

jaar	marktpenetratie	1e lijn: jaar 1			1e lijn: jaar 2			2e lijn: jaar 1			Totale kosten voor alle patiëntgroepen
		aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	
2017	30%	511	€ 46.929	€ 23.986.311	NA	NA	NA	68	€ 29.829	€ 2.029.536	€ 26.015.847
2018	60%	1022	€ 46.929	€ 47.972.622	511	€ 30.600	€ 15.640.389	136	€ 29.829	€ 4.059.072	€ 67.672.083
2019	100%	1704	€ 46.929	€ 79.954.370	1022	€ 30.600	€ 31.280.778	227	€ 29.829	€ 6.765.120	€ 118.000.268

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- Uitkomsten Farmacotherapie
- Uitkomsten Budget Impact Analyse
- **Uitkomsten Kosten Effectiviteits Analyse (KEA)**

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

BESCHIEDENHEID
SIERT DE MENS

- Zeer bescheiden doelstelling i.h.k.v. deze cursus
- WAR-expertise
 - Farmaco-economen
 - Wiskundigen
 - Gezondheidswetenschappers
- Doel kort aanstippen van uitgangspunten

EN LOESJE
DE MUREN

POSTBUS 1045

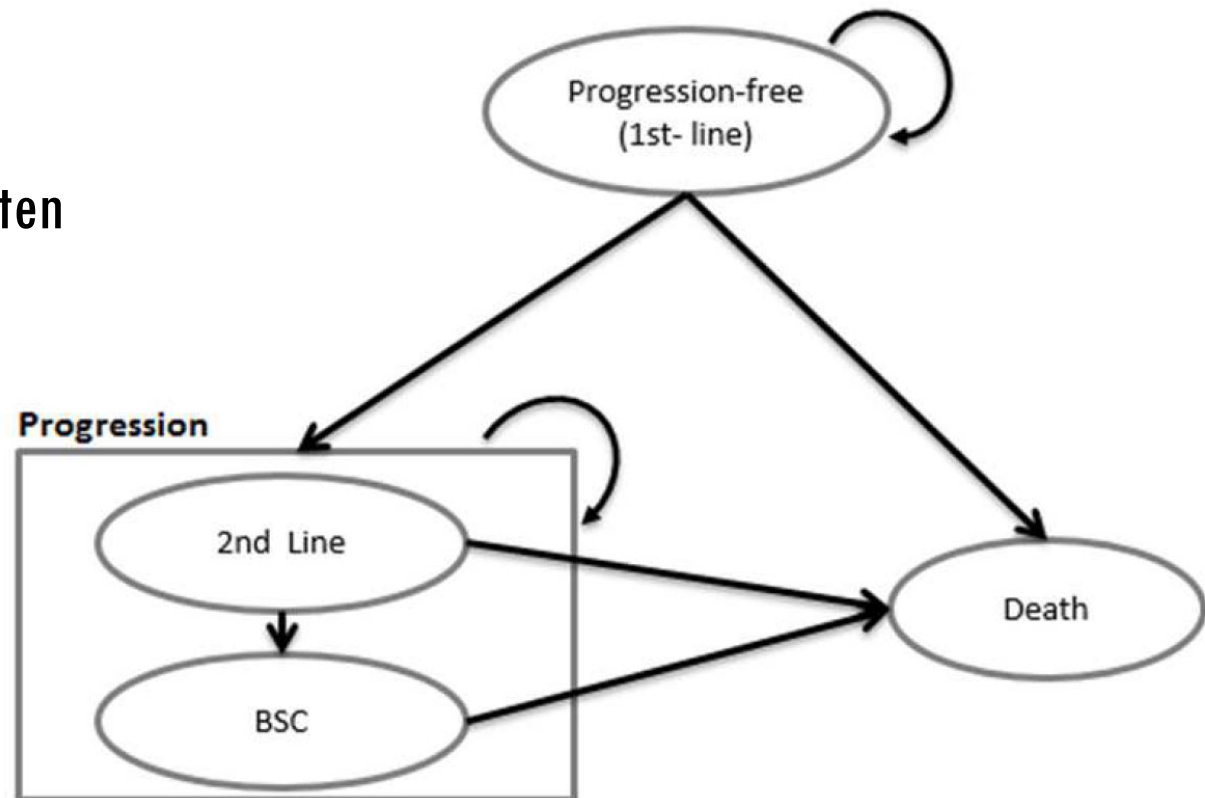
6801 BA ARNHEM

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- Doel KEA
 - Inschatting geven van de kosten per eenheid gezondheidswinst
 - Kosten: EURO's
 - Maatschappelijk perspectief
 - Directe medische kosten (bijv. kosten geneesmiddel)
 - Directe niet-medische kosten (bijv. reis- en parkeerkosten)
 - Indirecte medische kosten (bijv. toekomstige medische kosten voor ziekten anders dan borstkanker)
 - Indirecte niet-medische kosten (bijv. productiviteitsverlies)
 - Gezondheidswinst: QALY's of LYG
 - QALY: voor kwaliteit gecorrigeerde gewonnen levensjaren
 - LYG: life years gained

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

- Inschatting toekomstig beloop van populatie met/zonder de nieuwe behandeling
- Modelmatige aanpak
 - Markov model
 - 1000 fictieve patiënten



CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

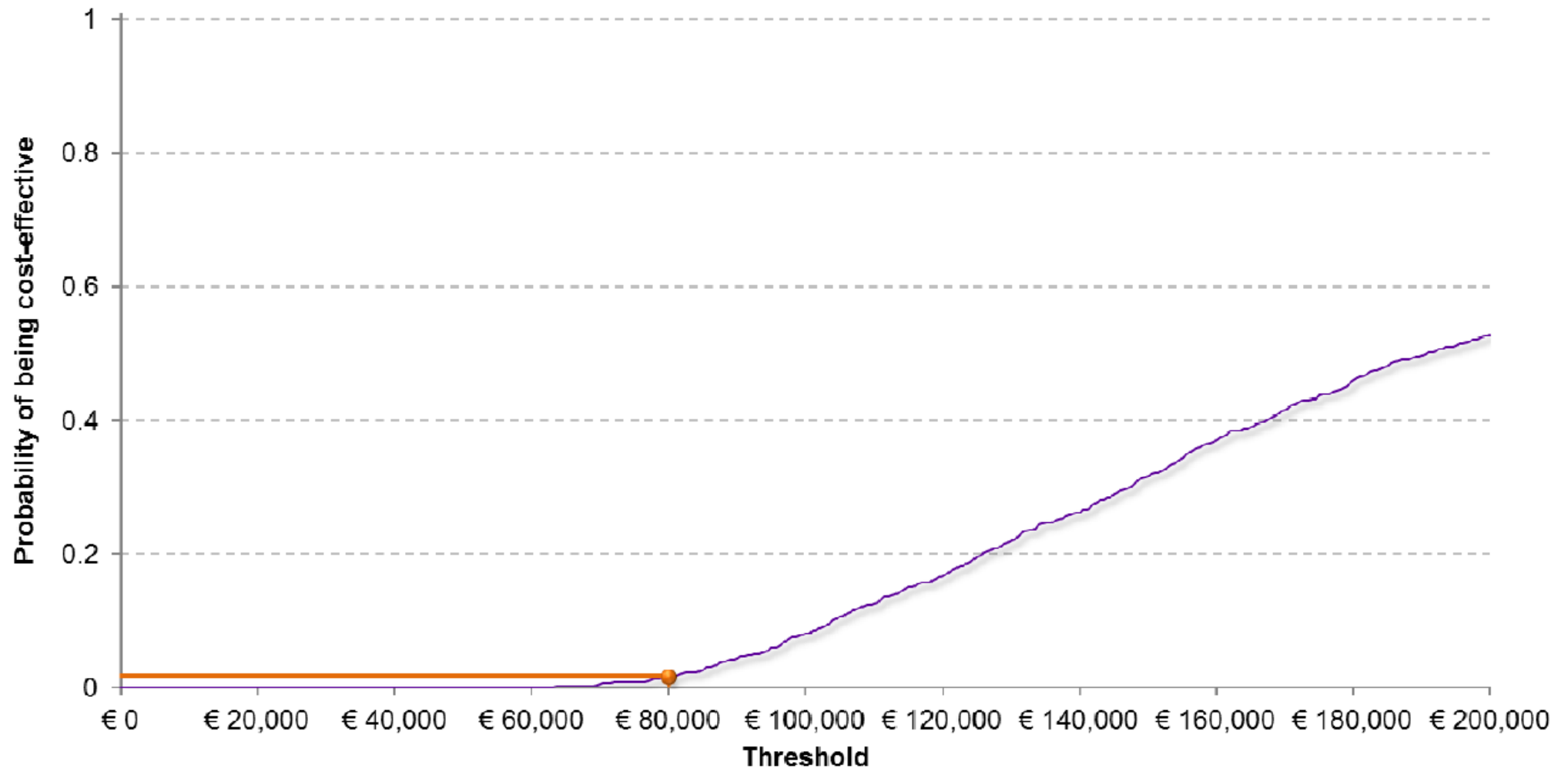
Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van palbociclib bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. De aanvrager komt uit op een ICER van €160.166 per QALY voor het 1^e lijnsmodel en een ICER van €173.186 per QALY in het 2^e lijnsmodel.



CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

Ziektelast	Referentiewaarde voor de maximale meerkosten (€) per QALY
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Vanaf 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Vanaf 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)



Figuur 11: palbociclib plus fulvestrant model: Cost effectiveness acceptability curve” (CEAC) van de vergelijking tussen palbociclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE[®])

- Farmacotherapie
 - Meerwaarde op PFS, geen data op OS
 - Meer ongunstige effecten
 - Vergelijkbare toepasbaarheid
- BIA
 - 118 miljoen EURO meerkosten
- KEA
 - < 4% kans op een kosteneffectieve behandeling



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2017014191

Datum 11 april 2017
Betreft Pakketadvies palbociclib (Ibrance®)

Zorginstituut Nederland

Bedrijfsdiensten
Automatisering

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2017014191

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van palbociclib (Ibrance®) bij de indicatie gemetastaseerd borstkanker afgerond. Palbociclib is door de minister voor de genoemde indicatie in de zogenaamde "sluis" geplaatst.

Het Zorginstituut heeft palbociclib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹ effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria. Daarnaast adviseert het Zorginstituut over een voorstel voor gepast gebruik vanuit de behandelaren en de patiëntenverenigingen.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Gezien het bovenstaande adviseer ik u om palbociclib niet op te nemen in het verzekerde pakket, tenzij u door prijsonderhandeling de kosteneffectiviteit van het middel kunt verbeteren en de impact op het zorgbudget kunt reduceren.

CASUS: PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Tot slot zorgt de afwezigheid van (zorgvuldig verzamelde) data omtrent algehele overleving in beide modellen voor grote onzekerheid rondom de uitkomsten. Er kan geconcludeerd worden dat palbociclib bij een referentiewaarde van €80.000/QALY een zeer lage kans ($\leq 4\%$) heeft om kosteneffectief te zijn.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

This article was published on October 20, 2018, at NEJM.org.

Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer

N.C. Turner, D.J. Slamon, J. Ro, I. Bondarenko, S.-A. Im, N. Masuda, M. Colleoni, A. DeMichele, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, N. Harbeck, S. Loibl, F. André, K. Puyana Theall, X. Huang, C. Giorgetti, C. Huang Bartlett, and M. Cristofanilli

CONCLUSIONS

The differences in overall survival in the entire trial group were not significant. (Funded by Pfizer; PALOMA-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01942135.)

BESCHOUWING & DISCUSSIE

- KEA-drempel
 - Leidt tot perverse prikkel
 - Basis is nl. 'willingness to pay'
 - I.p.v. de daadwerkelijke productiekosten KEA-drempel als kostenplafond

geneesmiddelenbulletin

GeBu 2016; 49:135-142.

... Ook productiekosten zijn geen belangrijke factor in de uiteindelijke prijs van een geneesmiddel. Onderzoekers hebben uitgerekend dat de productiekosten van bijvoorbeeld sofosbuvir ongeveer \$ 100 (tussen \$ 68 en 136) per patiënt bedragen, een marginaal bedrag ten opzichte van de verkoopprijs in de VS (\$ 84.000 per pat.). ...

BESCHOUWING & DISCUSSIE



- Stapelmethode/salamimethode
 - Opdelen indicatiegebied in stukjes
 - Elk goed voor een indicatie als weesgeneesmiddel
 - Recht op een hogere vergoeding i.v.m. registratie voor zeldzame aandoening
 - Stapelen van weesindicaties leidt tot een grote omzet
 - Focus op ‘personalised medicine’ werkt dit in de hand.

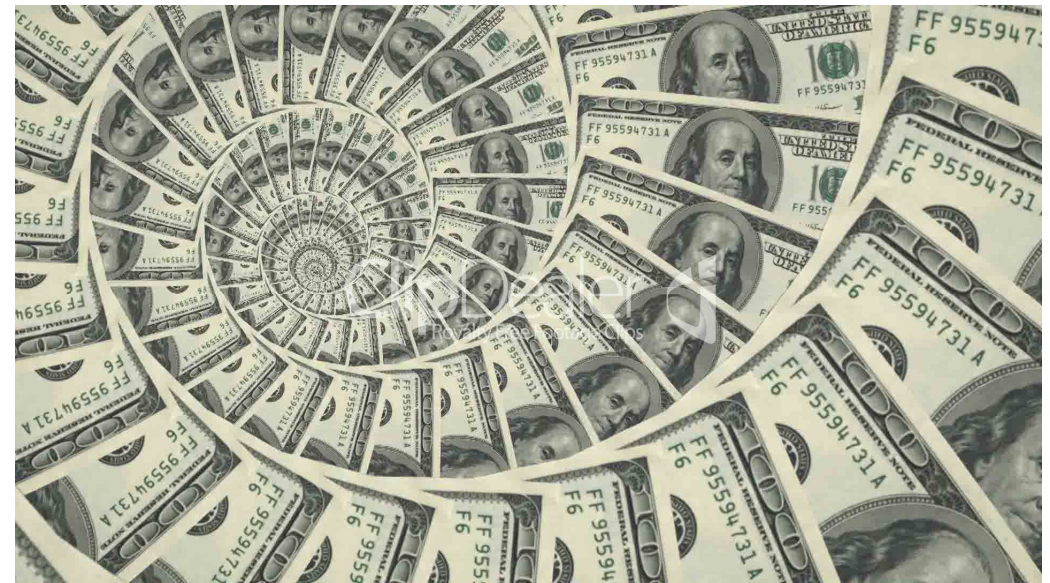
BESCHOUWING & DISCUSSIE

- Oplossingsrichtingen
 - Druk op prijsstelling
 - Druk op doelmatig gebruik



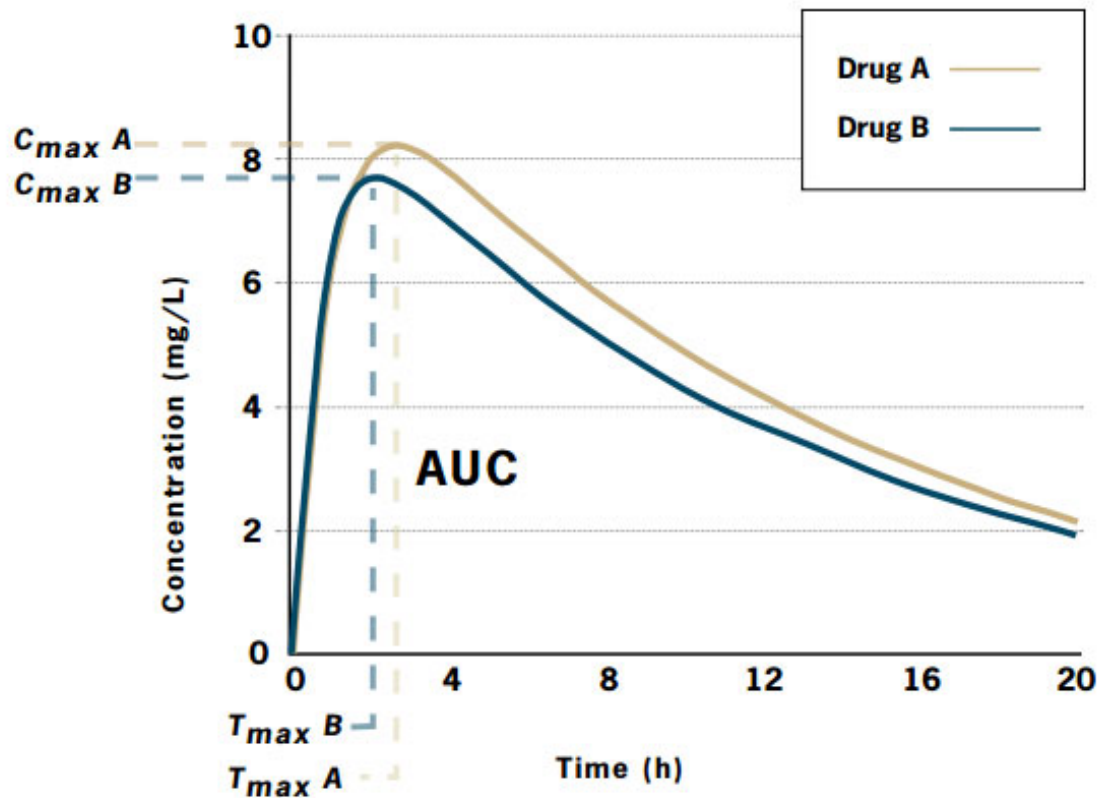
BESCHOUWING & DISCUSSIE

- Oplossingsrichtingen
 - Druk op prijsstelling
 - Druk op doelmatig gebruik



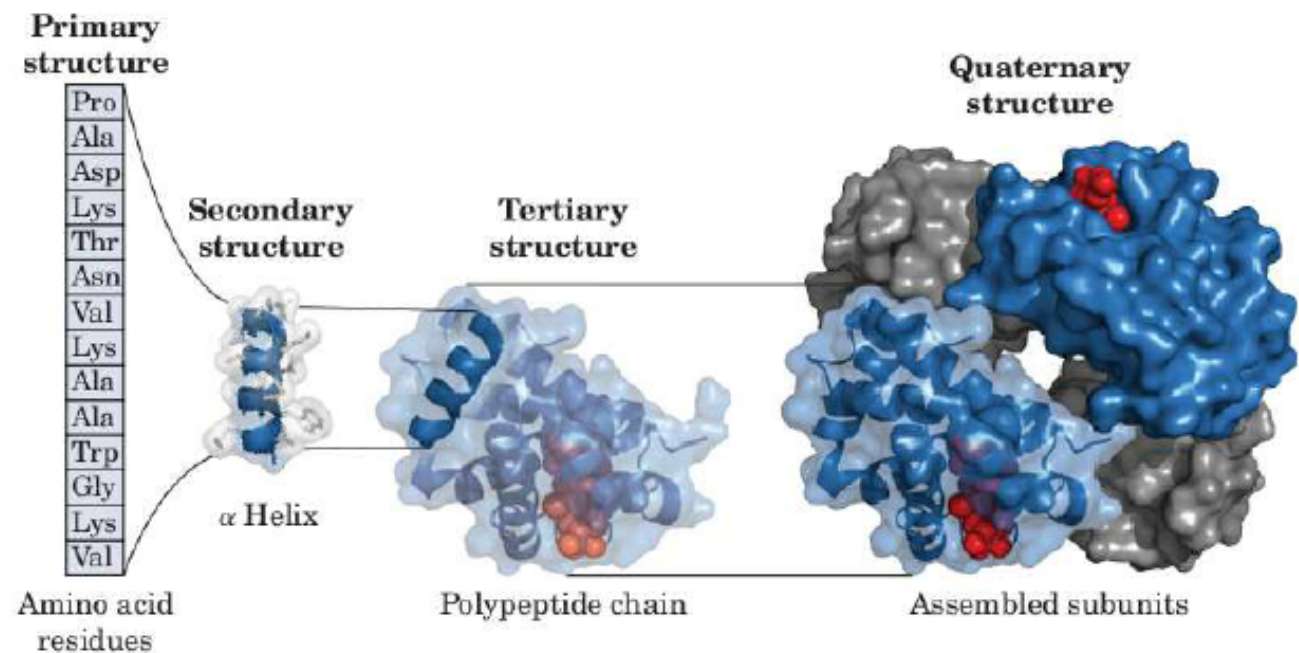
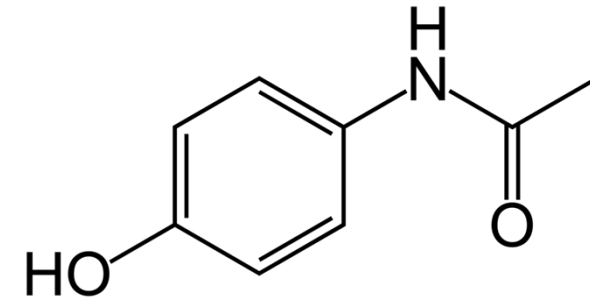
BESCHOUWING & DISCUSSIE

- Preferentie voor generieken
 - Cave issue vergelijkbare biologische beschikbaarheid: 80-125%
 - AUC
 - T_{max}



BESCHOUWING & DISCUSSIE

- Biosimilar discussie
 - Generiek biotech product
- Waarom anders dan generiek?
 - Niet exact hetzelfde
 - Verschillen in glycosylering



BESCHOUWING & DISCUSSIE

- >30 biosimilars beschikbaar
 - Variaties op lichaameigen stoffen
 - Bijv. EPO, insuline
 - Eiwitten met farmacologische werking
 - Bijv. TNF-alfa-remmers
 - Oncologische middelen
 - Bijv. rituximab, trastuzumab



BESCHOUWING & DISCUSSIE

- Registratie van biosimilars
 - Strenger dan generiek
 - Fysisch-chemisch onderzoek
 - Preklinisch farmacologisch onderzoek
 - Een of meerdere dubbelblinde registratieonderzoeken
- Effect biosimilars op prijsstelling
 - 50% tot 70% prijsdaling

INITIATIEVEN TOT VERBETERING: LANDELIJK INKOOOP

- Pilot
 - NVZ
 - NFU
 - ZN
- Tyrosinekinase remmers bij CML
 - 2^e lijns behandeling
- Drie middelen beschikbaar
 - Dasatinib (Sprycel[®]): 48%
 - Nilotinib (Tasigna[®]): 48%
 - Bosutinib (Bosulif[®]): 4%
- Verplichting: >75% prescripties voor voorkeursmiddel

nrc.nl

Digitale editie Webwinke

Binnenland Buitenland Economie Cultuur Sport Opinie Wetenschap Tech & Media Meer ▾

Ziekenhuizen en verzekeraars kopen samen dure medicijnen in

Volgend jaar begint een pilot met medicijnen tegen leukemie. Die medicijnen werden in tien jaar tijd drie keer zo duur.

Charlotte Bouwman 1 september 2017



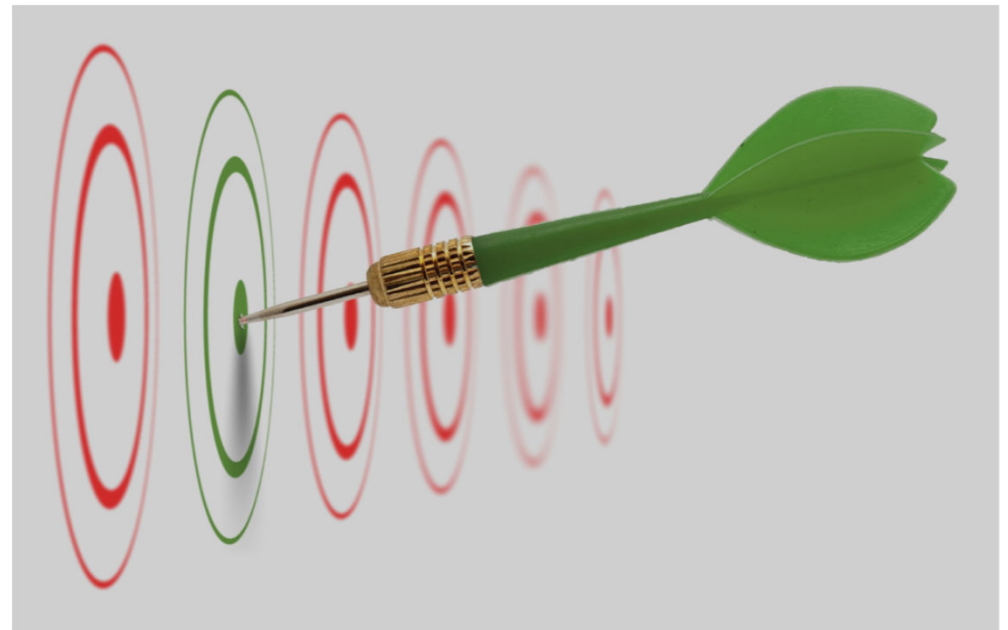
Productiefaciliteit van farmaceut Novartis in Sienna.
Foto Bram de Hollander/ANP

INTERNATIONALE PREFERENTIE

- Ervaring: Scandinavië met TNF-alfaremmers
- Vraag: zou Frankrijk kiezen voor een preferent middel uit Duitsland als het zelf ook een innovator drug produceert of vice versa?
- Kortom: wordt een complex proces

BESCHOUWING & DISCUSSIE

- Oplossingsrichtingen
 - Druk op prijsstelling
 - Druk op doelmatig gebruik



START-TAPERING-STOP STUDIES

- TNF-alfa remmers bij RA

thebmj | *BMJ* 2015;350:h1389 | doi: 10.1136/bmj.h1389

RESEARCH



OPEN ACCESS



Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial

Noortje van Herwaarden,¹ Aatke van der Maas,¹ Michiel J M Minten,¹ Frank H J van den Hoogen,^{1, 2} Wietske Kievit,³ Ronald F van Vollenhoven,⁴ Johannes W J Bijlsma,⁵ Bart J F van den Bemt,^{6, 7} Alfons A den Broeder¹

START-TAPERING-STOP STUDIES

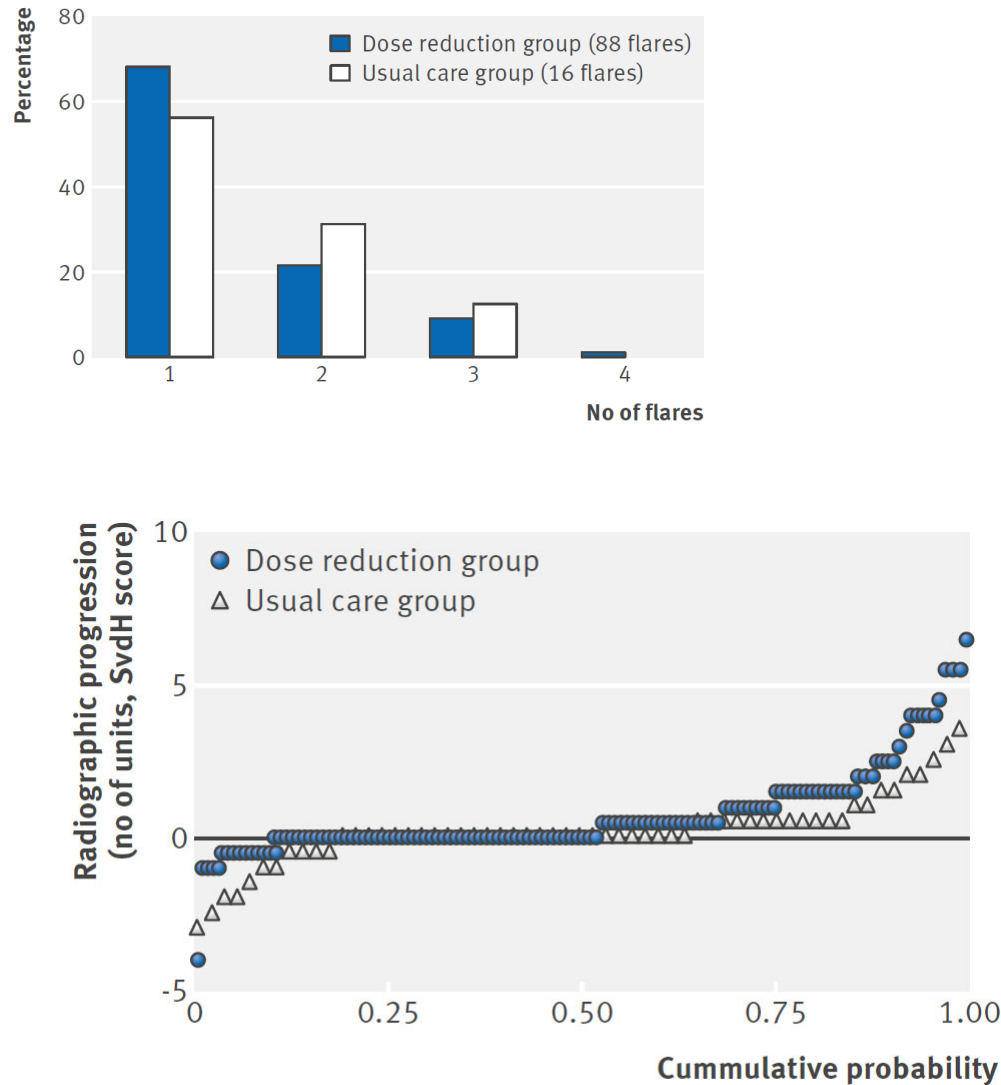


Fig 6 | Probability plot for radiological progression in dose reduction and usual care groups

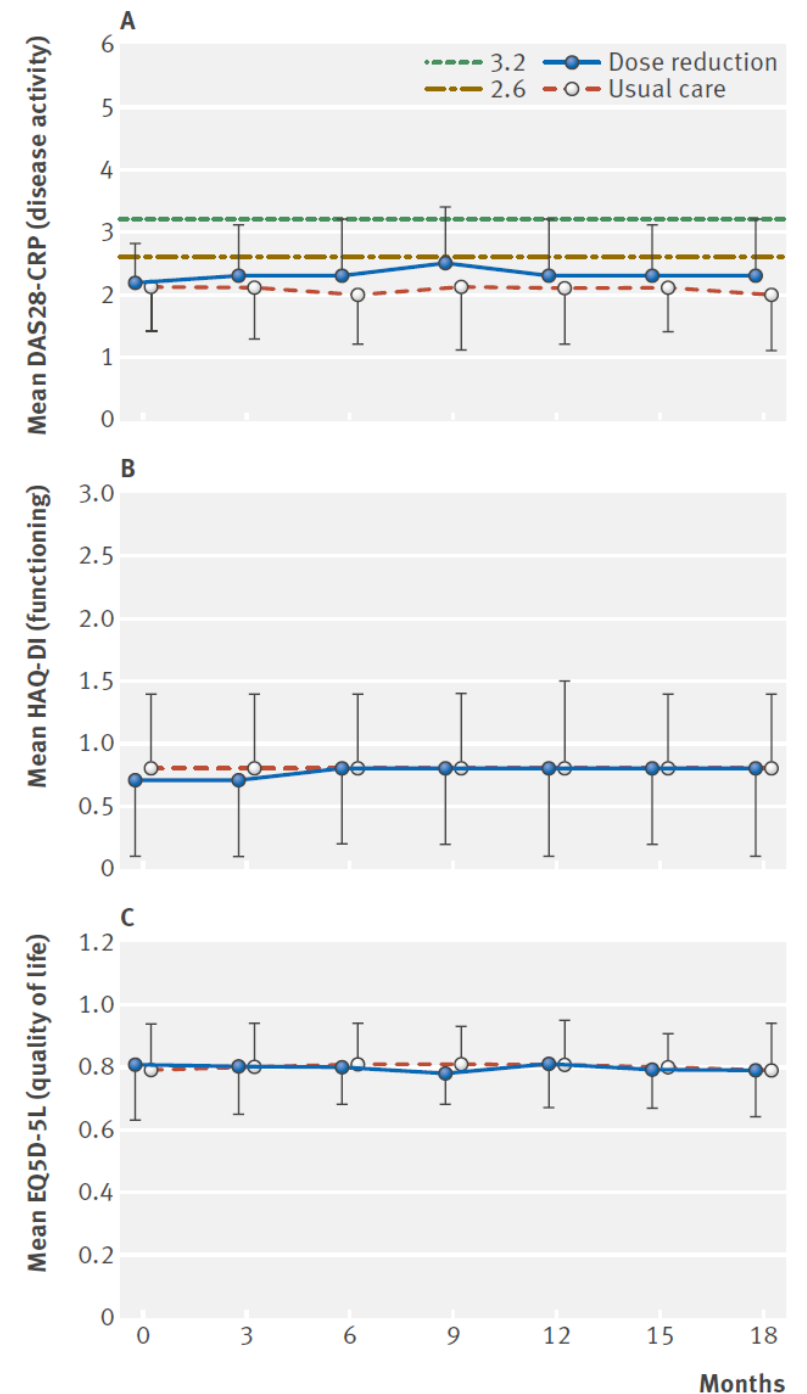


Fig 4 | Mean scores for (A) disease activity, (B) functioning, and (C) quality of life during planned study visits for the dose reduction and usual care groups

START-TAPERING-STOP STUDIES

- Eculizumab
- aHUS
- Doseerregime
 - Levenslang; elke 2 weken
 - 150-500 kEURO/jr/pat
- Radboud
 - Afbouw en stop
 - 70 kEURO/pat/jr

nrc.nl

Digitale editie Webwinkel

Binnenland

Buitenland

Economie

Cultuur

Sport

Opinie

Wetenschap

Tech & Media

Meer ▾

‘Dosering van duur medicijn kan lager dan fabrikant zegt’

Uniek experiment Radboudumc

Het geneesmiddel eculizumab voor nierziekte aHUS werkt op den duur vaak ook in een lage dosis. Radboudumc boekt er goede resultaten mee.

✎ Karel Berkhout © 24 juni 2017



Het UMC Sint Radboud in Nijmegen.
Foto Vincent Jannink/ANP

CONCLUSIE

- Na registratie meerdere stappen tot beschikbaarheid en vergoeding
- Traag traject
- EBM-shortage
- Perverse prikkels aanwezig
- Initiatieven om de koers te verleggen vereist/gestart

BEDANKT VOOR DE AANDACHT
ER ZIJN VAST VRAGEN



university of
groningen

