



Zorginstituut Nederland

201800921

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. mevrouw mr. |
Postbus 291
3700 AG ZEIST

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoneel

2019022725

Datum 30 april 2019
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2019000099

Onze referentie
2019022725

Uw referentie
201800921

Uw brieven van
31 december 2013 en
18 april 2019

Geachte mevrouw !

Hierbij bevestig ik de ontvangst van het verslag van de hoorzitting.

Uit het verslag komen geen feiten of omstandigheden naar voren die Zorginstituut Nederland aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies hierbij als definitief beschouwen.

De commissie heeft in de brief d.d. 17 april 2019 de volgende vragen aan het Zorginstituut gesteld:

- Is het gepubliceerde onderzoek in Cell Reports - in samenhang met de proef van vier weken waaraan verzoeker heeft deelgenomen - (mede)bepalend voor de stand van de wetenschap en praktijk, nu onderzoeken met de hoogste bewijswaarde ontbreken?
- Verweerder heeft tijdens de hoorzitting verklaard in toenemende mate aanvragen te ontvangen van academische ziekenhuizen voor vergoeding van Orkambi® bij bijzondere genetische mutaties. Hieruit lijkt te volgen dat de relevante beroepsgroep de behandeling met Orkambi® ook bij de heterozygote groep patiënten als adequaat aanmerkt. Speelt dit nog een rol bij het vaststellen van de stand van de wetenschap, en praktijk aangezien onderzoeken met de hoogste bewijskracht ontbreken?
- Als de antwoorden op de hierboven genoemde vragen negatief zijn, wilt u dan aangeven of de mutatie van verzoeker zo zeldzaam is als door hem is gesteld (een deelverzameling van slechts 3 in Nederland), of moet de lezing van verweerder ter zake (143 patiënten zijn heterozygoot; er is geen sprake van een deelverzameling) worden gevolgd?

Het Zorginstituut merkt naar aanleiding van deze vragen het volgende op.

Beoordeling geneesmiddelen

Geneesmiddelen kunnen intramuraal worden toegepast, door een arts of verpleegkundige als onderdeel van een behandeling in het ziekenhuis, of extramuraal rechtstreeks aan een verzekerde worden geleverd (door een openbaar apotheker, een apotheekhoudend huisarts of een poliklinisch apotheker). Extramurale geneesmiddelen komen voor vergoeding in aanmerking zodra het middel is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het GVS is een onderdeel van de Regeling zorgverzekering (Rzv). Het GVS bevat lijsten met geneesmiddelen, die een te verzekeren prestatie zijn in het kader van de Zorgverzekeringswet. Deze limitatieve positieve lijsten vormen een gesloten systeem van te verzekeren prestaties. De middelen die zijn opgenomen in het GVS zijn geclusterd op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering of staan apart op bijlage 1B. Voor geneesmiddelen op bijlage 1A wordt een vergoedingslimiet berekend, maar voor geneesmiddelen op bijlage 1B wordt geen limiet vastgesteld. Daarnaast kunnen 1A en 1B middelen op bijlage 2 zijn geplaatst, wat inhoudt dat er nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld (bijvoorbeeld als bij de geregistreerde indicatie niet de gehele populatie maar slechts een subpopulatie van patiënten voor vergoeding van een middel in aanmerking komt).

De beslissing over opname in het GVS neemt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), die zich daarbij kan laten adviseren door het Zorginstituut. Een verzoek tot advisering over eventuele opname van een geneesmiddel in het GVS gaat altijd primair over de vraag: heeft het nieuwe geneesmiddel een therapeutisch 'gelijke waarde', 'meerwaarde' of 'minderwaarde' dan de huidige behandeling. In de praktijk komt het erop neer dat de begrippen 'gelijke waarde' of 'meerwaarde' equivalent zijn aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is daarnaast een farmaco-economische analyse verplicht.

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is een extramuraal geneesmiddel. Om voor vergoeding in aanmerking te komen ten laste van de basisverzekering heeft de registratiehouder bij de minister van VWS een aanvraag ingediend. Orkambi® is geïndiceerd voor patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote *F508del*-mutatie in het *CFTR*gen. Vergoeding is aangevraagd voor deze geregistreerde indicatie en dit heeft het Zorginstituut op verzoek van de minister in 2016 en 2017 beoordeeld.¹ Na onderhandelingen over de prijs van Orkambi® heeft de minister besloten om Orkambi® per 1 november 2017 op te nemen in het basispakket.

Het Zorginstituut kan bij de beoordeling van een individueel geschil geen standpunt innemen over de vergoeding van extramurale geneesmiddelen omdat daarvoor een wettelijke procedure doorlopen dient te worden.² Zoals hierboven beschreven heeft de fabrikant alleen een aanvraag ingediend voor de indicatie patiënten met cystische fibrose van 12 jaar of ouder en met een homozygote *F508del*-mutatie in het *CFTR*gen en niet voor de indicatie patiënten met cystische fibrose met de mutaties *F508del* en *R347P* (de indicatie van verzoeker).

¹ Zie voor de beoordeling en de herbeoordeling:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2017/10/26/orkambi-van-beoordeling-tot-vergoeding>

² Zorginstituut Nederland, rapport 'Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen', 7 november 2018. Te raadplegen via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/rapport/2016/09/09/procedure-beoordeling-extramurale-geneesmiddelen>

Het Zorginstituut kan daarom geen uitspraken doen over de therapeutische waarde van Orkambi® voor deze indicatie en kan ook niet op voorhand aangeven hoe het gepubliceerde onderzoek in Cell Reports en het toenemend aantal aanvragen van academische ziekenhuizen voor vergoeding van Orkambi® bij bijzondere genetische mutaties gewogen dienen te worden bij de beoordeling van de therapeutische meerwaarde.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
30 april 2019

Onze referentie
2019022725

Zeldzaamheid mutatie

De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) registreerde in 2017 1476 patiënten met de diagnose cystische fibrose. Van ongeveer 98% van de patiënten was het genotype bekend, waarbij 55.4% homozygoot en 34.4% heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie.³

Er zijn meer dan 1500 verschillende mutaties op het *CFTR*-gen bekend. De prevalentie verschilt per mutatie. In Nederland komt de *F508del*-mutatie verreweg het meeste voor (72.6%), gevolgd door de *A455E*-mutatie (4.1%) en daarna andere mutaties met een prevalentie van 1.7% en minder. De prevalentie van de *R347P*-mutatie, die de verzoeker heeft, wordt niet specifiek genoemd in het registratie rapport van de NCFS. Uit de literatuur blijkt dat de *R347P*-mutatie niet vaak voorkomt, zie onderstaande tabel.⁴

Tabel 1: Prevalentie *F508del*-mutatie en *R347P*-mutatie in Europa

Eerste auteur (jaartal)	Land	<i>F508del</i> -mutatie frequentie (%)	<i>R347P</i> -mutatie frequentie (%)
Castaldo (2005) ⁵	Italië	51.5	0.5
Estivill (1997) ⁶	Europa	66.8	0.2
Tümmler (1996) ⁷	Duitsland	71.5	0.8
Coutelle (1992) ⁸	Oost-Duitsland	60	9.2
Shrimpton (1991) ⁹	Schotland	71	0

Verzoeker heeft een *F508del/R347P*-mutatie en valt daarmee binnen de heterozygote groep. De lezing van verweerder klopt, verzoeker behoort tot de groep van 504 patiënten (33.4% van 1476 patiënten) die een heterozygote mutatie hebben. NB: de lezing van verweerder komt niet overeen met de lezing

³ Stichting NCF. Nederlandse CF registratie 2017. Geraadpleegd via www.ncfs.nl

⁴ Zoekterm "R347P AND prevalence" in Pubmed

⁵ Castaldo G, Polizzi A, Tomaiuolo R, et al. Comprehensive cystic fibrosis mutation epidemiology and haplotype characterization in a southern Italian population. *Ann Hum Genet* 2005; 69: 15-24.

⁶ Estivill X, Bancells C and Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat* 1997; 10: 135-54.

⁷ Tümmler B, Storrs T, Dziadek V, et al. Geographic distribution and origin of CFTR mutations in Germany. *Hum Genet* 1996; 97: 727-31.

⁸ Coutelle C, Bruckner R, Grade K, et al. Prevalence of cystic fibrosis mutations in the East German population. *Hum Mutat* 1992; 1: 109-12.

⁹ Shrimpton AE, McIntosh I and Brock DJ. The incidence of different cystic fibrosis mutations in the Scottish population: effects on prenatal diagnosis and genetic counselling. *J Med Genet* 1991; 28: 317-21.

(143 patiënten zijn heterozygoot) beschreven in de door u gestelde vraag, zie de brieven van verweerder d.d. 28 februari 2019 en 2 augustus 2018. De lezing van verzoeker is in die zin juist dat de mutatie van verzoeker één van de minder vaak voorkomende mutaties is in Nederland.

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Hoogachtend,



Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
30 april 2019

Onze referentie
2019022725



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. mevrouw mr. I
Postbus 291
3700 AG ZEIST

2019000856

Datum 13 februari 2019
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Zaaknummer
2019000099

Onze referentie
2019000856

Uw referentie
201800921

Uw brief van
31 december 2013

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 31 december 2013 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van het geneesmiddel Orkambi®.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het Zorginstituut brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 34 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoeker aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het Zorginstituut kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Juridische beoordeling

Casus

Verzoeker lijdt aan Cystic Fibrosis (CF), veroorzaakt door twee mutaties: dF508 en R347P. De longarts heeft verklaard dat verzoeker de afgelopen jaren uitgebreide symptomatische therapie heeft gehad. Desondanks heeft hij dagelijks klachten van hoesten en slijm opgeven en heeft hij regelmatig pulmonale exacerbaties waarvoor hij antibiotisch moest worden behandeld. Zijn longfunctie is in de loopt der jaren sterk afgenomen (FEV1 van 54% van voorspeld). Gezien

de zeldzaamheid van zijn genetische mutatie is bij verzoeker een CFTR-functie onderzoek uitgevoerd in stamcellen uit de darm, door middel van de zogenoemde organoid techniek. Hierbij bleek dat de CFTR-functie sterk verbeterd kon worden door toediening van het middel Orkambi®. Gezien deze bevinding heeft verzoeker een maand proefbehandeling met Orkambi® ondergaan in het UMCU. Bij verzoeker werden vóór en vier weken ná de behandeling met Orkambi® metingen verricht ter onderbouwing van de effectiviteit in dit individuele geval. Na vier weken behandeling was er een subjectieve verbetering van klachten (verzoeker hoest niet meer, geen sputum, minder kortademig en veel meer energie) en een daling van de chlorideconcentratie in het zweet (van 85 > 42 mmol/L). De waarde tijdens behandeling valt in het normale gebied, wat er volgens de behandelend arts op duidt dat de normale fysiologie grotendeels wordt hersteld tijdens de behandeling (dat wil zeggen geen cystic fibrosis meer aantoonbaar). De longfunctie verbeterde met 10%.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
13 februari 2019

Onze referentie
2019000856

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van Orkambi® afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat verzoeker niet voldoet aan de voorwaarde van bijlage 2 Regeling zorgverzekering om in aanmerking te komen voor vergoeding van Orkambi®.

Beoordeling

Het geneesmiddel lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) is opgenomen in bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv). Om aanspraak te kunnen maken op vergoeding van geneesmiddelen die in bovengenoemde bijlage zijn opgenomen, moet voldaan zijn aan de daarbij horende voorwaarden. Uit de voorwaarden blijkt dat het middel uitsluitend voor vergoeding in aanmerking komt voor cystische fibrose (CF) patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.¹

Uit het dossier blijkt dat de CF van verzoeker veroorzaakt wordt door twee mutaties: dF508 en R347P. Deze mutaties komen niet overeen met de voorwaarde uit bijlage 2 van de Rzv.

Conclusie

Verzoeker voldoet niet aan de voorwaarde gesteld in bijlage 2 Rzv en kan daarom geen aanspraak maken op vergoeding van Orkambi® ten laste van de basisverzekering. Verweerder heeft de aanvraag derhalve terecht afgewezen.

Het advies

Het Zorginstituut heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert het Zorginstituut tot afwijzing van het verzoek.

Hoogachtend,

¹ Art. 114 Bijlage 2 Regeling zorgverzekering