



Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

**Zorginstituut
Nederland**

Ontwikkeling, Wetenschap &
Internationale Zaken

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

D. Duell
T +31 (0)6 22 75 99 63

Datum

7 juni 2024

Onze referentie

2024019446

Datum 7 juni 2024

Betreft Advies sluisplaatsing efanesoctocog alfa, alectinib, amivantamab en capivasertib.

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over sluisplaatsing van geneesmiddelen die voldoen aan de sluiscriteria.

Het Zorginstituut heeft een risicoanalyse uitgevoerd voor de mogelijke sluisplaatsing van vier geneesmiddelen. Onderstaand treft u de conclusie aan. In de bijlage vindt u een uitgebreide onderbouwing van deze conclusie.

1. Efanesoctocog alfa (Altuvoct)

Efanesoctocog alfa is een nieuw geneesmiddel voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) van alle leeftijden. Het geneesmiddel voldoet bij deze indicatie aan het sluis criterium van >€20.000.000 per jaar.

2. Alectinib (Alecensa)

Alectinib is een bestaand geneesmiddel. De indicatie van alectinib wordt uitgebreid als volgt: alectinib is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling na volledige tumorresectie voor volwassen patiënten met ALK-positieve niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met een hoog risico op recidief. Het geneesmiddel voldoet bij deze indicatie aan het sluis criterium van >€50.000 per patiënt en totaal >€10.000.000 per jaar.

3. Amivantamab (Rybrevant)

Amivantamab is een bestaand geneesmiddel. De indicatie van amivantamab wordt als volgt uitgebreid: in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR. Het geneesmiddel voldoet bij deze indicatie plus de indicatie uitbreidingen amivantamab in combinatie met chemotherapie (Q4 2024) en amivantamab in combinatie met lazertinib (Q1 2025) aan het sluis criterium van >€20.000.000 per jaar.

4. **Capivasertib**

Capivasertinb is een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptor positief en HER2 negatief mammacarcinoom met een mutatie in PIK3CA, AKT1 of PTEN, in combinatie met fulvestrant, na progressie op tenminste één op endocrien gebaseerd behandelingschema in de gemetastaseerde setting of terugkeer van ziekte tijdens of binnen 12 maanden na afronding van adjuvante therapie. Het geneesmiddel voldoet bij deze indicatie aan het sluis criterium van >€20.000.000 per jaar.

Het Zorginstituut adviseert de minister genoemde geneesmiddelen daarom op te nemen in de sluis.

Hoogachtend,



Dr. Sarah Kleijnen
Directeur
Directie Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken

Tabel 1 Risicoanalyse efanesoctocog alfa

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Efanesoctocog alfa (Altuvoct) Nieuw geneesmiddel	EMA
Fabrikant	SOBI	
Indicatie CHMP	Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). Altuvoct can be used for all age groups.	EMA
Indicatie in het Nederlands	Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie). Altuvoct kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.	
Datum positieve CHMP	25 april 2024	EMA
Datum handelsvergunning EC	Nog niet bekend	
Aangekondigd als sluiskandidaat	Ja	Sluiskandidatenbrief H2_2023
Patiëntvolume	1. Er zijn in Nederland 1.431 patiënten bekend met hemofilie A. 2. Hiervan ontvangen 650 patiënten een profylactische behandeling. We gaan voor de risicoanalyse uit van de chronisch behandelde groep van 650 patiënten.	HemoNed-Jaarrapportage 2022 (NL).pdf (1) HemoNed-Jaarrapportage 2022 (NL).pdf (2)
Behandelduur	Chronisch, wekelijks	Fabrikant
Dosering	50 IE/kg/week	Fabrikant
Behandelkosten	We rekenen met een patiënt van gemiddeld 75kg. Deze krijgt $50 \times 75 \times 52 = 195.000$ IE per jaar. De prijs per eenheid in Nederland is nog niet openbaar bekend. We rekenen derhalve met de US-prijs: \$5,11 per IE ofwel €4,74. De totale kosten bedragen dan $195.000 \times €4,74 = €924.300$ per patiënt per jaar. Het maximale macrokostenbeslag is $650 \times 924.300 = €600.795.000$.	Drugs.com
Sluis n.a.v €50.000/€10mln of €20mln criterium	Het maximale macrokostenbeslag is meer dan €20.000.000 per jaar. Daarmee voldoet efanesoctocog alfa bij deze indicatie aan de criteria voor de sluis.	
Aanvullende opmerkingen		

Tabel 2 Risicoanalyse alectinib

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Alectinib (Alecensa) Indicatieuitbreiding	EMA
Fabrikant	Roche	
Indicatie CHMP	Alecensa as monotherapy is indicated as adjuvant treatment following complete tumour resection for adult patients with ALK-positive NSCLC at high risk of recurrence	EMA
Indicatie in het Nederlands	Alecensa is als monotherapie geïndiceerd als adjuvante behandeling na volledige tumorresectie voor volwassen patiënten met ALK-positieve NSCLC met een hoog risico op recidief	fabrikant
Datum positieve CHMP	25 april 2024	EMA
Datum handelsvergunning EC	Nog niet bekend	
Aangekondigd als sluiskandidaat	Nee, de behandelduur was destijds niet bekend	
Patiëntvolume	Volgens de budget impact analyse van osimertinib in de adjuvante NSCLC-indicatie doen zich jaarlijks 1.193 stadium IB-IIIa geresecteerd NSCLC-patiënten voor (1). Hiervan heeft minimaal 3% en maximaal 7% een ALK-mutatie (2). Het jaarlijks patiëntvolume komt hiermee op minimaal 36 en maximaal 84. Het maximaal patiëntvolume betreft 84 patiënten per jaar.	1. Pakketadvies osimertinib, IKNL 2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9020874/
Behandelduur	23,9 maanden	Wu et al. 2024
Dosering	600mg twee keer per dag (8 capsules)	Wu et al. 2024
Behandelmkosten	De prijs van alectinib is €24,52 per capsule van 150mg. Een behandeling kost 8 x €24,52 X 365= €71.598,40 per patiënt per jaar. Vanwege het stapeleffect door de behandelduur van 23,9 maanden, zijn de kosten voor deze behandeling in jaar 3 maximaal €11.978.412. Het maximale macrokostenbeslag is €11.978.412.	Medicijnkosten.nl
Sluis n.a.v €50.000/€10mln of €20mln criterium	Het maximale macrokostenbeslag is >€50.000 per patiënt en >€10.000.000 totaal per jaar. Daarmee voldoet alectinib bij deze indicatie aan de criteria van de sluis	
Aanvullende opmerkingen		

Tabel 3 Risicoanalyse amivantamab

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Amivantamab (Rybrevant) Indicatieuitbreiding	EMA
Fabrikant	Janssen	
Indicatie CHMP	Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR Exon 20 insertion mutations.	EMA
Indicatie in het Nederlands	Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR.	Fabrikant
Datum positieve CHMP	25 april 2024	EMA
Datum handelsvergunning EC	Nog niet bekend	
Aangekondigd als sluis kandidaat	Ja	Sluis kandidatenbrief 2e helft 2024
Patiëntvolume	<p>1. In 2021 waren er 10.096 diagnoses NSCLC in Nederland 2. Dit betrof 1.727 patiënten in stadium I, 822 patiënten in stadium II, 2.231 patiënten in stadium III, 5.247 patiënten in stadium IV. 3. Uitgaande van stadium III/IV komt dat neer op zo'n 7.478 patiënten. 4. Hier komen nog patiënten bij uit eerdere stadia die verslechteren naar stadium III/IV. Binnen een jaar is de inschatting dat dit 20% van stadium I/II bedraagt (510 patiënten) 5. In totaal bedraagt deze groep ongeveer 7.988 patiënten 6. Het aantal patiënten dat geen plaveiselcelcarcinoom heeft betreft 77% (ongeveer 6.151) 7. Het aantal NSCLC-patiënten met EGFR betreft zo'n 5 tot 10% van deze patiënten, hiervan heeft zo'n 4 tot 10% exon20 inserties.</p> <p>Dit betekent een maximaal patiëntvolume van 62 patiënten. Met een patiëntvolume van 62 patiënten voldoet deze indicatie niet aan de criteria van de sluis.</p> <p>Echter, er worden twee indicatie uitbreidingen verwacht binnen 2 jaar: amivantamab in combinatie met chemotherapie (Q4 2024) en amivantamab in combinatie met lazertinib (Q1 2025). Hieronder is de indicatie met het grootste verwachte patiëntvolume uitgewerkt, namelijk de combinatie met lazertinib (amivantamab in combination with lazertinib is indicated for the treatment of adult patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation (Exon 19 deletions [Exon 19del] or Exon 21 L858R substitution) positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Patiënt volume indicatie met lazertinib: 1. In 2021 waren er 10.096 diagnoses NSCLC in Nederland. 2. Dit betrof 1.727 patiënten in stadium I, 822 patiënten in stadium II, 2.231 patiënten in stadium III, 5.247 patiënten in stadium IV. 3. Uitgaande van stadium III/IV komt dat neer op zo'n 7.478 patiënten. 4. Hier komen nog patiënten bij uit eerdere stadia die verslechteren naar stadium III/IV 5. Binnen een jaar is de inschatting dat dit 20% van stadium I/II</p>	<p>1. NKR 2021 2. NKR 2021 3. NKR 2021 4,5,6,7. Pakketadvies sluisgeneesmiddel osimertinib (Tagrisso®); Pakketadvies sluisgeneesmiddel atezolizumab (Tecentriq®)</p>

	<p>bedraagt (510 patiënten). 6. In totaal bedraagt deze groep 7.988 patiënten. Het aantal patiënten dat geen plaveiselcelcarcinoom heeft betreft 77% (ongeveer 6.151) 7. Het aantal NSCLC-patiënten met EGFR betreft zo'n 5 tot 10% van deze patiënten, hiervan heeft zo'n 85% een L858R of een ex(19)del mutatie (261 tot 522 patiënten).</p> <p>Voor deze twee indicaties samen gaan we uit van een maximaal patiëntvolume van (62 plus 522) 584.</p>	
Behandelduur	Voor de huidige indicatie amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed is de mediane behandelduur 9,7 maanden. De behandelduur voor de toekomstige indicatie is nog niet bekend. De PFS betreft 23,7 maanden.	Fabrikant
Dosering	<p>Voor de indicatie amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed geldt de volgende dosering (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten krijgen amivantamab in combinatie met pemetrexed en carboplatin in cycli van 21 dagen. - Amivantamab: 1.400mg (1.750mg voor patiënten ≥ 80kg) per week voor de eerste 4 weken, en vanaf cyclus 3 (week 7) 1.750mg (2.100mg voor patiënten ≥ 80kg) per drie weken. - Pemetrexed: 500mg/m² aan het begin van iedere cyclus. - Carboplatin: de eerste 4 cycli, dosis AUC 5 <p>Voor de toekomstige indicatie van amivantamab in combinatie met lazertinib geldt de volgende dosering (2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten krijgen amivantamab in combinatie met lazertinib in cycli van 28 dagen. - Amivantamab: 1.050mg (1.400 mg voor patiënten ≥80kg) per week in de eerste cyclus, en vanaf cyclus 2 (week 5) 1.050mg (1.400 mg voor patiënten ≥80kg) per twee weken (dag 1 en dag 15 van iedere cyclus). - Lazertinib: 240mg per dag <p>Er wordt uitgegaan van het gemiddelde gewicht van personen in Nederland en dus de dosering van <80kg.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fabrikant 2. Fabrikant 3. CBS
Behandelmkosten	<p>De Apotheekinkoopprijs (AIP) per vial amivantamab (Rybrevant) (350mg per vial): €1.090,10.</p> <p>Voor de indicatie amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR kost een behandeling na doorberekenen van het stapeleffect in het derde jaar maximaal €4.206.678 per patiënt.</p> <p>Voor de toekomstige indicatie van amivantamab in combinatie met lazertinib kost een behandeling na doorberekenen van het stapeleffect in het derde jaar maximaal €91.045.152,00.</p> <p>Het maximale macrokostenbeslag voor deze twee indicaties samen is €95.251.830.</p>	
Sluis n.a.v €50.000/€10mln of €20mln criterium	Het maximale macrokostenbeslag is meer dan €20.000.000 per jaar. Daarmee voldoet amivantamab bij deze indicatie aan de criteria voor de sluis.	
Aanvullende opmerkingen	Er is een reeds bestaande indicatie (treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based chemotherapy). Deze indicatie is uitgesloten van sluisplaatsing.	

Tabel 4 Risicoanalyse capivasertib

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Capivasertib (Truqap) Nieuw geneesmiddel	EMA
Fabrikant	AstraZeneca	
Indicatie CHMP	Indicated in combination with fulvestrant for the treatment of adult patients with oestrogen receptor (ER)-positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer with one or more PIK3CA/AKT1/PTEN-alterations following recurrence or progression on or after an endocrine-based regimen.	EMA
Indicatie in het Nederlands	Lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptor positief en HER2 negatief mammacarcinoom met een mutatie in PIK3CA, AKT1 of PTEN, in combinatie met fulvestrant, na progressie op tenminste één op endocrien gebaseerd behandelingschema in de gemetastaseerde setting of terugkeer van ziekte tijdens of binnen 12 maanden na afronding van adjuvante therapie.	fabrikant
Datum positieve CHMP	25 april 2024	EMA
Datum handelsvergunning EC	Nog niet bekend	
Aangekondigd als sluis kandidaat	Ja	sluis kandidatenbrief H2 2023
Patiëntvolume	<p>1. In 2023 waren er 15.634 diagnoses borstkanker.</p> <p>2. Vroeg-stadium of lokaal gevorderde borstkanker (stadium I, II & III), en gemetastaseerde borstkanker (stadium IV) hebben een aandeel van 95% en 5%, respectievelijk.</p> <p>Zo bevinden zich, in het jaar 2023, een totaal van (15.634*95%) 14.852 patiënten in een vroeg of lokaal gevorderd stadium en (15.634 * 5%) 781 patiënten in een gemetastaseerd stadium.</p> <p>3. De relevante subgroep voor dit dossier (HR+/HER2-), beslaat 76% van de totale invasieve borstkanker incidentie.</p> <p>4. Derhalve is de incidentie van HR+/HER2- in een vroeg of lokaal gevorderd stadium (14.852*76%) 11.287 patiënten in 2023. De incidentie van gemetastaseerde borstkanker komt neer op (781*76%) 594 patiënten in 2023.</p> <p>5. 20% van de vroege patiënten recidiveert naar gemetastaseerd, (20%*11.286)=2.257 patiënten. Plus de 594 hierboven is dit 2.851.</p> <p>6. Van dit aantal heeft 40,85% AKT alteraties =1.164</p> <p>7. Met inzet in de tweede lijn blijven er 939 patiënten over, met inzet in de derde lijn betreft het 629 patiënten.</p> <p>We gaan uit van een volume van maximaal 939 patiënten</p>	<p>1. IKNL, 2023</p> <p>2. IKNL, 2023</p> <p>3. IKNL, 2023</p> <p>4. IKNL, 2023</p> <p>5. Pakketadvies palbociclib</p> <p>6. Meegdes M, et al. 2022</p> <p>7. SONIA studie, SONABRE registry, Meegdes M, et al. 2022</p>
Behandelduur	De mediane behandelduur is 5,4 maanden.	Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer New England Journal of Medicine (neim.org)
Dosering	Wekelijks schema van 400mg twee keer per dag op dag 1-4 in elke week van een behandelcyclus van 28 dagen.	Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer New England Journal of Medicine (neim.org)

Behandelkosten	De behandelkosten bedragen €7.061 per maand. Per behandeling van 5,4 maanden zijn de kosten $5,4 \times €7,061 = €41.420$ per patiënt per jaar. Bij 939 patiënten bedragen de maximale macrokosten $939 \times €41.420 = €38.893.380$	fabrikant
Sluis n.a.v €50.000/€10mln of €20mln criterium	Het maximale macrokostenbeslag is meer dan €20.000.000 per jaar. Daarmee voldoet capivasertib bij deze indicatie aan de criteria voor de sluis.	
Aanvullende opmerkingen	Binnen twee jaar indicatieuitbreidingen verwacht voor prostaatcancer en borstkanker	Fabrikant