



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**

9 februari 2023

**Onze referentie**

2022035480

Datum: 9 februari 2023

Betreft: Advies sluisplaatsing Tremelimumab AstraZeneca, Imjudo, Pombiliti en Hemgenix

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 sluisplaatsing van drie geneesmiddelen. Onderstaand treft u de conclusie aan. In de bijlage vindt u een uitgebreide onderbouwing van deze conclusie.

1. **Tremelimumab** voor twee indicaties, namelijk:
  - a) tremelimumab AstraZeneca in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) zonder sensibiliserende EGFR-mutaties of ALK-positieve mutaties.
  - b) Tremelimumab (Imjudo) in combinatie met durvalumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC).  
Beide indicaties tesamen voldoen aan het sluis criterium van >€40mln per jaar.
2. **Etranacogene dezaparvovec** (Hemgenix) is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers. Etranacogene dezaparvovec voldoet aan het sluis criterium van >€40mln.
3. **Cipaglucosidase alfa** (Pombiliti) is een langdurige enzymvervangingstherapie die wordt gebruikt in combinatie met de enzymstabilisator miglustat voor de behandeling van volwassenen met de ziekte van Pompe met late onset (zuur aglucosidase [GAA] -deficiëntie). Cipaglucosidase alfa/miglustat voldoet aan het sluis criterium van >€40mln per jaar.

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

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sarah Kleijnen', with a stylized flourish at the end.

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

**Tabel 1a | Risicoanalyse tremelimumab bij NSCLC**

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Tremelimumab (tremelimumab AstraZeneca)	<a href="#">EMA website</a>
Fabrikant	AstraZeneca	<a href="#">EMA website</a>
Indicatie CHMP	Tremelimumab AstraZeneca in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adults with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with no sensitising EGFR mutations or ALK positive mutations.	<a href="#">EMA website</a>
Nieuwe indicatie in Nederlands	Tremelimumab in combinatie met durvalumab en platinabevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) zonder sensibiliserende EGFR-mutaties of ALK-positieve mutaties	Fabrikant
Datum positieve CHMP	15-12-2022	<a href="#">EMA website</a>
Datum handelsvergunning EC	Nog niet bekend	
Aangekondigd als sluis kandidaat	ja	<a href="#">Sluis kandidatenbrief</a>
Patiëntvolume	<ol style="list-style-type: none"> <li>In 2020 waren er 9669 diagnoses NSCLC in Nederland. Hiervan zijn er 5027 stadium IV en 2163 stadium III. Totaal 7190.</li> <li>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 (490).</li> <li>In totaal bedraagt de groep dan 7680 patiënten. Echter, het aantal NSCLC patiënten met EGFR betreft zo'n 5%-10% van deze patiënten en ongeveer 1,5%-4% van de NSCLC patiënten bezit een ALK mutatie. Kortom 6,5%-14% heeft één van beide mutaties en 86%- 93,5% van het totaal (7680) heeft geen van beide. Alleen de laatste groep komt in aanmerking.</li> </ol> <p>Dat brengt het totaal op 6535 – 7105 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling. We gaan uit van <b>maximaal 7105 patiënten.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>IKNL 2020</li> <li>IKNL</li> <li>Sweis RF, et al., Cureus. 2016 Feb 26;8(2):e513.</li> </ol>

Behandelduur	75 mg tremelimumab plus 1500 mg durvalumab en chemotherapie gedurende maximaal vier cycli van 21 dagen, gevolgd door 1500 mg durvalumab eenmaal per 4 weken tot ziekteprogressie, met één extra dosis tremelimumab na chemotherapie in week 16/cyclus 6 (vijfde dosis). Totale dosis is dan $5 \times 75 = 375\text{mg}$	Johnson ML et al; J Clin Oncol. 2022 Nov. 3 ePub
Behandelmkosten	De prijs voor Tremelimumab AstraZeneca is nog niet bekend. De prijs van tremelimumab Imjudo van \$3432 per 1.25 ml (=25 mg) is daarom als referentie gebruikt. Een behandeling van 375mg kost dan $5 \times 3 \times \$3432 = \$51.480$ per patiënt per jaar. <b>Totale kosten bedragen dan <math>7105 \times \\$ 51.480 = \\$365.745.400</math></b>  Bedrag omgerekend in euro's is $0,92 \times \$365.765.400 =$ <b>€336.504.168.</b>	<a href="https://www.drugs.com">drugs.com</a>
Toelichting dosering	Tremelimumab wordt na 5 behandelingen gestaakt, er wordt doorbehandeld met alleen durvalumab	Johnson ML et al; J Clin Oncol. 2022 Nov. 3 ePub
Toekomstige indicatie uitbreidingen	Blaaskanker; Hoofd-halskanker; Mesothelioom; Niercelcarcinoom; Kleincellige longkanker; Solide tumoren; Urogenitale kanker	<a href="https://www.adisinsight.com">AdisInsight</a>
Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium	De kosten van tremelimumab zijn een optelling van de kosten bij deze indicatie plus de kosten van tremelimumab bij HCC (imjudo, zie volgende tabblad).*  <b>Aangezien het totale maximale kostenbeslag hoger uitvalt dan €40mln per jaar voldoet tremelimumab aan de criteria van de sluis.</b>	
Alternatieve behandelingen	Meerdere behandelingen mogelijk en beschikbaar, waaronder chemo plus alleen durvalumab	<a href="https://www.horizonscan.com">Horizonscan</a>

**Tabel 1b Risicoanalyse tremelimumab bij HCC**

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Tremelimumab (Imjudo)	<a href="#">EMA website</a>
Fabrikant	AstraZeneca	<a href="#">EMA website</a>
Indicatie CHMP	Imjudo in combination with durvalumab is indicated for the first line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).	<a href="#">EMA website</a>
Nieuwe indicatie in Nederlands	IMJUDO in combinatie met durvalumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC).	fabrikant
Datum positieve CHMP	15-12-2022	<a href="#">EMA website</a>
Datum handelsvergunning EC	Nog niet bekend	
Aangekondigd als sluis kandidaat	ja	<a href="#">Sluis kandidatenbrief</a>
Patiëntvolume	<p>1. Totaal aantal patiënten met HCC per jaar is 696. Hiervan 188 in stadium 2 en 145 in stadium 3, in totaal 333 patiënten.</p> <p>Voor de risicoanalyse wordt uitgegaan van een maximaal patiëntvolume van <b>333 patiënten</b>.</p>	1. IKNL 2020
Behandelduur	<p>Twee schema's zijn onderzocht.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Een eenmalige dosering van 300 mg tremelimumab + 1500 mg durvalumab elke vier weken of</li> <li>2. 75 mg tremelimumab 1 maal per 4 weken met een maximum van 4 doses + 1500 mg durvalumab elke vier weken.</li> </ol> <p>In beide schema's is de totale dosering tremelimumab 300 mg.</p>	Fabrikant; Abou-Alfa GK; NEJM. 2022 Jun. 6; 1(8)
Behandelmkosten	<p>De Nederlandse prijs is nog niet bekend. In de VS is de prijs \$3432 per 1.25 ml (=25 mg). Een behandeling van 300mg kost dan 12 x \$3432 = \$41.184 per patiënt.</p> <p><b>Totale kosten bedragen dan 333 x \$41.184 = \$13.714.272 per jaar.</b></p> <p>Omgerekend naar euro's is dit <b>€12.617.130,20</b>.</p>	<a href="#">drugs.com</a>

Toelichting dosering	Kan zijn eenmalig 300mg of vier keer 75mg. Dan stopt de toepassing van tremulimumab en wordt doorbehandeld met alleen durvalumab.	Abou-Alfa GK; NEJM. 2022 Jun. 6; 1(8)
Toekomstige indicatie uitbreidingen	Baaskanker; Hoofd-halskanker; Mesothelioom; Niercelcarcinoom; Kleincellige longkanker; Solide tumoren; Urogenitale kanker	<a href="#">AdisInsight</a>
Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium	De kosten van tremelimumab zijn een optelling van de kosten bij deze indicatie plus de kosten van tremelimumab bij NSCLC (zie vorige tabblad)*  <b>Aangezien het totale maximale kostenbeslag hoger uitvalt dan €40mln per jaar voldoet tremelimumab aan de criteria van de sluis.</b>	
Alternatieve behandelingen	Sorafenib, lenvatinib, durvalumab	

*\* Gezien de sluis van toepassing is op de werkzame stof geldt dat de indicaties gezamenlijk worden bekeken in het sluisadvies.*

**Tabel 2 | Risicoanalyse Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)**

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	<a href="#">EMA website</a>
Fabrikant	CSL Behring	<a href="#">EMA website</a>
Indicatie CHMP	Hemgenix is indicated for the treatment of severe and moderately severe Haemophilia B (congenital Factor IX deficiency) in adult patients without a history of Factor IX inhibitors.	<a href="#">EMA website</a>
Nieuwe indicatie in Nederlands	Hemgenix is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers.	
Datum positieve CHMP	15-12-2022	<a href="#">EMA website</a>
Datum handelsvergunning EC	Nog onbekend	
Aangekondigd als sluis kandidaat	Ja.	<a href="#">Sluis kandidatenbrief</a>
Patiëntvolume	<ol style="list-style-type: none"> <li>Het totaal aantal patiënten met hemofilie in Nederland bedraagt 1700; 15% hiervan heeft hemofilie B, m.a.w. ongeveer 255 patiënten hebben hemofilie B.</li> <li>Het register van HemoNED laat zien dat er 176 patiënten zijn met hemofilie B en dat hiervan 34 matige hemofilie B hebben en 86 ernstige hemofilie B hebben (= 120 patiënten matig-ernstige hemofilie B in register opgenomen = 68% van het totaal en uitgaande van 255 patiënten * 68% mild -ernstig = 173 patiënten.</li> <li>Hiervan heeft 97%-98,5% geen antilichamen ontwikkeld tegen factor IX door een voorgaande behandeling.</li> <li>Van de groep matig / ernstige hemofilie B zonder remmervorming zal naar verwachting 79% volwassen zijn.</li> <li>Een deel hiervan heeft hep B / hep C / HIV gehad, daarnaast wordt een deel al in studieverband behandeld. Met andere woorden mogelijk komen er minder personen in aanmerking voor deze behandeling in de praktijk. Voor de sluisadviezen dient echter uit te</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li><a href="#">Amsterdam UMC Locatie AMC - Hemofilie</a></li> <li><a href="#">Jaarrapportages   Stichting HemoNED</a></li> <li><a href="#">DiMichelle D; BJH; 2007, 138, 305-315</a></li> <li>Jaarrapportages   Stichting HemoNED)</li> <li>Horizonscan</li> </ol>

Onderwerp	Invulling	Bron
	<p>worden gegaan van de geregistreerde indicatie voor het bepalen van het maximale risico. Om die reden is deze laatste stap buiten beschouwing gelaten en komen er maximaal 135 personen in aanmerking voor Etranacogene dezaparvovec.</p> <p>Voor de risicoanalyse wordt daarom uitgegaan van een maximaal patiëntvolume van <b>135 patiënten</b>.</p>	
Behandelduur	Patiënten ontvangen <b>eenmalig</b> een dosis van $2 \times 10^{13}$ gc/kg.	<a href="#">NCT03569891</a> , <a href="#">NCT03489291</a>
Behandelmkosten per patiënt	Er is nog geen Nederlandse prijs bekend. Wel is er een Amerikaanse prijs bekend die bij afwezigheid van de Nederlandse prijs dient als referentie. Hemgenix krijgt een prijs van 3,5 miljoen dollar per gebruik. Dit is komt met de huidige koers neer op <b>€3.234.350 per gebruik</b> .	<a href="#">Forbes</a>
Toelichting dosering	Patiënten ontvangen eenmalig <b>een dosis van <math>2 \times 10^{13}</math> gc/kg</b> .	<a href="#">NCT03569891</a> , <a href="#">NCT03489291</a>
Toekomstige indicatie uitbreidingen	Geen bekend en verwacht.	<a href="#">Horizonscan</a>
Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium	<p>Uitgaande van <b>135</b> patiënten per jaar, die <b>eenmalig</b> worden behandeld met een prijs van <b>€3.234.350</b> per patiënt, komt het maximale budget uit op <b>€436.637.250</b>.</p> <p>Aangezien het totale maximale kostenbeslag hoger uitvalt dan €40.000.000 per jaar voldoet Etranacogene dezaparvovec aan de criteria van de sluis.</p>	
Alternatieve behandelingen	Huidige behandeling bestaat uit intraveneus stollingsfactor IX concentraat (uit plasma bereid of recombinant). Er zijn producten met standaard en verlengde halfwaardetijd.	<a href="#">Horizonscan</a>



**Tabel 3 | Risicoanalyse Pombiliti (cipagluco­sidase alfa)**

Onderwerp	Invulling	Bron
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	Pombiliti (cipagluco­sidase alfa)	<a href="#">EMA website</a>
Fabrikant	Amicus	<a href="#">EMA website</a>
Indicatie CHMP	Pombiliti (cipagluco­sidase alfa) is a long-term enzyme replacement therapy used in combination with the enzyme stabiliser miglustat for the treatment of adults with late-onset Pompe disease (acid $\alpha$ -gluco­sidase [GAA] deficiency).	<a href="#">EMA website</a>
Nieuwe indicatie in Nederlands	Pombiliti (cipagluco­sidase alfa) is een langdurige enzymvervangingstherapie die wordt gebruikt in combinatie met de enzymstabilisator miglustat voor de behandeling van volwassenen met de ziekte van Pompe met late onset (zuur $\alpha$ gluco­sidase [GAA] -deficiëntie).	fabrikant
Datum positieve CHMP	15-12-2022	<a href="#">EMA website</a>
Datum handelsvergunning EC	Nog niet bekend	
Aangekondigd als sluis­kandidaat	ja	<a href="#">Sluis­kandidaten­brief</a>
Patiënt­volume	<p>1. Cipal­gluco­sidase alfa kan een vervanger zijn van al­gluco­sidase alfa. In 2021 werden 143 patiënten behandeld met al­gluco­sidase alfa. Aanname is, dat dit grotendeels late onset patiënten zijn, die in aanmerking kunnen komen voor behandeling met cipal­gluco­sidase alfa.</p> <p>Voor de risicoanalyse wordt uitgegaan van een maximaal patiënt­volume van <b>143 patiënten</b>.</p>	1. <a href="#">GIP­databank</a>
Behandelduur	Chronisch, levenslang	
Behandelkosten	De prijs is nog niet bekend. Volgens de fabrikant zullen de behandelkosten overeenkomen met die van al­gluco­sidase. Deze bedragen €476.227 per patiënt per jaar.	fabrikant
Toelichting dosering	<b>n.v.t.</b>	
Toekomstige indicatie uitbreidingen	Mogelijk uitbreiding naar kinderen	Horizonscan

<p>Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium</p>	<p>Uitgaande van <b>143 patiënten per jaar</b>, die worden behandeld tegen een gemiddelde prijs van <b>€476.227</b> per patiënt, komt het maximale budget uit op <b>€68.100.461 per jaar</b>.</p> <p>Aangezien het totale maximale kostenbeslag hoger uitvalt dan €40mln per jaar voldoet cipaglucoSidase alfa aan de criteria van de sluis.</p>	
<p>Alternatieve behandelingen</p>	<p>Alglucosidase alfa is de huidige behandeling, Avalglucosidase alfa is geregistreerd (zit in de sluis)</p>	<p><a href="#">Horizonscan</a></p>