



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

**Zorginstituut Nederland**  
Raad van Bestuur

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

J. van der Vaart  
T +31 (0)6 283 140 84

**Datum**

11 augustus 2022

**Onze referentie**

2022030702

Datum: 11 augustus 2022

Betreft: Advies sluisplaatsing Lynparza, Vyvgart en Roctavian

Geachte heer Kuipers,

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

Het Zorginstituut heeft een risicoanalyse uitgevoerd voor de mogelijke sluisopname van de geneesmiddelen olaparib (Lynparza), efgartigimod alfa (Vyvgart) en valoctocogene roxaparvovec (Roctavian).

Lynparza is geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties met HER2-negatieve, hoog-risico vroeg-stadium borstkanker, die eerder zijn behandeld met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie. Uit de risicoanalyse blijkt dat maximaal 191 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Lynparza voor de hierboven beschreven behandeling voor borstkanker. De behandelduur beslaat maximaal één jaar, gepaard gaande met €64.787 per jaar per patiënt. Dit komt neer op een totaal maximaal kostenbeslag van €12.374.317 per jaar.

Daarnaast komt Lynparza in 2022 voor de volgende indicatieuitbreiding op de markt: toepassing in combinatie met abirateron als eerstelijns behandeling bij patiënten met gemetastaseerd hormoonongevoelige prostaatkanker die niet eerder behandeld zijn met chemotherapie of nieuwe hormonale middelen voor gemetastaseerd hormoonongevoelige prostaatkanker. Uit de risicoanalyse blijkt dat maximaal 2010 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Lynparza voor de hierboven beschreven behandeling voor prostaatkanker. Het label is nog niet definitief, alsmede de plaatsbepaling. Het Zorginstituut is uitgegaan van het maximale risico. De behandelduur beslaat mediaan 17,5 maanden, gepaard gaande met €64.787 per jaar per patiënt. Dit komt neer op een totaal maximaal kostenbeslag van €189.906.894 per jaar.

Vyvgart is geïndiceerd als add-on therapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde Myasthenia Gravis (gMG) die anti-acetylcholine receptor antilichaam positief zijn.

Uit de risicoanalyse blijkt dat maximaal 1488 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Vyvgart. Het betreft een doorlopende behandeling. De kosten per behandeling per jaar gebaseerd op de US-prijs bedragen €190.202 per patiënt. Dit komt neer op een totaal maximaal kostenbeslag van €283.020.189 per jaar.

Roctavian is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie) in volwassen patiënten die geen antilichamen hebben tegen factor VIII en zonder detecteerbare antilichamen tegen adeno-geassocieerd virus serotype 5 (AAV5).

Uit de risicoanalyse blijkt dat maximaal 152 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Roctavian. Het betreft een eenmalige behandeling. De Nederlandse prijs is op dit moment nog niet bekend. De Amerikaanse prijs kan uitkomen op \$2-3 miljoen per patiënt. Dit komt overeen met €1.933.099 - €2.937.285 per patiënt. Dit komt neer op een totaal maximaal kostenbeslag van €293.831.048 - €446.467.320 per jaar.

Daarmee voldoen Lynparza, Vyvgart en Roctavian aan de criteria van de sluis. Het Zorginstituut adviseert u daarom Lynparza, Vyvgart en Roctavian voor deze indicaties in de sluis te plaatsen.

Hoogachtend,



Dr. Sarah Kleijnen  
*Hoofd afdeling Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken*

**Tabel 1 | Risicoanalyse olaparib (Lynparza)**

| Onderwerp                             | Invulling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Bron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geneesmiddel werkzame stof (merknaam) | Olaparib (Lynparza).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Reeds geregistreerde indicaties       | Verschillende indicaties voor eierstokkanker, borstkanker, pancreaskanker en prostaatkanker.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Indicatieuitbreiding CHMP             | Lynparza is indicated as monotherapy or in combination with endocrine therapy for the adjuvant treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutations who have HER2-negative, high risk early breast cancer previously treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.                                                                                                                                                                                                                                     | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Nieuwe indicatie in Nederlands        | Lynparza is geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan-BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg-stadium hebben en die eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie.                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Datum positieve CHMP                  | 23-06-2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Datum handelsvergunning EC            | 02-augustus-2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <a href="#">(Union Register of medicinal products - Public health - European Commission (europa.eu))</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Aangekondigd als sluis kandidaat      | Nee                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Patiëntvolume                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In 2019 waren er 14.940 patiënten met borstkanker</li> <li>2. Hiervan heeft 42% stadium II of III → 6.275 patiënten</li> <li>3. Hiervan wordt 90% geopereerd → 5647 patiënten</li> <li>4. 12,2% is triple-negatief (TNBC) → 689 patiënten</li> <li>5. Van den Broek et al. beschrijft dat 16,3% van de TNBC patiënten een BRCA1/2 mutatie hadden → 112 patiënten</li> <li>6. Van deze patiënten wordt 60,2% behandeld met chemotherapie → <b>68 patiënten</b></li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">Incidentie (iknl.nl)</a></li> <li>2. <a href="#">Incidentie (iknl.nl)</a></li> <li>3. <a href="#">Incidentie (iknl.nl)</a></li> <li>4. <a href="#">Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study (wiley.com)</a></li> <li>5. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402636/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402636/</a></li> <li>6. <a href="#">Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study (wiley.com)</a></li> <li>7. <a href="#">Incidentie (iknl.nl)</a></li> <li>8. <a href="#">iknl rapport-borstkanker-in-nederland-311018-int.pdf</a></li> </ol> |

| Onderwerp                           | Invulling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bron                                                                                                                                   |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <p>7. 87,8% van de patiënten onder punt 3 genoemd, is niet triple-negatief maar komt volgens het label wel in aanmerking voor behandeling → 4800 patiënten</p> <p>8. Van deze patiënten wordt 40% behandeld met chemotherapie → 1920 patiënten.</p> <p>9. Van den Broek et al (2015) beschrijft dat 6,4% (5) van de HR+HER2- patiënten die in aanmerking komt voor erfelijkheidsonderzoek conform de richtlijn een BRCA1/2 mutatie hadden → <b>123 patiënten.</b></p> <p>10. <b>Bij elkaar komen 68 + 123 = 191 patiënten in aanmerking voor behandeling met Lynparza.</b></p> |                                                                                                                                        |
| Behandelduur                        | <b>Maximaal één jaar.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Fabrikant;<br><a href="#">Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer   NEJM</a><br><a href="#">SmPC</a> |
| Behandelmkosten per patiënt         | De kosten voor Lynparza zijn voor 56 stuks à 150 mg: € 2484,98.<br>Dosering = 2 x 300 mg. Per jaar 4 * 365 = 1460 tabletten. Behandelmkosten per jaar per patiënt: 1460 * € 2484,98 = <b>€64.787</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | G-standaard                                                                                                                            |
| Toelichting dosering                | De patiënt neemt <b>2 maal per dag</b> een orale dosering van <b>300mg</b> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <a href="#">Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer   NEJM</a> ;                                     |
| Toekomstige indicatie uitbreidingen | <p>In november 2022 wordt de volgende indicatieuitbreiding verwacht:</p> <p>“Toepassing in combinatie met abirateron als eerstelijns behandeling bij patiënten met gemetastaseerd hormoonongevoelige prostaatkanker die niet eerder behandeld zijn met chemotherapie of nieuwe hormonale middelen voor gemetastaseerd hormoonongevoelige prostaatkanker.”</p> <p><input type="checkbox"/> Het definitieve label is nog niet bekend, waardoor de indicatie uiteindelijk mogelijk anders/nauwer wordt dan de oorspronkelijke PROpel studie populatie</p>                         | <a href="#">Horizonscan</a>                                                                                                            |

| Onderwerp                                         | Invulling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Bron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | <p>(1). Alsmede is de plaatsbepaling nog niet duidelijk. Daarom gaat het Zorginstituut ervan uit dat deze indicatie uitbreiding een eerstelijnsbehandeling wordt, zoals ook vermeld op de Horizonscan, om daarmee uit te gaan van het maximale financiële risico.</p> <p>2. Het aantal patiënten met mCRPC wordt geschat op 3000.</p> <p>3. Van alle patiënten met mCRPC komt ongeveer 67% in aanmerking voor levensverlengende medicatie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o → 2010 patiënten.</li> </ul> <p>4. Patiënten mogen niet eerder abirateron hebben gebruikt, in de PROpel studie. De richtlijn prostaatkarcinoom (2016) geeft aan dat patiënten met nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom, indien mogelijk zowel hormonale- als chemotherapiebehandeling dienen te krijgen. Omdat het nog onduidelijk wat de plaatsbepaling van deze combinatietherapie gaat worden, is het mogelijk dat de combinatietherapie de voorkeur krijgt boven monotherapie met abirateron. Daarom neemt het Zorginstituut deze afslag niet mee in haar berekening.</p> <p>Het patiëntvolume dat maximaal voor deze toekomstige indicatie uitbreiding in aanmerking komt duidt het Zorginstituut op <b>2010 patiënten</b>.</p> <p>5. Ten tijde van de data cutoff was de mediane "duration of exposure" <b>17.5 maanden</b> voor Lynparza.</p> | <p>1. <a href="#">Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer   NEJM Evidence</a></p> <p>2. <a href="#">Zinnige Zorg verbeteringsignalement</a></p> <p>3. <a href="#">Being Transparent About Brilliant Failures: An Attempt to Use Real-World Data in a Disease Model for Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer — the University of Groningen research portal (rug.nl)</a></p> <p>4. <a href="#">Prostaatkarcinoom - Algemeen - Richtlijn - Richtlijndatabase</a></p> <p>5. <a href="#">Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer   NEJM Evidence</a>; fabrikant</p> |
| Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium | <p>Het kostenbeslag voor de onlangs geregistreerde borstkankerindicatie is <b>€64.787 x 191 patiënten = €12.374.317</b>.</p> <p>Het kostenbeslag voor de verwachte indicatie uitbreiding voor prostaatkanker is <b>€189.906.894</b>, uitgaande van een <b>behandelduur van 17,5 maanden</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Onderwerp                  | Invulling                                                                                                                                                                        | Bron                                                                   |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                            | <p>Aangezien de totale kosten per jaar hoger zijn dan €40.000.000, geldt het sluis criterium van €40.000.000.</p> <p>Daarmee voldoet Lynparza aan de criteria voor de sluis.</p> |                                                                        |
| Alternatieve behandelingen | Immunotherapie, hormoontherapie, chemotherapie.                                                                                                                                  | <a href="#">Borstkanker - Algemeen - Richtlijn - Richtlijndatabase</a> |

**Tabel 2 | Risicoanalyse sluisplaatsing efgartigimod alfa (Vyvgart)**

| Onderwerp                             | Invulling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Bron                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geneesmiddel werkzame stof (merknaam) | Efgartigimod alfa (Vyvgart)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                              |
| Indicatie CHMP                        | Vyvgart is indicated as an add-on to standard therapy for the treatment of adult patients with generalised Myasthenia Gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                              |
| Nieuwe indicatie in Nederlands        | Vyvgart is geïndiceerd als add-on therapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde Myasthenia Gravis (gMG) die anti-acetylcholine receptor antilichaam positief zijn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                          |
| Datum positieve CHMP                  | 23-06-2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                              |
| Datum handelsvergunning EC            | Nog niet verkregen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |
| Aangekondigd als sluiskandidaat       | Ja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <a href="#">Sluiskandidatenbrief 15-11-2021</a>                                                                                                                                                          |
| Patiëntvolume                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In Nederland wordt de prevalentie van gMG geschat op 1 op 10.000 inwoners. Dit komt overeen met 1.750 patiënten.</li> <li>2. Van de gMG patiënten heeft 85% anti- acetylcholine receptor antilichamen → 1.488 patiënten.</li> <li>3. Mogelijk komt niet elke patiënt in aanmerking voor behandeling met efgartigimod en wordt het alleen gegeven aan patiënten die niet stabiel zijn op de standaard therapie. Het label sluit dit echter niet uit en dus wordt deze afslag niet meegenomen in de risicoanalyse.</li> </ol> <p>Voor de risicoanalyse wordt daarom uitgegaan van een maximaal patiëntvolume van <b>1.488 patiënten</b>.</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">Spierziekten Nederland</a></li> <li>2. <a href="#">Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies - PubMed (nih.gov)</a></li> </ol> |
| Behandelduur                          | Doorlopend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                          |
| Behandelmkosten per patiënt           | <p>Vyvgart zal beschikbaar zijn in flacons van 20 ml met een concentratie van 20 mg/ml. De dosering bedraagt 10mg/kg. Bij een gemiddeld gewicht van een volwassene van 78 kg, is de dosering 780 mg. Dat komt overeen met 2 flacons per behandeling.</p> <p>Gebaseerd op de Amerikaanse prijs kost een flacon €6.135,54. Een behandeling kost daarmee €12.271.</p> <p>Per jaar worden gemiddeld 15,5 behandelingen gegeven.</p>                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><a href="#">www.drugs.com</a></p> <p><a href="#">www.drugs.com</a></p>                                                                                                                                |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | De prijs per patiënt per jaar bedraagt daarmee <b>€190.202</b> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Toelichting dosering                                 | <p>De behandelcycli van Vyvgart duren gemiddeld 94 dagen. Gedurende de eerste 4 weken vindt er een wekelijkse intraveneuze injectie plaats.</p> <p>Op basis van 365 dagen per jaar zijn er dus 3,88 cycli per jaar, wat overeenkomt met 15,5 injecties per jaar.</p>                                                                                                                                                             | <a href="#">Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial - PubMed (nih.gov)</a> |
| Toekomstige indicatie uitbreidingen                  | <p>Er lopen verschillende fase 3 studies:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primary Immune Thrombocytopenia (ADVANCE studie)</li> <li>2. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (ADHERE studie)</li> <li>3. Pemphigus (Vulgaris of Foliaceus) (ADDRESS studie)</li> </ol> <p>Aangezien de analyse van de primaire indicatie al aan de sluiscriteria voldoet, is hier geen nadere analyse van gemaakt.</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">NCT04812925</a></li> <li>2. <a href="#">NCT04280718</a></li> <li>3. <a href="#">NCT04598477</a></li> </ol>                                           |
| Sluis<br>nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium | <p>Uitgaande van <b>1488</b> patiënten die <b>doorlopend</b> worden behandeld voor <b>€190.202</b> per patiënt, komt het maximale budget uit op <b>€283.020.189</b>.</p> <p>Aangezien de totale kosten per jaar hoger zijn dan €40.000.000, geldt het sluis criterium van €40.000.000.</p> <p>Daarmee voldoet Vyvgart aan de criteria voor de sluis.</p>                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |
| Alternatieve behandelingen                           | Cholinesterase-remmers, corticosteroïden, immunosuppressiva, intraveneuze immunoglobulines, bloedplasma, plasmaferese, rituximab, eculizumab.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <a href="#">Horizonscan</a>                                                                                                                                                                                |

**Tabel 3 | Risicoanalyse sluisplaatsing valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)**

| Onderwerp                             | Invulling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Bron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geneesmiddel werkzame stof (merknaam) | Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Indicatie CHMP                        | Roctavian is indicated for the treatment of severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) in adult patients without a history of factor VIII inhibitors and without detectable antibodies to adeno associated virus serotype 5 (AAV5).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nieuwe indicatie in Nederlands        | Roctavian is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie) in volwassen patiënten geen factor VIII antilichamen hebben en zonder detecteerbare antilichamen tegen adeno-geassocieerd virus serotype 5 (AAV5).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Datum positieve CHMP                  | 23-06-2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <a href="#">EMA website</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Datum handelsvergunning EC            | Nog niet verkregen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Aangekondigd als sluis kandidaat      | Ja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <a href="#">Sluiskandidatenbrief 25-03-2020</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Patiëntvolume                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Er zijn 1376 patiënten bekend met hemofilie A.</li> <li>2. Hiervan heeft 43% de ernstige variant → 591 patiënten.</li> <li>3. Hiervan heeft 70% geen antilichamen ontwikkeld tegen factor VIII door een voorgaande behandeling → 414 patiënten.</li> <li>4. De kans op antilichamen tegen AAV5 is 40% → 248 patiënten.</li> <li>5. Ongeveer 61% van deze groep is volwassen → 152 patiënten.</li> <li>6. Bijna 19% van de hemofilie A patiënten heeft hepatitis B of C gehad en zullen mogelijk niet in aanmerking komen voor behandeling met deze therapie. Het label sluit dit echter niet en dus wordt deze afslag niet meegenomen in de risicoanalyse.</li> </ol> <p>Voor de risicoanalyse wordt daarom uitgegaan van een maximaal patiëntvolume van <b>152 patiënten</b>.</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1,2. <a href="#">Jaarrapportage 2021 HemoNED</a></li> <li>3. <a href="#">Hemofilie   Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (ntvg.nl)</a></li> <li>4. <a href="#">Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors - PubMed (nih.gov)</a></li> <li>5. <a href="#">Pakketadvies emicizumab</a></li> </ol> |
| Behandelduur                          | <b>Eenmalig.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Behandelkosten per patiënt                           | De Nederlandse prijs is op dit moment nog niet bekend. De Amerikaanse prijs kan uitkomen op \$2-3 miljoen per patiënt. Dit komt overeen met <b>€1.933.099 - €2.937.285 per patiënt.</b>                                                                                                                                                                                                        | <a href="#">BioMarin plans return to FDA with updated data on hemophilia gene therapy   BioPharma Dive</a> |
| Toelichting dosering                                 | 6 x 10 <sup>13</sup> vg/ml per kg lichaamsgewicht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <a href="#">Horizonscan</a>                                                                                |
| Toekomstige indicatie uitbreidingen                  | Geen verwacht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <a href="#">Horizonscan</a>                                                                                |
| Sluis<br>nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium | <p>Uitgaande van <b>152</b> patiënten die <b>eenmalig</b> worden behandeld voor <b>€1.933.099 - €2.937.285</b> per patiënt, komt het maximale budget uit op <b>€293.831.048 - €446.467.320 per jaar.</b></p> <p>Aangezien de totale kosten per jaar hoger zijn dan €40.000.000, geldt het sluis criterium van €40.000.000.</p> <p>Daarmee voldoet Roctavian aan de criteria voor de sluis.</p> |                                                                                                            |
| Alternatieve behandelingen                           | Huidige behandeling bestaat uit intraveneus stollingsfactor VIII concentraat (uit plasma bereid of recombinant). Er zijn producten met standaard en verlengde halfwaardetijd. Emicizumab.                                                                                                                                                                                                      | <a href="#">Horizonscan</a>                                                                                |