Zorginstituut Nederland

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
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
C. Speksnijder
T +31 (0)6 821 870 20

Datum
15 december 2022

Onze referentie
2022035480

Datum: 15 december 2022
Betreft: Advies sluisplaatsing Ebvallo en Pluvicto

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over sluisplaatsing van geneesmiddelen die voldoen aan de sluiscriteria[1].

Het Zorginstituut heeft een risicoanalyse uitgevoerd voor de mogelijke sluisplaatsing van de geneesmiddelen tabelecleucel (Ebvallo) en Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan (Pluvicto). Uit deze analyse blijkt dat beide geneesmiddelen voldoen aan de criteria van de sluis. Het Zorginstituut adviseert de minister beide geneesmiddelen daarom op te nemen in de sluis.

Ebvallo
Ebvallo is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen vanaf 2 jaar en ouder met recidiverende of refractaire Epstein-Barr virus positieve, post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (EBv+ PTLD) die ten minste één eerdere therapie hebben gekregen. Voor orgaantransplantatiepatiënten omvat eerdere behandeling chemotherapie, tenzij chemotherapie niet geschikt is.

Uit de risicoanalyse blijkt dat maximaal 22 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Ebvallo. Het betreft een behandeling bestaande uit cycli van 5 weken, waarbij de patiënt per cyclus 3 infusies krijgt met Ebvallo. De gemiddelde behandelduur komt overeen met 7,56 doseringen. Op basis van de prijs van Ebvallo die vertrouwelijk met het Zorginstituut is gedeeld, komt het maximale kostenbeslag boven de €10.000.000 per jaar.

[1] De criteria voor de inzet van de sluis zijn wettelijk vastgelegd. Alleen geneesmiddelen of behandelingen met een hoge prijs of groot financieel risico worden in de sluis geplaatst. Een middel komt in aanmerking voor de sluis als:
- De kosten voor een geneesmiddel voor de behandeling van 1 of meerdere nieuwe indicaties in heel Nederland meer dan € 40 miljoen per jaar zijn. In dit geval worden alle nieuwe indicaties in de sluis geplaatst.
- De kosten van het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie per patiënt jaarlijks € 50.000 of meer zijn en in totaal € 10 miljoen of meer per jaar bedragen. In dit geval wordt alleen de nieuwe indicatie in de sluis geplaatst.

Pluvicto
Pluvicto in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die behandeld zijn met AR pathway-inhibitie en met op taxaan gebaseerde chemotherapie.

Uit de risicoanalyse blijkt dat maximaal 510 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Pluvicto. Het betreft een behandeling bestaande uit cycli van 6 weken, waarbij de patiënt per cyclus 1 infusie krijgt met Pluvicto. De gemiddelde behandelduur komt overeen met 5 doseringen. De kosten per behandeling per patiënt zijn €100.000. Dit komt neer op een totaal maximaal kostenbeslag van €51.000.000 per jaar.

Conclusie
Daarmee voldoen Ebvallo en Pluvicto aan de criteria van de sluis. Het Zorginstituut adviseert u daarom Ebvallo en Pluvicto in de sluis te plaatsen.

Hoogachtend,

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

Tabel 1 | Risicoanalyse tabelecleucel (Ebvallo)

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Tabelecleucel (Ebvallo)	EMA website
Fabrikant	Atara Biotherapeutics Ireland Limited (indiener) Pierre-Fabre (nieuwe portfoliohouder)	EMA website
Indicatie CHMP	Ebvallo is indicated as monotherapy for treatment of adult and paediatric patients 2 years of age and older with relapsed or refractory Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease (EBV+ PTLD) who have received at least one prior therapy. For solid organ transplant patients, prior therapy includes chemotherapy unless chemotherapy is inappropriate.	EMA website
Nieuwe indicatie in Nederlands	Ebvallo is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen vanaf 2 jaar en ouder met recidiverende of refractaire Epstein-Barr virus positieve, post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (EBv+ PTLD) die ten minste één eerdere therapie hebben gekregen. Voor orgaantransplantatiepatiënten omvat eerdere behandeling chemotherapie, tenzij chemotherapie niet geschikt is.	
Datum positieve CHMP	13-10-2022	EMA website
Datum handelsvergunning EC	Nog onbekend	
Aangekondigd als sluiskandidaat	Nee. Het aantal patiënten werd aanvankelijk laag ingeschat en de prijs was onbekend.	Nvt
Patiëntvolume	1. In 2020 zijn 71 patiënten behandeld voor PTLD met rituximab. 2. Deze groep bestaat uit 64 volwassenen en 7 kinderen. 3. Ongeveer 2/3 van de volwassenen heeft een orgaantransplantatie ondergaan en 1/3 een stamceltransplantatie. Dat komt overeen met 43 respectievelijk 21 volwassenen. 4. Alleen patiënten met PTLD die Ebstein Barr virus positief (EBv+) zijn, komen in aanmerking voor behandeling met Ebvallo. Dit is het geval bij 50% van de patiënten met PTLD die een orgaantransplantatie hebben ondergaan → 22 patiënten en 100% van de patiënten met PTLD die een stamceltransplantatie hebben ondergaan → 21 patiënten. Van de 64 volwassenen die rituximab hebben gekregen in 2020 wordt er daarom vanuit gegaan dat 43 patiënten EBv+ zijn.	1. Declaratiegegevens 2. Declaratiegegevens 3. NTS 2021 4. Dierickx et al. 2022 Jagadeesh et al. 2020, J Clin Oncol; Trappe et al. 2017, J Clin Oncol 5. Declaratiegegevens

Onderwerp	Invulling	Bron
	5. Voor de kinderen geldt dat zij slechts voor rituximab in aanmerking komen als zij EBv+ zijn. Daarom worden alle kinderen in het maximale risico meegenomen → 7 6. Bij ongeveer 33% van de orgaantransplantatie patiënten en 50% van de stamceltransplantatie patiënten is rituximab niet (voldoende) werkzaam. Zij komen in aanmerking voor behandeling met Ebvallo. Het gaat derhalve om 33% * 22 = 7 patiënten + 50% * 21 = 11 patiënten. Voor de kinderen is uitgegaan van maximaal 50% ineffectiviteit van rituximab, wat neerkomt op 4 kinderen. In totaal komen daarmee 7+11+4 = 22 patiënten in aanmerking voor behandeling met Ebvallo. 7. Patiënten in Nederland worden nu behandeld met chemotherapie en/of rituximab. Hoeveel patiënten alleen chemotherapie krijgen en geen rituximab is niet bekend. Ook deze alleen chemotherapiepatiënten komen in aanmerking voor tabelecleucel. Het aantal patiënten kan dus nog hoger uitvallen. Dat is echter niet objectief vast te stellen en daarom wordt dit niet meegenomen in het advies. Voor de risicoanalyse wordt daarom uitgegaan van een maximaal patiëntvolume van **22 patiënten** per jaar.	6. Garcia-Cadenas et al. 2019, Eur J Haematol; Jagadeesh et al. 2020, J Clin Oncol; Trappe et al. 2017, J Clin Oncol 7. Expertopinie
Behandelduur	Patiënten ontvangen per cyclus van 5 weken, 3 infusies met Ebvallo (dag 1, dag 8 en dag 15). Uit de cutoff data van de ALLELE studie (NCT03394365) blijkt dat patiënten **gemiddeld 7,56 doseringen** Ebvallo hebben ontvangen.	Fabrikant; ALLELE studie
Behandelkosten per patiënt	De behandelkosten per infusie zijn niet openbaar bekend.	Fabrikant
Toelichting dosering	Tabelecleucel wordt toegediend in cycli van 5 weken (35 dagen). Gedurende elke cyclus zal tabelecleucel worden toegediend in een dosis van 2×10^6 cellen/kg op dag 1, 8 en 15. Indien nodig worden meerdere behandelcycli gevolgd. De cutoff data in de ALLELE studie kwam uit op gemiddeld 7,56 doseringen.	Horizonscan; ALLELE studie; Fabrikant
Toekomstige indicatie uitbreidingen	Geen bekend en verwacht	Fabrikant; Horizonscan
Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium	De behandelkosten per patiënt zijn niet openbaar bekend. Uit vertrouwelijke gegevens van de fabrikant blijkt dat de prijs per patiënt dermate hoog is dat met **22** patiënten per jaar het maximale kostenbeslag uitkomt tussen **€10.000.000** per jaar en **€40.000.000** per jaar. Aangezien de kosten per patiënt hoger zijn dan €50.000 per	

Onderwerp	Invulling	Bron
	jaar en het totale maximale kostenbeslag hoger uitvalt dan €10.000.000 per jaar voldoet Ebvallo aan de criteria van de sluis.	
Alternatieve behandelingen	Chemotherapie of rituximab of een combinatie van beide (R-CHOP)	Horizonscan

Tabel 2 | Risicoanalyse Lutetium (Lu177) vipivotide tetraxetan (Pluvicto)

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Lutetium (Lu177) vipivotide tetraxetan (Pluvicto)	EMA website
Fabrikant	Novartis	EMA website
Indicatie CHMP	Pluvicto in combination with androgen deprivation therapy (ADT) with or without androgen receptor (AR) pathway inhibition is indicated for the treatment of adult patients with progressive prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with AR pathway inhibition and taxane based chemotherapy.	EMA website
Nieuwe indicatie in Nederlands	Pluvicto in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die behandeld zijn met AR pathway-inhibitie en met op taxaan gebaseerde chemotherapie.	EC website
Datum positieve CHMP	13-10-2022	EMA website
Datum handelsvergun-ning EC	09-12-2022	EC website
Aangekondigd als sluiskandidaat	Ja	Sluiskandidatenbrief 29-04-2021
Patiëntvolume	1. Op basis van NKR gegevens van 2019 krijgen 13.357 mannen per jaar de diagnose prostaatkanker. 2. Ongeveer 33% van de prostaatkanker patiënten is castratieresistent → 4.474 3. Van de groep castratieresistente patiënten is ongeveer 76% gemetastaseerd → 3.400 4. Van deze groep ontvangt ongeveer 65% een eerstelijns therapie → 2.210. Deze therapie bestaat op dit moment uit chemotherapie of een androgeen receptor remmer. 5. Van deze groep komt 59% in aanmerking voor een tweedelijns therapie → 1.304 patiënten. Als in de eerste lijn chemotherapie is gegeven, dan ontvangt men nu meestal een androgeen receptor remmer en vice versa. 6. Van deze groep ontvangt ongeveer 46% een derdelijns therapie → 600 patiënten. Dit is de groep die in	1. IKNL 2. Marteau et al. 2014, Value Health 3. Marteau et al. 2014, Value Health 4. Marteau et al. 2014, Value Health; Stichting DUOS 5. Marteau et al. 2014, Value Health; Stichting DUOS 6. Marteau et al. 2014, Value

	aanmerking komt voor behandeling met Pluvicto. 7. Ongeveer 85% van deze groep heeft voldoende PSMA expressie voor een effectieve behandeling → 510 patiënten. Voor de risicoanalyse wordt uitgegaan van een maximaal patiëntvolume van **510 patiënten**.	Health; 7. Sartor et al. 2021, NEJM
Behandelduur	Patiënten ontvangen 1 maal per 6 weken een infusie. De mediane behandelduur is 6,9 maanden, wat overeenkomt met **5 infusies.**	Horizonscan; Sartor et al. 2021, NEJM
Behandelkosten	De prijs per verpakking is **€20.000**. Een verpakking bevat één toediening. Gemiddeld ontvangen patiënten vijf toedieningen. De prijs per patiënt per jaar is daarom **€100.000.**	Horizonscan
Toelichting dosering	**7.4GBq (200 mCi)**	Horizonscan; Sartor et al. 2021, NEJM
Toekomstige indicatie uitbreidingen	De fabrikant heeft in november 2022 bekend gemaakt dat er positieve resultaten zijn in een fase 3 studie waarbij patiënten in de gemetastaseerde setting Pluvicto hebben gekregen zonder dat ze zijn behandeld met chemotherapie. De fabrikant gaat er zelf vanuit dat dit het aantal patiënten ruim zal verdubbelen.	EndpointsNews
Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium	Uitgaande van **510** patiënten per jaar, die **6,9 maanden** worden behandeld met een gemiddelde prijs van **€100.000** per patiënt, komt het maximale budget uit op **€51.000.000 per jaar**. Aangezien de kosten per patiënt hoger zijn dan €50.000 per jaar en het totale maximale kostenbeslag hoger uitvalt dan €40.000.000 per jaar voldoet Pluvicto aan de criteria van de sluis.	
Alternatieve behandelingen	Chemotherapie zoals cabazitaxel; androgeen receptor inhibitors zoals abirateron en enzalutamide. currently available in third line and beyond: abiraterone acetate, enzalutamide, radium-233 dichloride, cabazitaxel.	Horizonscan