

28/6/24



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Directoraat Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Aan

Minister voor MZ

Deadline: 28-06-2024

Ontworpen door

nota

(ter beslissing)

Reactie op advies Zorginstituut VT neo-adjuvante toediening pembrolizumab bij patiënten met hoog-risico triple-negatieve borstkanker (TNBC)

Datum Document

25-6-2024

Kenmerk

3861639-1067963-GMT

Bijlage(n)

1. Aanleiding

- **Pembrolizumab**: het Zorginstituut heeft op 23 mei jl. advies uitgebracht over pembrolizumab (Keytruda) als perioperatieve behandeling voor patiënten met vroegstadium, hoog-risico triple-negatieve borstkanker (TNBC¹) (zie bijlage). De perioperatieve behandeling bestaat uit een neo-adjuvante behandeling (=voorafgaande aan de operatie) plus een adjuvante behandeling (=na de operatie).
 - **Perioperatief**: het Zorginstituut concludeert dat pembrolizumab niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor deze perioperatieve behandeling.
 - **Neo-adjuvant**: het Zorginstituut heeft ook de inzet van pembrolizumab in alleen de neo-adjuvante setting (dus voorafgaand aan operatie) bekeken en geconcludeerd dat ook hierbij de toegevoegde waarde van pembrolizumab nog onvoldoende is aangetoond. Tegelijkertijd stelt het Zorginstituut, net als de borstkankerspecialisten, dat zij de toepassing alleen in de neo-adjuvante setting wel als veelbelovend ziet.
- **Voorwaardelijke toelating**: het Zorginstituut adviseert om die reden om pembrolizumab in de neo-adjuvante setting nader te onderzoeken binnen de voorwaardelijke toelating (VT)² en zo beschikbaar te stellen.
- **Merk op**: op dit moment voldoet pembrolizumab niet aan de criteria voor VT. Het is immers geen weesgeneesmiddel, *conditional of exceptional* (een harde voorwaarde voor VT). Daar is het Zorginstituut (uitvoerder van VT) zich ook van bewust, maar het Zorginstituut adviseert u desondanks dit mogelijk te

¹ TNBC = triple-negative breast cancer.

² Zie bijlage op pagina 5 voor meer informatie over VT en de geplande VT evaluatie



- maken, vooruitlopend op de geplande evaluatie van de VT die dit jaar start.
- Gesprek met Zorginstituut: Eerder, op 15 maart jl. heeft het Zorginstituut via een brief aangegeven graag met u in gesprek te gaan over hun advies de VT te verruimen voor dit middel met deze indicatie. Voordat u hierop formeel heeft kunnen reageren heeft het Zorginstituut het hierboven genoemde definitieve advies uitgebracht.

Directoraat Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Kenmerk
3861639-1067963-GMT

2. Geadviseerd besluit

Wij adviseren u om het advies van het Zorginstituut op dit moment niet op te volgen en hierover de Kamer te informeren met bijgevoegde Kamerbrief.

- Pembrolizumab voldoet op dit moment niet aan de criteria voor VT, en dat zou betekenen dat een afweging gemaakt moet worden over de verruiming van het beleid, en naar verwachting ook het budget, om dit wel mogelijk te maken.
- Er is contact geweest met de firma van pembrolizumab en zij gaven aan in september nieuwe data te verwachten waarmee naar hun verwachting pembrolizumab in de perioperatieve setting mogelijk wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (en daarmee tot het basispakket kan worden toegelaten).
- Uit het gesprek met de firma maken we op dat het nu voorgestelde VT-traject voor de neo-adjuvante setting zou interfereren met de publicatie van de nieuwe data. Daaruit concluderen we dat dit traject op korte termijn niet haalbaar is.
- Mochten de nieuwe data onvoldoende zijn voor een positief pakketbesluit, dan zal uw ambtsopvolger worden geadviseerd over de op dat moment relevante opties.
- GMT is in gesprek met de firma over het om niet beschikbaar stellen van het middel in de neo-adjuvante setting, in afwachting van een positief advies over de perioperatieve behandeling (de neo-adjuvante behandeling is de eerste stap van de perioperatieve behandeling).

Deadline: de deadline op deze nota is gebaseerd op afronding van deze nota voorafgaand aan het zomerreces.

3. Kernpunten

Pembrolizumab – Triple-Negative Breast Cancer (TNBC)

- Pembrolizumab is een immunotherapie (het stimuleert het afweersysteem om kankercellen aan te vallen). Het is, met een breed financieel arrangement, al opgenomen in het basispakket voor diverse vormen van kanker.
- Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft in 2022 een positief oordeel uitgebracht over pembrolizumab bij patiënten met triple-negatieve borstkanker (TNBC) in de perioperatieve setting (dus zowel voor als na operatie).
- Het aantal nieuw gediagnosticeerde (invasieve) borstkankerpatiënten in Nederland bedraagt 15.000. Van deze diagnoses is ongeveer 15-20% triple-negatief.

Additionele overwegingen om nu niet over te gaan tot een verruiming van de VT
Op basis van het gesprek met de firma verwachten wij dat de firma, in afwachting van de nieuwe data, een VT-traject niet haalbaar acht. Daarnaast gelden de volgende overwegingen t.a.v. het verruimen van de VT:



- **Afbakening en precedentwerking:** een verruiming van de VT-criteria vereist grondige discussie over de afbakening en het voorkomen van ongewenste precedentwerking naar andere geneesmiddelen.
- **VT-evaluatie:** de geplande VT-evaluatie kan de benodigde onderbouwing leveren voor het al dan niet aanpassen van de afbakeningscriteria van de VT en het is daarom wenselijk deze evaluatie af te wachten. Daarmee wordt breder gekeken dan alleen deze casus. De VT evaluatie start dit jaar.
- **Andere voorwaarde ook aangepast:** wanneer de firma niet mee zou werken aan een VT moet ook de voorwaarde worden aangepast dat het dossier moet worden ingediend door de registratiehouder. Nu zijn de beroepsverenigingen, patiëntverenigingen en een (onafhankelijk) onderzoeksinstituut mede-indieners.
- **Premiegeld in onderzoek dat firma zelf kan doen:** bij de voorgestelde verruiming van de VT betalen we uit premiegeld voor onderzoek dat de firma ook zelf had kunnen uitvoeren. (NB: in dit geval heeft de firma in de afgelopen jaren een bruto omzet van rond de 250 miljoen euro per jaar in Nederland voor pembrolizumab, dit is dus zonder de vertrouwelijke korting).
- **Tijdslijnen:** als de nieuwe data van de firma inderdaad leiden tot een positief oordeel over pakketopname voor de perioperatieve behandeling, is het verruimen van het VT-beleid en het opzetten van een VT-traject overbodig. Immers, de verruiming en het opzetten van een VT-traject kosten tijd en naar verwachting meer tijd dan het afwachten van de nieuwe data van de firma. Het Zorginstituut heeft ons laten weten dat de beroepsgroep een onderzoeksprotocol klaar heeft liggen. De opzet van dat onderzoeksprotocol is echter niet in lijn met het door het Zorginstituut geadviseerde onderzoek en er zal dus nadere discussie nodig zijn om tot een onderzoeksprotocol te komen dat aan de VT vereisten voldoet.
- **Budget onvoldoende:** zelfs als het beleid verruimd zou worden, is naar verwachting het beschikbare VT-budget niet toereikend voor het dekken van de kosten die gepaard zullen gaan met de vergoeding van pembrolizumab in een VT-traject. Het gaat naar verwachting in elk geval om enkele tientallen miljoenen euro's.
- **Onderhandelingen:** een sterk verlaagde prijs is een voorwaarde tot het starten van een VT-traject, omdat het gaat om zorg waarvan nog niet vaststaat dat deze voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Wanneer de firma niet meewerkt aan een VT traject zal het naar verwachting ook niet mogelijk zijn om een onderhandeling met de firma te voeren over de prijs. Dat zou, als we dit toch mogelijk willen maken, ertoe kunnen leiden dat we een zeer hoge prijs betalen voor dit geneesmiddel binnen VT en daarmee niet voldoen aan het criterium 'sterk verlaagde prijs'.
- **Onderzoek gepast gebruik kan ook na pakketopname:** artsen kunnen, zodra het middel voor de perioperatieve behandeling van TNBC is opgenomen in het basispakket, gepast gebruik studies uitvoeren naar aangepaste inzet (zoals bijvoorbeeld geadviseerd door het Zorginstituut).

4. Toelichting

a. Draagvlak politiek

Bij het Rondetafelgesprek 'Ontwikkeling en beschikbaarheid van geneesmiddelen' op 23 mei jl., de hoorzitting 'Dure geneesmiddelen' op 27 mei jl. en het commissiedebat 'Hulp- en geneesmiddelenbeleid' op 30 mei jl. werden vragen gesteld over mogelijke voorwaardelijke toelating van dure geneesmiddelen in het



algemeen (niet specifiek over deze casus). Het accent lag daarbij op het versnellen van beschikbaarheid. Tegelijkertijd wees de Kamer ook op de onhoudbaarheid van de hoge prijzen van veel geneesmiddelen.

Directoraat Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Kenmerk
3861639-1067963-GMT

De afgelopen periode is een aantal borstkanker geneesmiddelen niet (meteen) toegelaten tot het basispakket (Trodelvy® (sacituzumab govitecan), Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) en, voor een subgroep van patiënten, Lynparza (olaparib)).

GroenLinks-PvdA heeft een mondelinge vraag ingediend over hetzelfde middel maar in een andere casus, waarbij artsen patiënten lagere doseringen van het middel geven met dezelfde effectiviteit en minder bijwerkingen. Artsen vinden dit verantwoord op basis van wetenschappelijk onderzoek, de firma staat hier kritisch tegenover.

b. Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie

De laatste tijd verschijnen verschillende berichten over de toegang tot borstkankermedicatie, die in Nederland achter zou blijven ten opzicht van andere Europese landen³. Patiënten die de diagnose borstkanker krijgen, vragen zich af waarom de middelen die in bijvoorbeeld Duitsland en België wél worden voorgeschreven, in Nederland niet zijn opgenomen in het verzekerde basispakket en dus ook niet worden voorgeschreven⁴.

Ook hebben Borstkankervereniging Nederland en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties u op 6 juni jl. een brief gestuurd waarin zij u vragen een VT-traject voor pembrolizumab voor deze patiënten snel mogelijk te maken.

c. Financiële en personele gevolgen

Voorgestelde optie (afwachten van nieuwe data): geen financiële gevolgen.

d. Juridische aspecten haalbaarheid

- Voorgestelde optie (afwachten van nieuwe data): juridische aspecten n.v.t.
- VT verruimen: dit vraagt om grondige afstemming met het Zorginstituut, WJZ en Z. Het beleid kan daarna aangepast worden middels een Kamerbrief (daarin ligt het huidige beleid ook vast).

e. Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)

De nota is afgestemd binnen de directie GMT en met directie Z.

f. Gevolgen administratieve last en

Voorgestelde optie (afwachten van nieuwe data): n.v.t.

g. Toezeggingen

N.v.t.

h. Fraudetoets

N.v.t.

³ [Borstkankervereniging: wanhoop bij patiënten om slechte toegang tot medicatie \(nos.nl\)](#)

⁴ [Nederlandse borstkankerpatiënten hebben slechtere toegang tot medicatie | Borstkankervereniging Nederland](#)



5. Informatie die niet openbaar gemaakt kan worden

Tot personen herleidbare gegevens zijn onleesbaar gemaakt vanwege de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.

Directoraat Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Kenmerk
3861639-1067963-GMT

Bijlage Voorwaardelijke toelating

Voorwaardelijke Toelating

- Algemeen: VT is bedoeld voor geneesmiddelen waarvoor de pakketwaardigheid (=effectiviteit) lastig te bewijzen is of het lang duurt om de effectiviteit te bewijzen. Bijvoorbeeld omdat deze ontwikkeld zijn voor ziekten met zeer kleine patiëntaantallen, een heterogene patiëntpopulatie en/of een aandoening met een langzaam progressief dan wel heteroog ziektebeloop. Via VT worden meer data over de effectiviteit verzameld om uiteindelijk een uitspraak te kunnen doen over opname in het basispakket en hebben alle patiënten ondertussen toegang tot het geneesmiddel voor de betreffende indicatie. Daarbij geldt ten algemene dat we niet bereid zijn evenveel te betalen voor een geneesmiddel dat niet bewezen effectief is als voor een geneesmiddel dat wel bewezen effectief is. Voor een VT geldt daarom als voorwaarde een sterk verlaagde prijs.
- Afbakening VT: het bestaande VT-beleid biedt op dit moment geen mogelijkheid voor de neo-adjuvante toediening van pembrolizumab omdat VT uitsluitend openstaat voor weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*⁵. Dat is pembrolizumab niet.
- Advies ZIN: het Zorginstituut adviseert u desondanks om (vooruitlopend op de komende evaluatie van de VT) dit middel voor deze indicatie toch voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket.
- VT-evaluatie: elke vijf jaar dient VWS het beleid voor VT te evalueren op o.a. de doeltreffendheid. Deze VT-evaluatie vindt voor het eerst plaats, en wordt dit jaar gestart. Deze evaluatie zal zich o.a. richten op de vraag of de huidige afbakening moet worden aangepast of dat andere bestaande (of in ontwikkeling zijnde) routes tot het verzekerde pakket mogelijk meer gepast zijn voor het in onderzoeksverband beschikbaar stellen voor veelbelovende geneesmiddelen die nu niet aan de VT-criteria voldoen. De uitkomst wordt naar verwachting begin volgend jaar verwacht.
- VVTB: ook binnen het traject Verbeteren en verbreden van de toets op het basispakket (VVTB) wordt verkend of en hoe een onderzoeksverplichting voor behandelingen in verschillende situaties mogelijk gemaakt kan worden.
- Verwachtingen voor de toekomst: het Zorginstituut wijst erop dat vergelijkbare situaties als deze in de (nabije) toekomst veel vaker zullen voorkomen en dat het Zorginstituut op dit moment beleidsinstrumenten mist om in een onderzoekssetting veelbelovende behandelingen beschikbaar te maken.

⁵ Middelen die onder voorwaarden of uitzonderlijke omstandigheden door het EMA tot de markt zijn toegelaten