



Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

De minister

Directie Geneesmiddelen  
en Medische Technologie  
Financiële arrangementen

Ontworpen door

Datum Document

Kenmerk  
1154624-165492-Z

Bijlage(n)

# nota

(ter beslissing)

Ibrutinib

Paraaf directeur

DGCZ

dFEZ

*digac  
30/6*

## 1 Aanleiding voor deze nota

U heeft op 26 mei 2016 het geneesmiddel ibrutinib (merknaam: Imbruvica) in de sluis geplaatst voor zover verstrekt als eerstelijnsbehandeling van chronisch lymfatische leukemie (CLL) zonder del(17p) of TP53-mutatie (hierna: uitgesloten indicatie).<sup>1</sup> Aanleiding hiervoor was een verwacht kostenbeslag van meer dan € 40 miljoen voor de uitgesloten indicatie en op termijn een totaal kostenbeslag van meer dan € 100 miljoen door alle indicaties.

Het Zorginstituut Nederland (hierna: Zorginstituut) heeft op 8 juni een advies uitgebracht en stelt daarin een therapeutische minderwaarde vast voor het grootste deel van de uitgesloten indicatie, namelijk voor fitte en minder fitte patiënten (zoals geclassificeerd in de behandelrichtlijn door de beroepsgroep). Voor deze groep voldoet ibrutinib dan ook niet aan het wettelijk criterium 'stand van wetenschap en praktijk.' Voor een kleine subgroep van niet fitte patiënten adviseert het Zorginstituut echter ibrutinib wel op te nemen in het verzekerde pakket op basis van een therapeutische meerwaarde. In deze nota wordt u gevraagd een besluit te nemen over het vervolg van de sluisprocedure voor ibrutinib.

## 2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

Beslispunt 1: stemt u in met het voortzetten van de sluis voor de grootste groep patiënten waarvoor een minderwaarde is vastgesteld. Dit zijn de fitte en minder fitte patiënten.

Gelet op het advies van het Zorginstituut, lijkt het misschien niet logisch om de sluis te handhaven terwijl het geen verzekerde zorg is. Toch willen wij de voordeur op slot houden omdat het financiële risico zich op korte termijn weer kan voordoen. Redenen voor deze aanpak zijn:

- Wanneer u nu besluit ibrutinib uit de sluis te halen, is het niet mogelijk om op een later moment alsnog de sluis in te stellen. De sluis kan alleen worden ingezet voor intramurale nieuwe producten tot 2 maanden na registra-

<sup>1</sup> Staatscourant 2016 nr. 27900, 26 mei 2016, kenmerk 968401-150388-Z



tie. Ibrutinib is echter in juni 2016 reeds geregistreerd voor deze fitte en minder fitte patiënten.

- Als ibrutinib eenmaal uit de sluis is gehaald, kan het product op ieder moment toch alsnog verzekerde zorg worden wanneer het product voldoet aan de 'stand van wetenschap en praktijk'. Het product kan bijvoorbeeld alsnog aan dit criterium voldoen na publicatie van een nieuwe klinische studie of nieuwe behandelrichtlijn, zonder een nieuw advies van het Zorginstituut.
- Het Zorginstituut verwacht op korte termijn nieuwe klinische gegevens waaruit kan blijken dat het ibrutinib voor de fitte en minder fitte patiënten toch voldoet aan de 'stand van wetenschap en praktijk'. Aangezien het financiële risico zich dan dus alsnog voordoet, is opheffing van de sluis voor deze groep niet wenselijk

**Directie Geneesmiddelen  
en Medische Technologie**  
Financiële arrangementen  
**Kenmerk**

#### Alternatief

U kunt besluiten om de sluis voor ibrutinib op te heffen. Indien u dit besluit is het niet mogelijk om het financiële risico op een later moment af te dekken omdat dit intramurale product dan is geregistreerd, 'stand van wetenschap en praktijk is', en niet opnieuw in de sluis geplaatst kan worden.

Beslispunt 2: stemt u in met het opvolgen van het advies van het Zorginstituut om ibrutinib op te nemen in het basispakket voor die patiënten waarvoor een meerwaarde is vastgesteld.

Wij adviseren u om voor de subgroep van niet fitte patiënten het advies van het Zorginstituut te volgen en ibrutinib voor deze groep tijdelijk toe te laten tot het verzekerde pakket. Aanleiding hiervoor is:

5.1.2b

Beslispunt 3: Wijzigen van de Regeling zorgverzekering

Indien u akkoord bent met beslispunt 1 en 2, adviseren wij u in te stemmen met



het wijzigen van de Regeling zorgverzekering, waardoor ibrutinib voor zover verstrekt als eerstelijnsbehandeling van niet fitte patiënten met CLL zonder del(17p) of TP53-mutatie bij wie toepassing van anti-CD20 niet geschikt is, wordt opgenomen in het basispakket. Indien u akkoord bent, verzoeken wij u de Regeling en de toelichting op de regeling voor het zomerreces te tekenen in verband met tijdige publicatie in de Staatscourant.

**Directie Geneesmiddelen  
en Medische Technologie**  
Financiële arrangementen  
**Kenmerk**

#### Beslispunt 4: Informeren van het parlement in de voortgangsbrief financiële arrangementen

Indien u akkoord bent met beslispunt 1 en 2, adviseren wij u om dit besluit, naast publicatie in de Staatscourant, ook op te nemen in de voortgangsbrief financiële arrangementen aan het parlement die na de zomer verstuurd wordt.

#### *Alternatief*

U kunt besluiten om het parlement te informeren door middel van een aparte brief aan de Tweede Kamer.

### **3 Samenvatting en conclusies**

#### *Tijdelijk opname subgroep*

- De subgroep van niet fitte patiënten wordt in dit specifieke geval zonder prijsonderhandelingen uitgezonderd van de sluis en stroomt tijdelijk het basispakket in. Hiervoor wordt een termijn tot 1 januari 2020 gehanteerd om de mogelijkheid open te houden deze subgroep te betrekken bij de voortzetting van de sluisprocedure (advisering Zorginstituut, prijsonderhandelingen en gepast gebruik) voor de totale patiëntenpopulatie. Het totale financiële risico dat aanleiding gaf tot toepassing van de sluis bedraagt immers maar net iets meer dan € 40 mln.

#### *Vervolg sluisprocedure en eventuele onderhandelingen*

- Indien de leverancier op termijn besluit opnieuw een dossier in te dienen bij het Zorginstituut voor de uitgesloten indicatie dan zal na advisering door het Zorginstituut opnieuw worden afgewogen of prijsonderhandelingen noodzakelijk zijn. U ontvangt dan een nieuwe nota.

5.1.20

#### *Gepast gebruik en richtlijn beroepsgroep*

- Het Zorginstituut geeft aan dat gepast gebruik van ibrutinib bij deze subgroep kan worden ondersteund door de relevante behandelrichtlijn. Dit beperkt het risico dat de behandeling van (minder) fitte patiënten met ibrutinib toch vergoed wordt. Daarnaast gaat het Zorginstituut gepast gebruik actief monitoren. Het Zorginstituut geeft aan dat indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen, dit aanleiding kan zijn om opnieuw de positie van ibrutinib binnen het indicatiegebied CLL te beoordelen.

#### *Budget impact (Bron: Zorginstituut)*

- Het kost € 69.839 om één patiënt een jaar te behandelen met ibrutinib. De grootte van de subgroep van niet-fitte patiënten ligt tussen de 27 tot 79 patiënten in het derde jaar na vergoeding, hetgeen zich vertaalt in een budget





impact van € 1,9 tot € 5,5 miljoen in het derde jaar na vergoeding. De totale budget impact bij vergoeding van ibrutinib voor de gehele CLL indicatie kan oplopen tot € 41,9 miljoen in 2019.

- De verwachting is dat binnen afzienbare termijn ook ander indicaties geregistreerd worden. In dit geval kan de totale budget impact oplopen tot € 101,7 miljoen in 2019.

**Directie Geneesmiddelen  
en Medische Technologie**  
Financiële arrangementen  
**Kenmerk**

#### *Indicatiestelling*

- Ibrutinib is een intramuraal geneesmiddel dat reeds wordt verstrekt voor de volgende indicaties:
  - als monotherapie bij Waldenströms macroglobulinemie die ten minste één keer eerder is behandeld óf als eerstelijnsbehandeling indien chemo-immunotherapie niet geschikt is;
  - als monotherapie bij gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom.
  - als monotherapie óf in combinatie met bendamustine en rituximab bij CLL die ten minste één keer eerder behandeld is;
  - als monotherapie bij CLL die niet eerder behandeld is indien sprake is van een 17p-deletie of TP53-mutatie en chemo-immunotherapie niet geschikt is voor de patiënt.
- De recentelijk geregistreerde indicatie voor ibrutinib is: 'monotherapie bij chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder behandeld is.' Ibrutinib is in de sluis geplaatst voor het deze populatie, met uitzondering van de reeds geregistreerde indicatie als monotherapie bij CLL die niet eerder behandeld is indien sprake is van een 17p-deletie of TP53-mutatie en chemo-immunotherapie niet geschikt is voor de patiënt.
- Op basis van openbare informatiebronnen is de verwachting dat te zijner tijd ook registratie verzocht zal worden voor de behandeling van diffuus grootcellig B-lymfoom en voor de tweedelijnsbehandeling van non-Hodgkins lymfoom.

#### **4 Draagvlak politiek**

We verwachten politiek draagvlak om de behandeling van de subgroep van niet fitte patiënten op te nemen in het verzekerde pakket omdat voor deze patiënten een therapeutische meerwaarde is vastgesteld door het Zorginstituut.

5.1.2b

5.1.2b

#### **5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie**

Er kan onrust ontstaan indien u niet besluit om de kleine subpopulatie van niet fitte patiënten uit te zonderen van de sluisprocedure. Deze patiënten zullen dan in onzekerheid verkeren over de vergoeding van ibrutinib totdat de sluisprocedure voortgezet kan worden voor de groep fitte en minder fitte patiënten.

#### **6 Financiële en personele gevolgen**

Het Zorginstituut schat de budgetimpact voor de behandeling van de subgroep van niet-fitte patiënten met CLL zonder del(17p) of TP53-mutatie op maximaal 5,5 miljoen euro in het derde jaar na vergoeding.

#### **7 Juridische aspecten en haalbaarheid**

Het voorgestelde besluit is juridisch haalbaar. Het Besluit zorgverzekering staat toe het uitzonderen van bepaalde vormen van zorg uit het basispakket deels ongedaan te maken. Wel wordt gewezen op enkele aandachtspunten:

- van belang is dat de behandeling van de subgroep van niet fitte patiënten die tijdelijk in het basispakket stroomt door zorgverzekeraars goed is af te



bakenen van de behandeling van de subgroep patiënten die nog wel in de pakketsluis blijven staan. Dit moet gewaarborgd worden met de richtlijnen van de beroepsgroep;

- de wijzigingsregeling is voorzien van een uitgebreide motivering in de toelichting. De onderhavige situatie doet zich namelijk voor het eerst voor. Het huidige beleid voor de pakketsluis voorziet daarin niet. In de toelichting op de voorgedragen algemene maatregel van bestuur voor de wettelijke uitwerking van de pakketsluis wordt verondersteld dat er geen aanleiding is om maatregelen te treffen als het Zorginstituut van oordeel is dat de behandeling met het geneesmiddel niet effectief is. Bij die veronderstelling is echter niet expliciet rekening gehouden met de mogelijkheid dat, zoals in dit geval, de behandeling op termijn wel effectief kan blijken;
- het behoeft enige uitleg dat de pakketsluis van toepassing blijft onder gedeeltelijke en tijdelijke opheffing. Dit wordt in de toelichting gedaan door steeds te refereren aan toepassing van de sluisprocedure op de oorspronkelijk uitgesloten indicaties;

**Directie Geneesmiddelen  
en Medische Technologie**  
Financiële arrangementen  
**Kenmerk**

5.2b

#### **8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)**

Deze nota is afgestemd met GMT, FEZ, WJZ en Z.

#### **9 Gevolgen administratieve lasten**

Niet van toepassing

#### **10. Toezeggingen**

Niet van toepassing

5.1.2e

**Van:** 5.1.2e  
**Verzonden:** donderdag 8 december 2022 14:46  
**Aan:** 5.1.2e  
**Onderwerp:** FW: Besluit Ibrutinib kleine populatie

**Van:** 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>  
**Verzonden:** donderdag 6 juli 2017 13:58  
**Aan:** 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>  
**Onderwerp:** FW: Besluit Ibrutinib

Verzonden met BlackBerry Work  
[www.blackberry.com](http://www.blackberry.com)

**Van:** 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>  
**Datum:** donderdag 06 jul. 2017 12:53 PM  
**Aan:** Schippers, E.I. (Edith Ingeborg) <5.1.2e@minvws.nl>  
**Kopie:** 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>  
**Onderwerp:** Besluit Ibrutinib

Beste Edith,

Hierbij de bevestiging van wat we zojuist telefonisch besproken over de sluisprocedure rondom Ibrutinib na mijn toelichting daarop.

- Je bent alsnog akkoord met de beslisspunten in de nota om Ibrutinib voor het grootste gedeelte in de sluis te laten. Alleen voor een kleine indicatie is er toegang tot het pakket conform nota.
- Daarnaast heb je ons gevraagd alsnog eens naar de criteria sluis AMvB te kijken om te zien of dit soort situaties toch niet op een andere wijze zijn te ondervangen waarbij we borgen dat dure geneesmiddelen niet later alsnog via een omweg het pakket instromen.

Dank!  
 Vriendelijke groet

5.1.2e

VWS





Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

# Ibrutinib

Alle slides

*2020, 2021*

# Achtergrond

- Begin juli ontvingen wij van ZIN het onderhandeladvies over ibrutinib voor de 1<sup>e</sup> lijns behandeling van CLL
  - ZIN gaf in overweging om Janssen te vragen om een openbare prijsverlaging
  - Advies om ibrutinib alleen op te nemen na prijsonderhandeling
  - Prijsverlaging van 60% tot 75% nodig om kosteneffectief te zijn
- Wij hebben Janssen eind juli gevraagd 5.1.2b
- Janssen 5.1.2b  
voorstel voor een arrangement



# Huidige ibrutinib onderhandeling is voor 1<sup>e</sup> lijns CLL zonder del17p

Indicatie			Ibrutinib	Buiten reikwijdte verzoek		Ibru + <small>Buiten reikwijdte verzoek</small>
Met del17p - 72 ptn <i>(in aanmerking 64 ptn)</i>			Ja (al vergoed)	Buiten reikwijdte verzoek		Nee
Zonder del17p	Niet fit	met IGHV - 139 ptn <i>(in aanmerking 14 ptn)</i>	Ja (huidige onderhandeling)			Ja (mogelijke registratie mid 2022)
		Zonder IGHV - 208 ptn <i>(in aanmerking 83 ptn)</i>	Ja (huidige onderhandeling)			Ja (mogelijke registratie mid 2022)
	Fit	Zonder IGHV - 138 ptn <i>(in aanmerking 62 ptn)</i>	Ja (huidige onderhandeling)			Nee
		Met IGHV	Geen SvWP			Nee

# Wij stellen voor om

5.1.2b

5.1.2b

## Uitgangspunten mandaat

Buiten reikwijdte verzoek

5.1.2b

# Dit komt neer op

## Financieel mandaat

5.1.2b



## Verwachte budget impact en uitgavenplafond

- Indien alle ptn behandeld worden met ibrutinib, dus geen chemo,

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek

5.1.2b



Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek



Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

# Back-up

Dinsdag 15 Januari



5.1.2b

## Overlappende sub-indicaties binnen 1<sup>e</sup> lijn CLL:

5.1.2b

- Geen onnodig financieel risico accepteren

Buiten reikwijdte verzoek



Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

# Afspraak geldig voor toekomstige (combinatie) behandelingen 1<sup>e</sup> lijn CLL

Lange deal, rekening houden met WGP daling

Includeren combinatiebehandeling V+I?

Buiten reikwijdte verzoek

- Combinatie pas vanaf 2023 verwacht, nog onduidelijk waar deze ingezet wordt

Buiten reikwijdte verzoek

# Ibrutinib – ZIN advies inhoudelijk

...



# Samenvatting advies effectiviteit

**Ibrutinib voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de volgende patiëntengroepen:**

- Fitte patiënten  $\leq$  65-70 zonder del17p / TP53 mutatie, en ongemuteerd IGHV
- Fitte patiënten  $>$  65-70 zonder del17p / TP53
- Niet fitte patiënten zonder del17p / TP53

**Voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk voor:**

- Fitte patiënten met een gemuteerde IGHV zonder del17p / TP53

**Eerder goedgekeurd voor CLL lijn:**

- Niet fitte patiënten zonder del17p / TP53 bij wie toepassing van anti-CD20 gecontra-indiceerd is
- Voor de sluis: patiënten met del17p/TP53 in 2<sup>e</sup> lijn

**De werkgroep heeft een voorkeur voor het gebruik van ibrutinib mono ipv in combinatie met obinutuzumab**

# Samenvatting advies effectiviteit

## **Fitte patiënten $\leq$ 65-70 zonder del17p / TP53 mutatie, en ongemuteerd IGHV**

- Effect ibrutinib op de kans van sterfte t.o.v. FCR is nog niet aangetoond
- Behandeling ibrutinib met rituximab resulteert waarschijnlijk in een klinische relevantie verlaging van de kans op sterfte tov FCR. Er is onzekerheid over de data, deze is nog prematuur. Het is onzeker of het verschil 6 maanden betreft.
- Effect ibrutinib op de PFS t.o.v. FCR is nog niet aangetoond
- PFS is waarschijnlijk klinisch relevant met ibrutinib t.o.v. FCR voor patiënten met ongemuteerde IGHV. Het is onzeker of de mediane PFS tenminste 6 maanden is (de mediane PFS is nog niet bereikt)

## **Fitte patiënten > 65-70 zonder del17p / TP53**

- Onzeker of de behandeling met ibrutinib kan leiden tot een klinisch relevante verbetering van het risico op sterfte tov BR
- Behandeling met ibrutinib resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de PFS. De mediane PFS is nog niet bereikt, maar verschil tov BR lijkt > 6 maanden

## **Niet fitte patiënten zonder del17p / TP53**

- Effect ibrutinib op de kans van sterfte tov CO is zeer onzeker
- Ibrutinib plus obinutuzumab levert mogelijk een verbetering op de tijd tot volgende behandeling
- Effect ibrutinib op de PFS tov CO is (nog) niet aangetoond

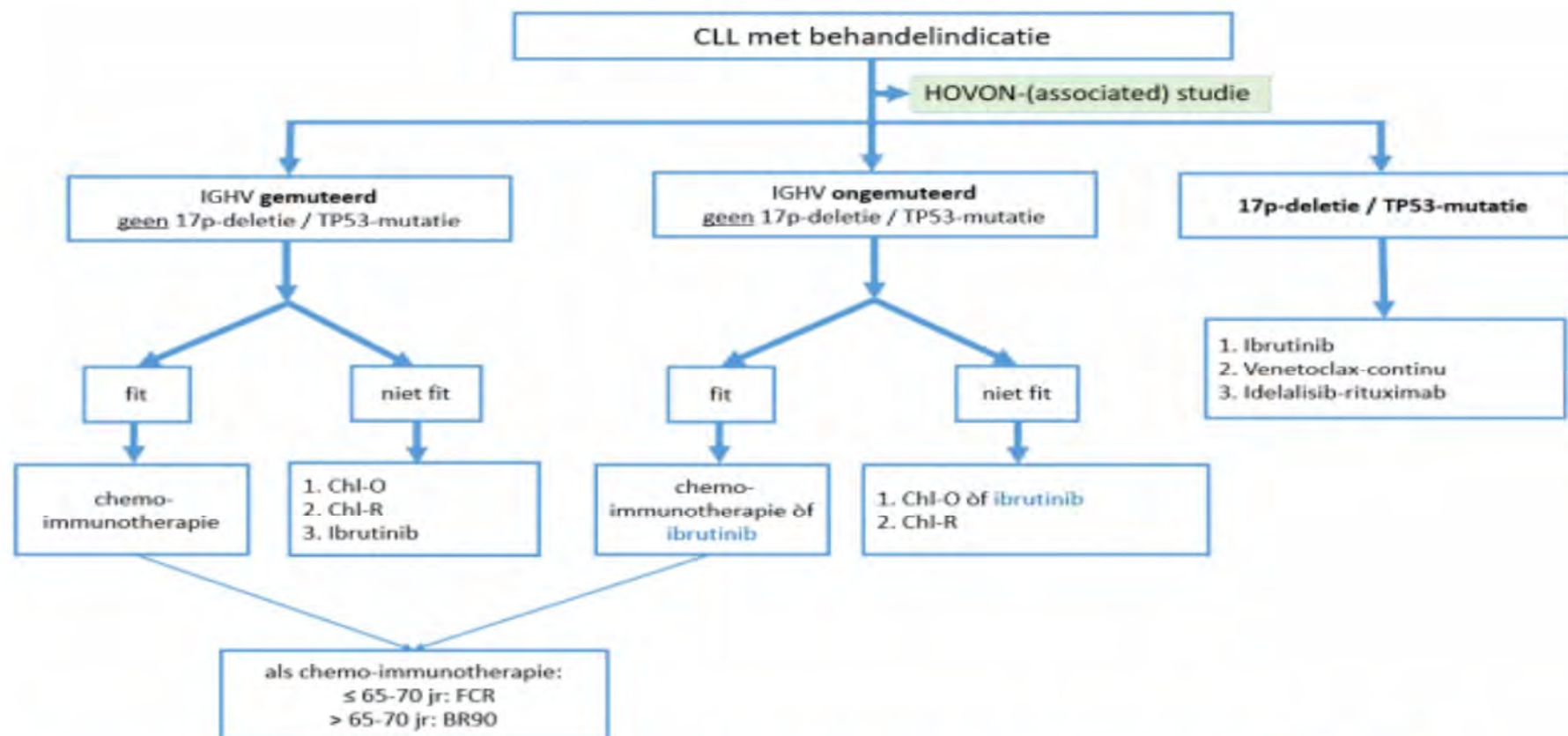
## SvW&P vs richtlijn Hovon

Zonder del17p of TP53	Huidige behandeling	SvW&P
fit + $\leq$ 65-70 jaar	FCR	Ongemuteerd IGHV: JA Gemuteerd IGHV: NEE (onvoldoende bewijs)
Fit + > 65-70 jaar	BR	JA
Niet fit	CO	JA

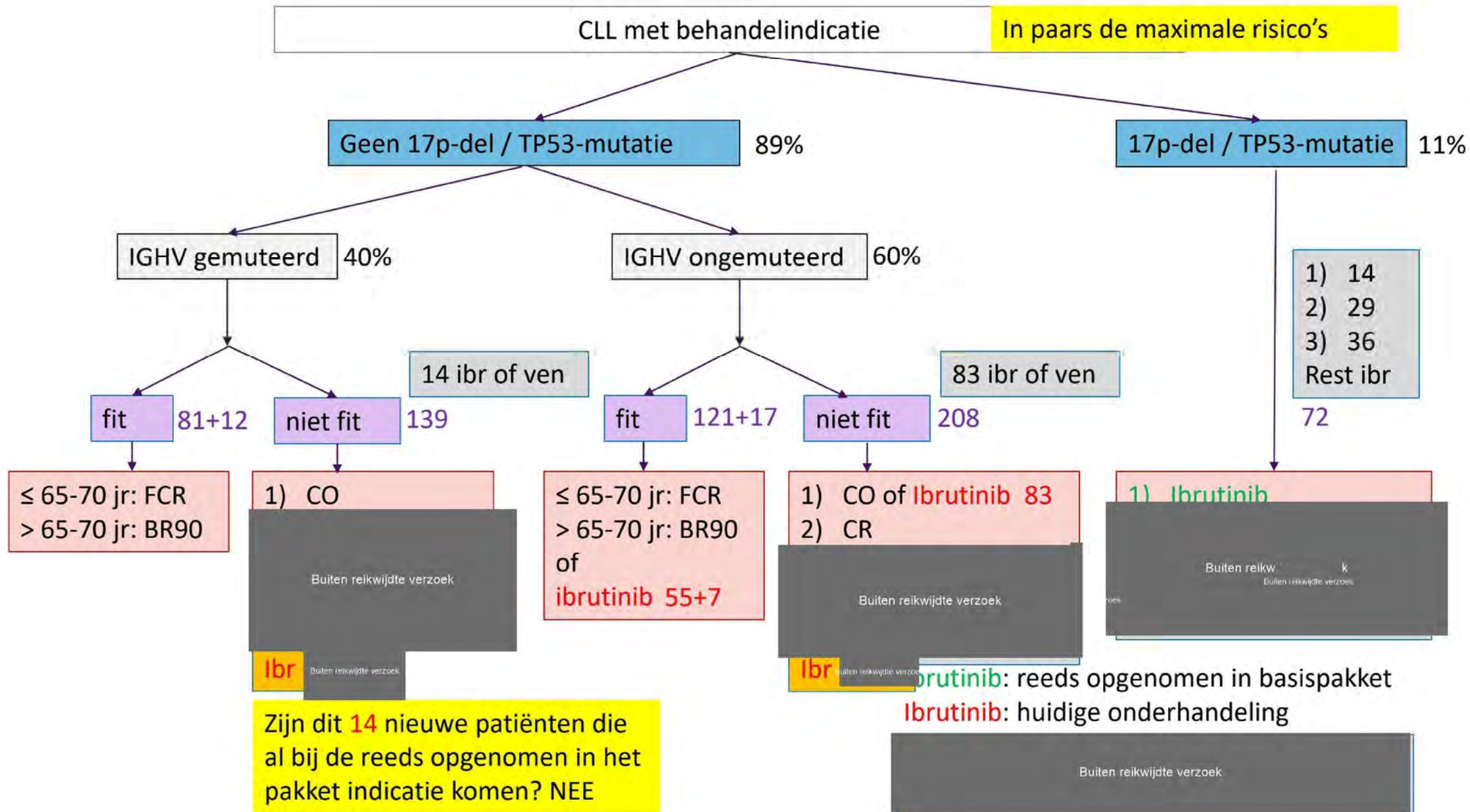
Buiten reikwijdte verzoek

Zonder del17p of TP53	Huidige behandeling	Richtlijn	
fit + $\leq$ 65-70 jaar	FCR	Ongemuteerd IGHV: FCR of ibrutinib Gemuteerd IGHV: FCR	
Fit + > 65-70 jaar	BR	Ongemuteerd IGHV: BR90 of ibrutinib <b>Gemuteerd IGHV: BR</b>	
Niet fit	CO	Ongemuteerd IGHV: 1) CO of ibrutinib, 2) CR Gemuteerd IGHV: 1) CO, 2) CR, 3) ibrutinib	

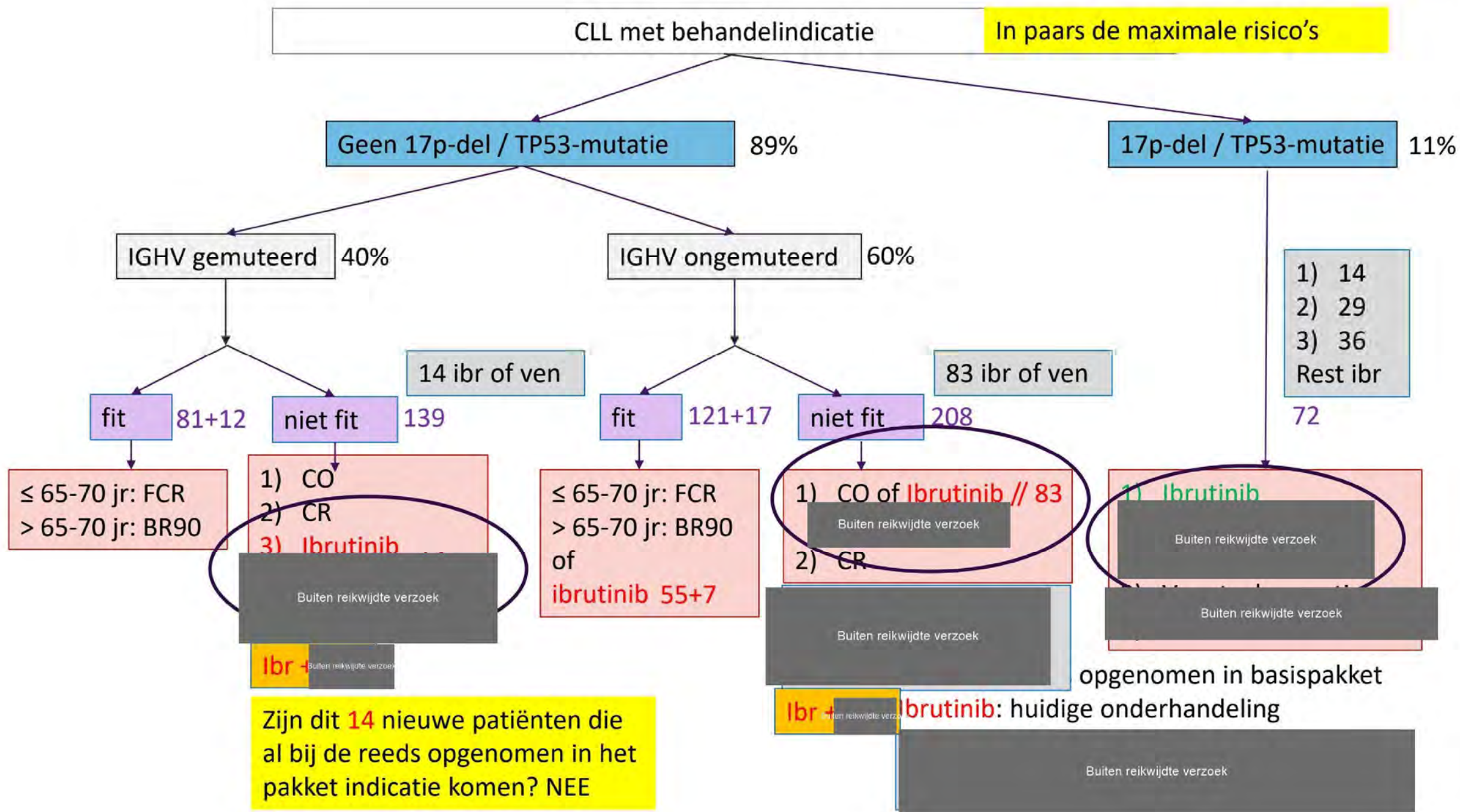


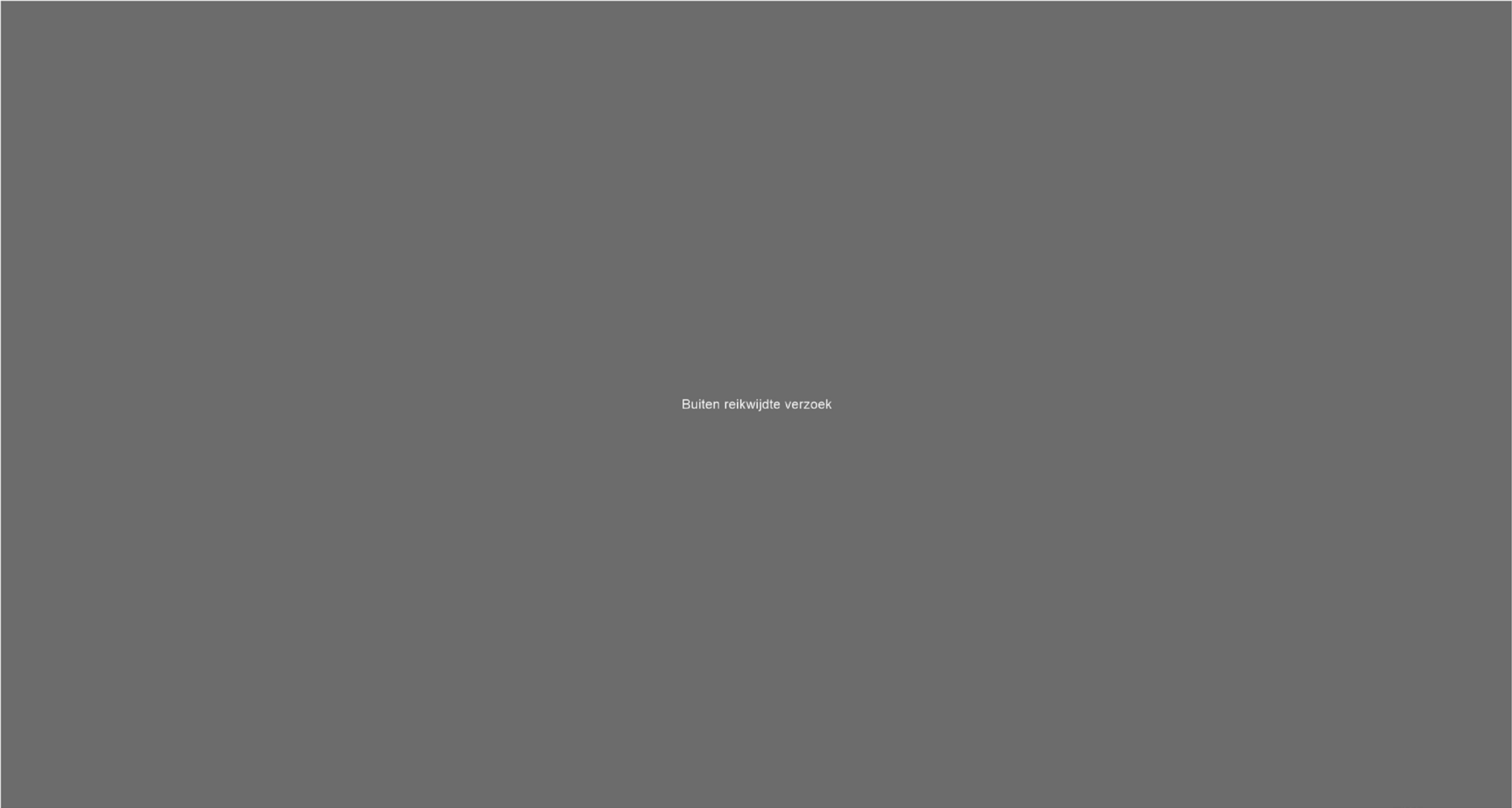


Deze medicatie kan op dit moment nog niet voorgeschreven worden, omdat het nog niet vergoed wordt



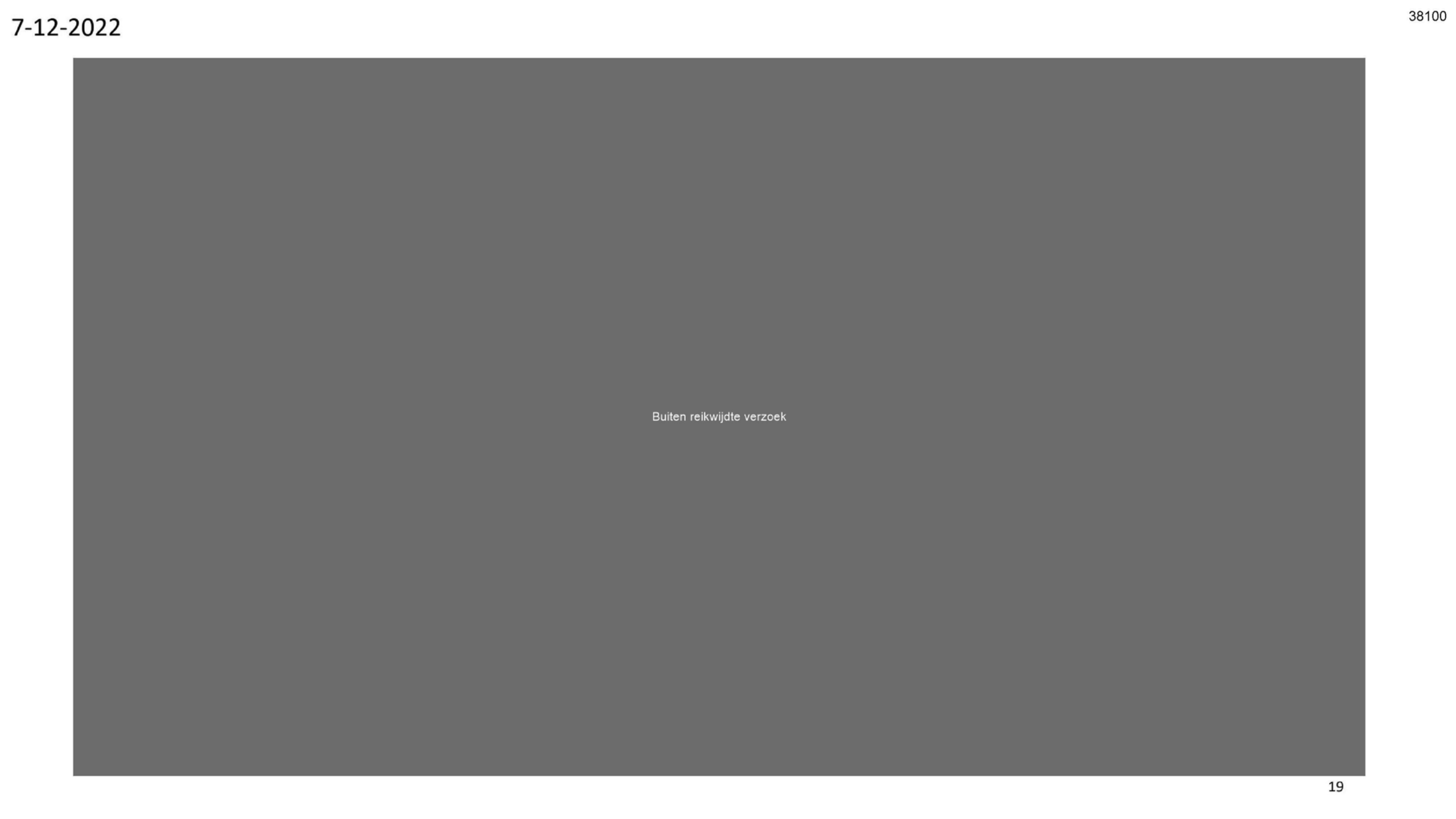


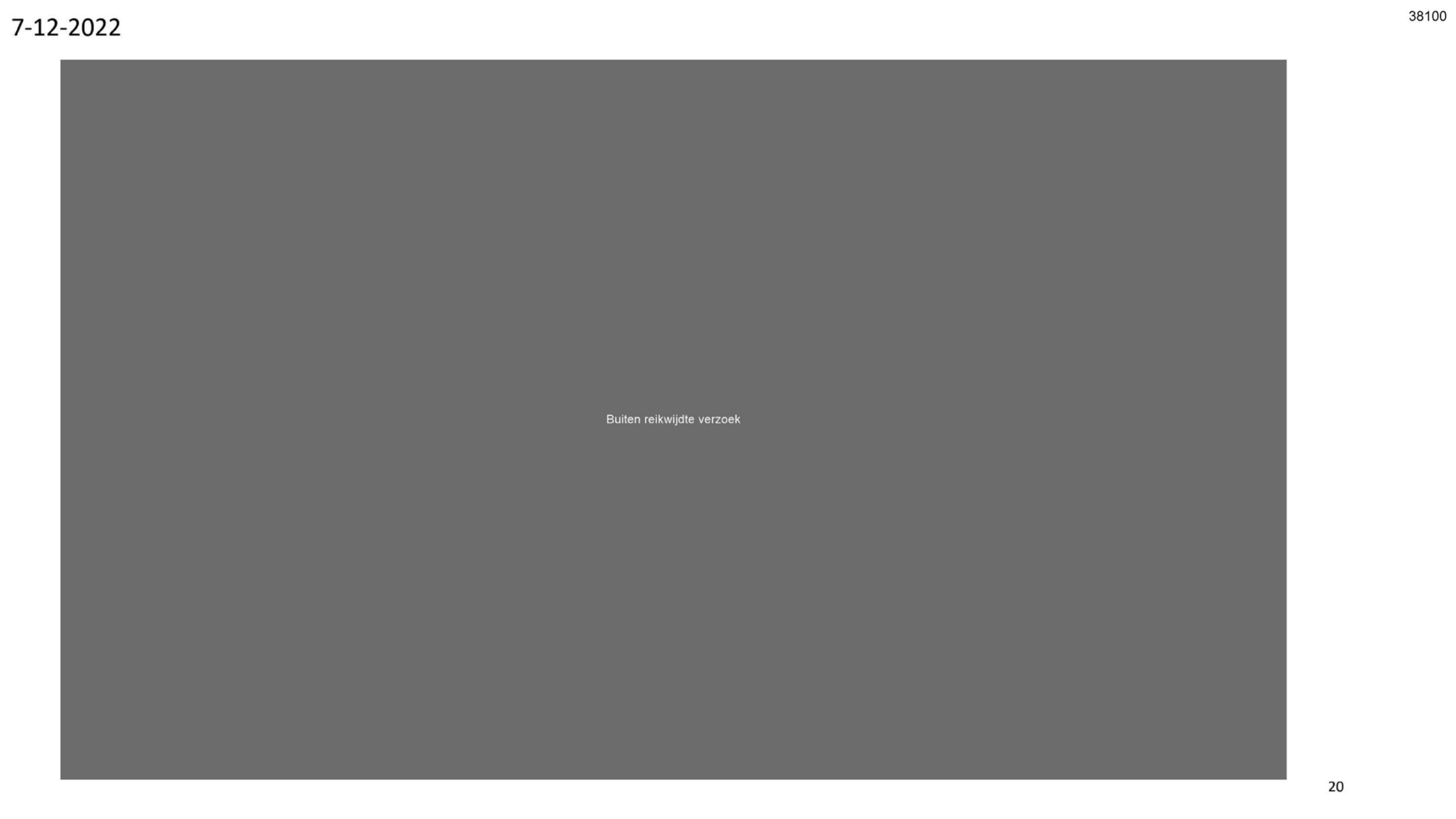


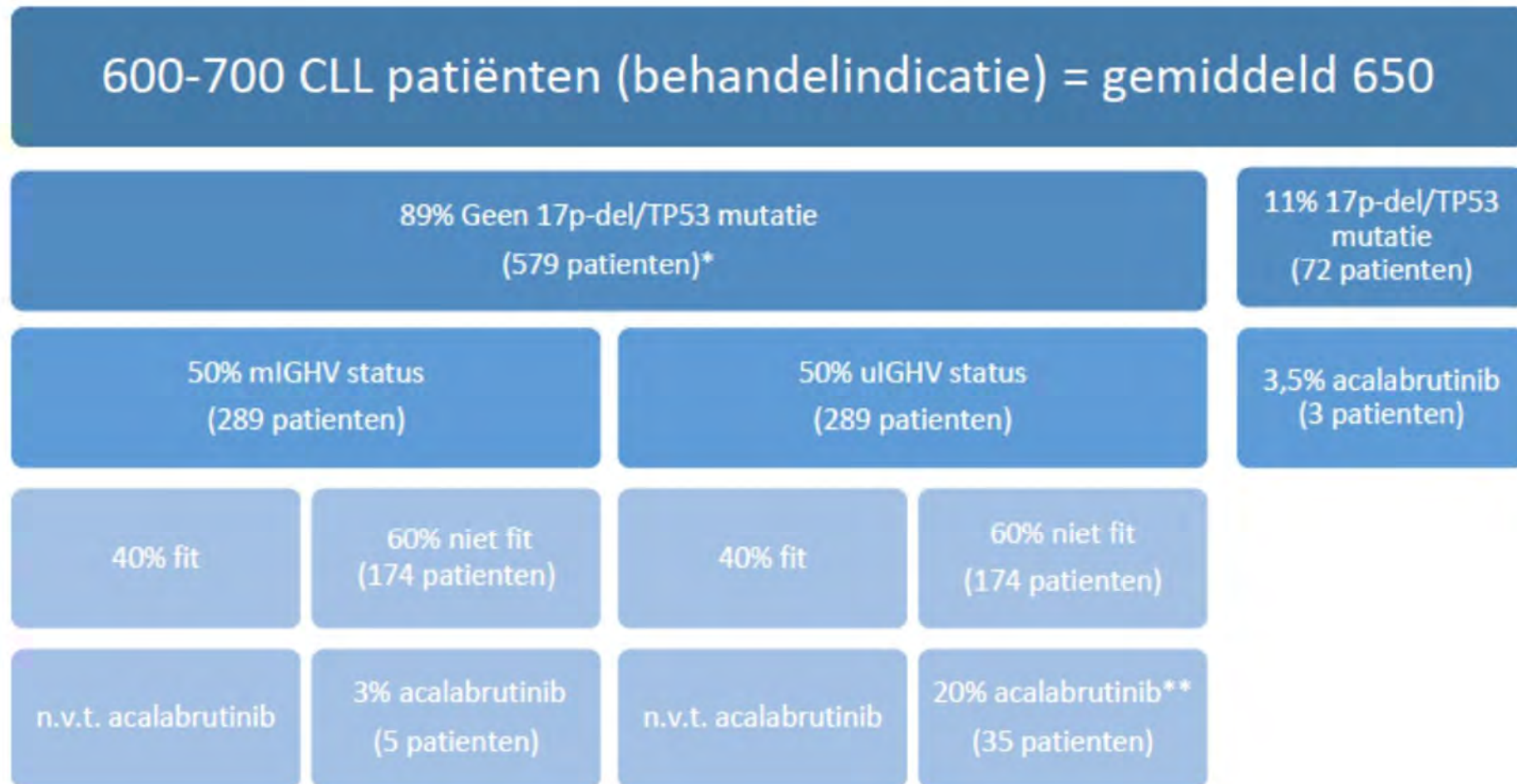


Buiten reikwijdte verzoek





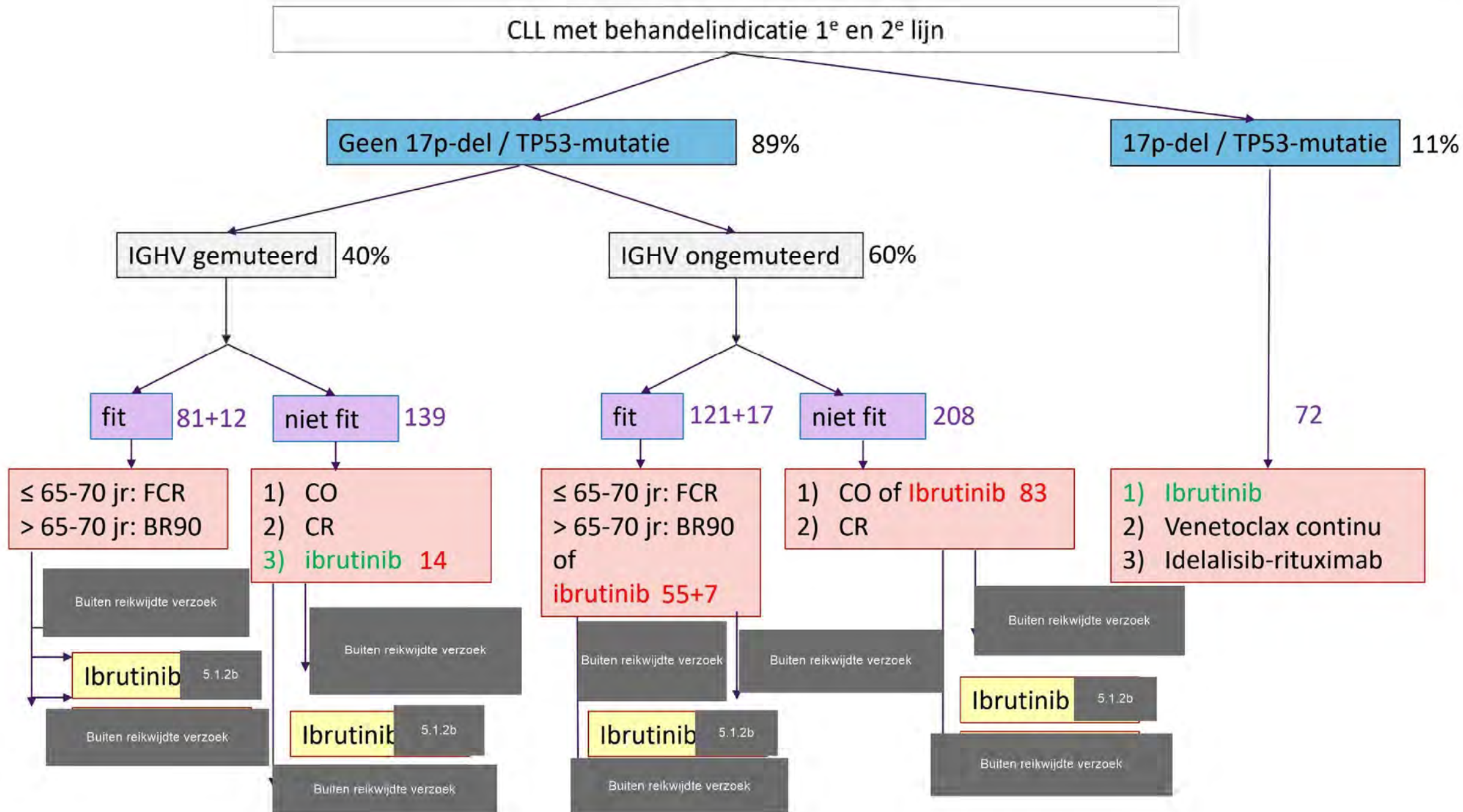




**Figuur 3: Patiëntenaantallen zoals afgestemd met de beroepsgroep (HOVON)**

\*getallen zijn afgerond, hierdoor kan het zijn dat een kleine discrepantie ontstaat

\*\* van de 40% ibrutinib zal dus waarschijnlijk in de toekomst 50% ( $40\% \times 50\% = 20\%$ ) van deze patiënten met acalabrutinib worden behandeld.





## FE model – fitte patiënten

- Fit/jong – referentiewaarde € 50.000/QALY
- Fit/oud - < 10 patiënten per jaar -> geen FE model

		Effecten		Kosten
Fit	Ibrutinib	15,39 QALY	21,15 LYG	€ 701.373
	FCR	8,6 QALY	11,49 LYG	€ 92.348
	Delta	6,8 QALY	9,66 LYG	€ 609.025
	ICER	€ 89.634-96.461/QALY € 63.046/LYG	Gezien gevoeligheid OS range gebaseerd op BI	€ 63.533 - € 190.543 / QALY

Benodigde korting: 25-75%

Geen uitsplitsing naar subgroep aangezien methodologisch minder onderbouwd

## FE model – niet fitte patiënten

- Niet fit - referentiewaarde € 50.000/QALY

		Effecten		Kosten
Niet Fit	Ibrutinib	7,15 QALY	9,68 LYG	€ 534.732
	CO	5,58 QALY	8,04 LYG	€ 289.811
	Delta	1,57 QALY	1,64 LYG	€ 244.922
	ICER	€ 155.914-172.362/QALY €149.105/LYG	Gezien gevoeligheid OS range gebaseerd op 95% BI	€ 118.964 - € 199.161 / QALY

Benodigde korting: 50-60%

# Onzekerheden

- Schatting OS: pivotal trial toont nauwelijks OS winst. Leverancier heeft daarom data van andere studie erbij geplust waarbij wel OS winst te zien is voor ibrutinib. ZIN vindt dat studies niet vergelijkbaar zijn en niet gepooled kunnen worden.
- Effectiviteit: in model wordt ervan uitgegaan dat effectiviteit ibrutinib + obinutuzumab gelijk is aan effectiviteit ibrutinib
- Onderzoekspopulatie is fitter dan de Nederlandse populatie
- Grote onzekerheid over effect op OS, data zeer immatuur
- Grote onzekerheid over OS van patiënten die een 2<sup>e</sup> lijns behandeling krijgen
- IN studie is geen QoL bepaald. Schatting utiliteiten berust op verschillende aannames en is daarom onzeker.
- Onnauwkeurigheid in het model doordat ervan uitgegaan is dat klinische effectiviteit van ibrutinib + rituximab gelijk is aan ibrutinib monotherapie.
- Grote onzekerheid over OS want de data is zeer immatuur.



# Budget impact analyse

## Epidemiologie

- Prevalentie (2016): 6742
- Incidentie (2016): 1128

## Advies

- Jaarlijks starten 650 patiënten een behandeling voor CLL
- 11% wordt al vergoed voor ibrutinib en wordt niet meegeteld in BIA = 71 patiënten
- ZIN gaat uit van  $55+7+97 = 159$  patiënten in jaar 1
- ZIN gaat uit van 445 patiënten in jaar 3
- Budget impact zonder substitutie = € 25.5 miljoen
- Kosten per behandeling per jaar zijn € 70.000
- Gemiddelde behandelduur is 3 jaar, maar is verschillende voor de populaties

**Huidige uitgaven zijn € 34 miljoen**



# Janssen voorstel

# Janssen voorstel

5.1.2b

5.1.2b

# Janssen voorstel

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek

# Janssen voorstel

5.1.2b

5.1.2b



# Janssen voorstel

5.1.2b

5.1.2b

# Janssen voorstel

5.1.2b

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek

# Janssen voorstel

5.1.2b

5.1.2b

# Slides ter voorbereiding meeting Maart 2021



Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

5.1.2b

# Niet fitte & fitte patiënten

- In de richtlijn van de Hovon (niet-fitte patiënten) wordt geen onderscheid gemaakt tussen de twee behandelingen – wij beschouwen deze als uitwisselbaar
  - Er zijn geen head-to-head studies met V+O en heeft het ZIN geen uitspraak gedaan over de waarde van ibrutinib tov V+O
- Met uitzondering van de fitte patiënten, waarvoor een meerwaarde is vastgesteld voor ibrutinib
- Ons inziens geldt hiervoor het volgende:
  - Kosteneffectiviteit is vertrekpunt voor onderhandelingen
  - Wij beschouwen ibrutinib als één geheel, waarbij bij toenemend volume ook een hogere korting zou moeten gelden
  - ZIN geeft aan dat een hogere korting vanuit maatschappelijk oogpunt gerechtvaardigd is



5.1.2b

5.1.2b

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek



5.1.2b

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

# Antwoorden

5.1.2b



# Specifieke vragen

5.1.2b

# Ibrutinib – advies ZIN en ACP

...

## Advies ZIN

**De RvB volgt de analyse en afwegingen van de ACP, doch wil door de 'nee tenzij' te veranderen in 'ja mits' de handelingsruimte voor gesprek met de leverancier over de prijsstelling iets verruimen.**

**Dit alles overwegende adviseer ik u op dit moment over te gaan tot prijsonderhandeling en opname in het pakket. Ik geef u hierbij in overweging om de fabrikant uit te nodigen om met een openbare realistisch prijsvoorstel te komen. Ik vind het, net als de ACP, van belang dat er meer transparantie komt over de prijsstelling van geneesmiddelen. Ik vind het ook van belang dat de fabrikant ook zichtbaar en toetsbaar zijn maatschappelijke verantwoordelijkheid neemt.**

# Uitgangspunten, overwegingen en advies ACP

## **Uitgangspunten:**

- Onzekerheid over overlevingswinst
- Er zijn reeds andere behandelingen beschikbaar
- CLL behandeling is reeds kostbaar en de kosten nemen toe met de inzet van ibrutinib. Geld dat niet aan andere patiënten besteed kan worden (voor wie misschien nog geen behandeling beschikbaar is)
- Competitief landschap. Zowel nieuwe middelen voor CLL als indicatie uitbreidingen voor ibrutinib.
- Algemeen punt dat dure behandelingen de betaalbaarheid onder druk zetten.

## **Overwegingen:**

- Bij prijs zover van wat redelijk zou zijn is een negatief advies gepast
- Niet realistisch dat prijsonderhandeling tot de noodzakelijke daling in de prijs zou leiden
- Fabrikant wil geen inzicht geven in afgesproken prijs met verzekeraars, dit ondermijnt functioneren ACP
- Keerzijde is dat ibrutinib dan niet beschikbaar komt voor patiënten die erbij gebaad kunnen zijn. Echter ACP neemt ook belangen van andere patiënten waar.

## **Advies:**

- Niet opnemen en geen prijsonderhandeling voordat leverancier met een openbaar realistisch prijsvoorstel komt.



# Voorgestelde korting op basis van ZIN advies

Kosten effectieve prijs			
	Huidige prijs	Gemiddelde korting	Voorgestelde prijs
	Buiten reikwijdte verzoek	Buiten reikwijdte verzoek	Buiten reikwijdte verzoek
	Buiten reikwijdte verzoek		
	Buiten reikwijdte verzoek	Buiten reikwijdte verzoek	Buiten reikwijdte verzoek

## Opmerkingen

		5.1.2b
Buiten reikwijdte verzoek	Buiten reikwijdte verzoek	



# Punten voor brainstorm



# Brainstorm

## Ibrutinib

5.1.2b

## Transparantie

- Wat doen we met het advies van ZIN mbt transparantie
- Wat doen we met het advies van de ACP mbt transparantie

Buiten reikwijdte verzoek

## Kosteneffectiviteit

- Rol van
- Korting bij KE is 60-75%
- Korting verschilt per populatie



## Eerste brainstorm - uitkomst

5.1.2b

5.1.2b

- Berekenen totale uitgaven aan ibrutinib tot nu toe

5.1.2b

5.1.2b

- Uitzoeken wat gem. Behandelduur is voor indicatie ptn met del17p/tp53 mutatie

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek



# Janssen - argumenten

5.1.2b





# Mandaat





# Indicaties (1<sup>e</sup> lijn) en vergoede producten

Indicatie			Ibrutinib	Ibru + <small>Buiten reikwijdte verzoek</small>
Zonder del17p	Niet fit	Met del17p - 72 ptn <i>(in aanmerking 64 ptn)</i>	Ja (al vergoed)	Buiten reikwijdte verzoek 5.1.2b
		met IGHV - 139 ptn <i>(in aanmerking 14 ptn)</i>	Ja (al vergoed)	
		Zonder IGHV - 208 ptn <i>(in aanmerking 83 ptn)</i>	Ja (huidige onderhandeling)	
	Fit	Zonder IGHV- 138 ptn <i>(in aanmerking 62 ptn)</i>	Ja (huidige onderhandeling)	
		Met IGHV	Geen SvWP	



# Overwegingen voor het mandaat

Buiten reikwijdte verzoek

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek



Buiten reikwijdte verzoek

5.1.2b

ging

**4) In de toekomst wordt in latere lijnen verwacht:**

- Duvelisib
- CAR-T

5.1.2b



5.1.2b





# Voorstel

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek



Buiten reikwijdte verzoek Buiten reikwijdte verzoek

Buiten reikwijdte verzoek

5.1.2b

Buiten reikwijdte verzoek



Einde





Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

MMZS

Deadline: 15-10-2020

**Directoraat-Generaal  
Curatieve Zorg**  
Directie Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Ontworpen door**  
5.1.2e

T  
M 5.1.2e

**Datum**  
6 oktober '20

**Kenmerk**  
1758371-212315-GMT

**Bijlage(n)**  
1

nota

(ter beslissing)

Mandaatnota Imbruvica

*Supplemenen  
in slag*

dGMT

DGCZ

5.1.2e

### 1 Aanleiding voor deze nota

Het nieuwe geneesmiddel ibrutinib zit in de zg. pakketsluit voor dure ziekenhuisgeneesmiddelen. Op 3 juli 2020 heeft het Zorginstituut u geadviseerd om te onderhandelen over het middel alvorens u besluit over vergoeding vanuit het basispakket. Ibrutinib kan worden ingezet als behandeling van patiënten met chronisch lymfatische leukemie (hierna CLL). Met deze nota vragen wij u om de onderhandelingen te starten en een mandaat voor deze onderhandeling.

### 2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

Beslispunt 1: Wij adviseren u in te stemmen met het starten van de onderhandelingen en het in deze nota voorgestelde mandaat.

Beslispunt 2: Stemt u in met het verkennen van de mogelijkheden om ook alvast een prijs af te spreken voor een toekomstige dure combinatietherapie waarvan ibrutinib onderdeel zal uitmaken?

In verband met de tijdslijnen voor de onderhandelingen, vragen wij uiterlijk 15 oktober 2020 uw reactie.

### 3 Samenvatting en conclusies

*NB. Een toelichting is als bijlage toegevoegd. Hierin weiden wij uit over het Zorginstituut advies, alternatieve behandelingen en de overwegingen bij het voorgestelde mandaat.*

#### Advies Zorginstituut

- Het Zorginstituut concludeert dat ibrutinib, toegepast als startbehandeling voor patiënten met chronische lymfatische leukemie (hierna CLL) zonder del17p of TP53 mutatie, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- Het Zorginstituut adviseert u om te onderhandelen over de prijs:



- Vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit moet de korting tussen de 25-75% liggen. De exacte korting hangt af van de effecten op de lange termijn, maar die zijn heel onzeker.
- Vanuit een maatschappelijk perspectief zou de korting volgens het Zorginstituut hoger moeten zijn, omdat ibrutinib reeds wordt ingezet voor andere vormen van kanker en daarmee de leverancier al een deel van hun investeringen heeft terugverdiend.
- Het Zorginstituut adviseert u om de leverancier ertoe aan te zetten om de lijstprijs openbaar te verlagen of om een openbaar prijsvoorstel te doen.

**Directoraat-Generaal  
Curatieve Zorg**  
Directie Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1758371-212315-GMT

#### *Voorstel voor een financieel mandaat ibrutinib*

Wij leggen u het volgende voorstel voor een financieel mandaat voor:

- Een financieel arrangement met een looptijd tot en met 2026.

5.1.2b

5.1.2b

- Deze lijn kan ook gelden voor toekomstige therapieën binnen CLL.

5.1.2b

**Tabel 1. Projectie bruto- en netto kosten voor ibrutinib**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5	Jaar 6	Totaal
<b>Aantal patiënten*</b>	159	310	445	561	665	708	
<b>Bruto kosten (mln)</b>	Buiten reikwijdte verzoek						
<b>Netto kosten (mln)</b>							
<b>Korting (%)</b>							

#### *Om-niet verstrekkingen*

- Uw voorganger heeft vorig jaar aangekondigd dat het ter beschikking stellen van middelen door de fabrikant tijdens de sluisperiode eventueel wordt meegewogen bij de onderhandelingen. Deze lijn is bedoeld om fabrikanten er toe aan te zetten om –weliswaar op hun eigen financiële risico- patiënten al tijdens de sluis toegang te geven tot de behandeling.

5.1.2b





5.1.2b

**Directoraat-Generaal  
Curatieve Zorg**  
Directie Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

#### *Transparantie*

Het Zorginstituut adviseert u de leverancier te vragen om een openbare prijsverlaging te doen. Wij hebben de leverancier hierom verzocht in een brief.

5.1.2b

5.1.2b

5.1.2b

Wel zien wij dat het thema  
transparantie steeds belangrijker wordt in het maatschappelijk debat.

**Kenmerk**  
1758371-212315-GMT

#### **4 Draagvlak politiek & maatschappelijk en eenduidige communicatie**

- Gezien het hoge kostenbeslag en het gebrek aan inzicht in de prijsonderbouwing door de leverancier, verwachten wij dat er politiek en maatschappelijk draagvlak zal zijn voor de prijsonderhandelingen en, gezien de therapeutische waarde, ook voor de vergoeding van ibrutinib onder voorwaarde van een financieel arrangement.
- Ibrutinib werd gratis door de leverancier beschikbaar gesteld tijdens de beoordeling van het Zorginstituut. Indien de leverancier eventueel zou besluiten deze kosteloze verstrekking niet voort te zetten tijdens de onderhandeling, kan er druk ontstaan vanuit patiëntenorganisaties en behandelaren als de prijsonderhandelingen lang duren.

#### **5 Financiële en personele gevolgen**

- De meerkosten aan ibrutinib vallen onder het financiële kader medisch specialistische zorg (MSZ).
- Met dit mandaat komen de meerkosten op **Buiten reikwijdte verzoek** komende 6 jaar (er vindt gedeeltelijke substitutie plaats).

#### **6 Juridische aspecten en haalbaarheid**

N.v.t.

#### **7 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)**

GMT, FEZ

#### **8 Gevolgen administratieve lasten**

N.v.t.

#### **9. Toezeggingen**

N.v.t.

#### **10. Fraudetoets**

N.v.t.

5.1.2e

## Toelichting bij nota – mandaat Ibrutinib (Imbruvica)

### Voorgeschiedenis

- Op 27 mei 2016 is het geneesmiddel ibrutinib (merknaam: Imbruvica) in de sluis geplaatst voor de behandeling van patiënten met een bepaald type bloedkanker die niet eerder behandeld zijn<sup>1</sup>.
- Vervolgens is ibrutinib slechts voor een kleine subpopulatie toegelaten tot het verzekerde pakket, omdat het Zorginstituut alleen voor die groep kon vaststellen dat het om effectieve zorg ging.

### Advies Zorginstituut

- Ibrutinib kent veel toepassingen. De indicatie die het Zorginstituut deze zomer beoordeeld heeft is de toepassing als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab, voor de behandeling van niet eerder behandelde patiënten met CLL, zonder del17p of TP53 mutatie.
- Het Zorginstituut concludeert dat ibrutinib voor deze indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Door de behandeling met ibrutinib duurt het langer voordat de ziekte terugkeert. Het is echter nog onzeker of ibrutinib tot een langere overleving leidt.
- Behandeling met ibrutinib kost gemiddeld bijna € 70.000 per patiënt per jaar. Het Zorginstituut verwacht, bij behandeling van ca. 445 patiënten per jaar, meerkosten van € 22 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na marktintroductie.
- De behandeling is volgens het Zorginstituut niet kosteneffectief<sup>2</sup> bij een grenswaarde van € 50.000 per QALY. De kosteneffectiviteitsratio ligt tussen de € 60.000 en € 200.000 euro per QALY.
- Het Zorginstituut adviseert u om te onderhandelen over de prijs:
  - Vanuit een kosteneffectief oogpunt moet de korting tussen de 25-75% liggen
  - Vanuit een maatschappelijk perspectief zou de korting volgens het Zorginstituut hoger moeten zijn
- Tevens geeft het Zorginstituut u in overweging om de fabrikant uit te nodigen om met een openbaar realistisch prijsvoorstel te komen omdat het gebrek aan transparantie het geneesmiddelenbeleid ondermijnt.

5.1.2b

### Huidige en komende geneesmiddelen

- Op dit moment zijn er al diverse behandelingen beschikbaar voor patiënten met CLL die niet eerder behandeld zijn.
- Recentelijk is ook de combinatiebehandeling venetoclax + obinutuzumab (hierna venetoclax) geregistreerd. Momenteel wordt deze therapie door het Zorginstituut beoordeeld.
- Wij verwachten dat de effectiviteit van ibrutinib en venetoclax vergelijkbaar is, wel zal ibrutinib in een bredere groep patiënten inzetbaar zijn dan venetoclax.
- Er is een aanmerkelijk prijsverschil tussen de twee therapieën. Een behandeling met ibrutinib duurt gemiddeld drie jaar en kost gemiddeld ruim € 210.000,- per patiënt terwijl een behandeling met venetoclax 11 maanden duurt en circa € 82.000 per patiënt kost.

### Uitgangspunten mandaatstelling

- Ons uitgangspunt in eerdere onderhandelingen is dat

5.1.2b

5.1.2b

<sup>1</sup> Staatscourant 2016, 27900

<sup>2</sup> Het begrip kosteneffectiviteit drukt voor een behandeling de verhouding tussen meerkosten en opbrengsten in gezondheidswinst uit. Deze wordt afgezet tegen de in Nederland gehanteerde grenswaarden voor kosteneffectiviteit. Wanneer de kosteneffectiviteit van een behandeling boven de grenswaarde ligt betekent dit dat de verdringing van overige zorg groter wordt.

5.1.2b

- De beoordeling van

Buiten reikwijdte verzoek

buiten reikwijdte verzoek

- Het bepalen van een aanvaardbare prijs voor een behandeling is een unieke situatie. Wij willen

5.1.2b

5.1.2b

**Van:** 5.1.2e  
**Aan:** 5.1.2e 5.1.2e  
**Cc:** 5.1.2e 5.1.2e @cz.nl; 5.1.2e @zn.nl; 5.1.2e @zilverenkruis.nl  
**Onderwerp:** RE: Ibrutinib - gesprekken Jansen over korting indicaties niet in de sluis  
**Datum:** donderdag 17 januari 2019 12:34:57  
**Bijlagen:** [image001.png](#)

Dag 5.1.2e

Perfect, zou je op nummer 5.1.2e kunnen bellen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

Afwezig op woensdag



Zorg en Zekerheid  
 Postbus 400  
 2300 AK Leiden  
[www.zorgenzekerheid.nl](http://www.zorgenzekerheid.nl)  
 5.1.2e @zorgenzekerheid.nl

**Van:** 5.1.2e [5.1.2e @minvws.nl]  
**Verzonden:** donderdag 17 januari 2019 11:35  
**Aan:** 5.1.2e  
**CC:** 5.1.2e (5.1.2e @cz.nl); 5.1.2e @zn.nl; 5.1.2e @zilverenkruis.nl  
**Onderwerp:** RE: Ibrutinib - gesprekken Jansen over korting indicaties niet in de sluis

Beste 5.1.2e

5.1.2e en ik kunnen om 14.30 bellen.

Zullen wij jou bellen?

Groet,

5.1.2e

**Van:** 5.1.2e  
**Verzonden:** woensdag 16 januari 2019 16:50  
**Aan:** 5.1.2e <5.1.2e @zorgenzekerheid.nl> 5.1.2e  
 5.1.2e 5.1.2e @minvws.nl; 5.1.2e  
 <5.1.2e @minvws.nl>  
**CC:** 5.1.2e 5.1.2e @cz.nl <5.1.2e @cz.nl>; 5.1.2e @zn.nl;  
 5.1.2e @zilverenkruis.nl  
**Onderwerp:** RE: Ibrutinib - gesprekken Jansen over korting indicaties niet in de sluis



Beste 5.1.2e

Ik bespreek het morgenochtend even in ons team en dan hoor je van ons.

Groet,

5.1.2e

5.1.2e

Financiële Arrangementen Geneesmiddelen

Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Parnassusplein 5 | 2511 VX | Den Haag  
Postbus 20350 | 2500 EJ | Den Haag

T. 06 5.1.2e

E. 5.1.2e

**Van:** 5.1.2e

**Verzonden:** woensdag 16 januari 2019 16:45

**Aan:** 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>; 5.1.2e  
<5.1.2e@minvws.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>  
**CC:** 5.1.2e 5.1.2e @cz.nl) <5.1.2e@cz.nl>; 5.1.2e @zn.nl;  
5.1.2e @zilverenkruis.nl

**Onderwerp:** Ibrutinib - gesprekken Jansen over korting indicaties niet in de sluis

**Urgentie:** Hoog

Beste allen,

Vorig jaar hebben we gesproken over het voornemen van zorgverzekeraars om met de firma Jansen een gezamenlijke afspraak te maken over het tarief voor ibrutinib voor de indicaties buiten de sluisindicatie. 5.1.2b

5.1.2b

Juist omdat het een middel betreft dat ook in de sluis zit webben we contact met jullie gezocht en aangegeven dat we jullie voor zover mogelijk op de hoogte zouden houden.

5.1.2b

Graag zouden we morgen 17 januari tussen 14.30-15.00 uur telefonisch met jullie van gedachten willen wisselen over het voorstel dat er nu ligt. We kunnen natuurlijk niet het exacte voorstel bespreken, maar willen graag bespreken wat een voorstel betekent voor een mogelijke afspraak in de toekomst voor de eerstelijns indicatie ibrutinib door bureau financiële arrangementen.

Ik hoop dat (een van) jullie morgen op dat tijdstip beschikbaar is omdat we van 15.00-17.00 uur clean-team vergadering hebben en dan het voorstel van Jansen zouden kunnen aftikken.

Dank alvast voor jullie reactie.

Met vriendelijke groet,



5.1.2e

Afwezig op woensdag



Zorg en Zekerheid

Postbus 400

2300 AK Leiden

[www.zorgenzekerheid.nl](http://www.zorgenzekerheid.nl)

5

5.1.2e

[@zorgenzekerheid.nl](mailto:@zorgenzekerheid.nl)

\*\*\*\*\*Disclaimer\*\*\*\*\*

Dit bericht (inclusief de bijlagen) kan vertrouwelijk zijn. Als u dit bericht per abuis hebt ontvangen, wordt u verzocht de afzender te informeren en het bericht te wissen. Het is niet toegestaan om dit bericht, geheel of gedeeltelijk, zonder toestemming te gebruiken of te verspreiden.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*Disclaimer\*\*\*\*\*

Dit bericht (inclusief de bijlagen) kan vertrouwelijk zijn. Als u dit bericht per abuis hebt ontvangen, wordt u verzocht de afzender te informeren en het bericht te wissen. Het is niet toegestaan om dit bericht, geheel of gedeeltelijk, zonder toestemming te gebruiken of te verspreiden.

\*\*\*\*\*

**Van:** 5.1.2e  
**Aan:** 5.1.2e @minvws.nl  
**Onderwerp:** Vertrouwelijke informatie ibrutinib (Imbruvica) ter attentie van 5.1.2e (mail 1 van 2)  
**Datum:** donderdag 9 juli 2020 17:19:17  
**Bijlagen:** [image003.png](#)  
[Vertrouwelijk informatie afspraken ibrutinib \(Imbruvica\).pdf](#)

Ter attentie van 5.1.2e

Beste 5.1.2e

Zoals verzocht stuur ik je bij deze de relevante passages uit afspraken tussen zorgverzekeraars en Janssen-Cilag over ibrutinib (Imbruvica). Het gaat hier om vertrouwelijke informatie die gebonden is aan geheimhoudingsafspraken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e



**Zorgverzekeraars Nederland**

Spaarrenheувel 16 / 3708 JC ZF/ST  
5.1.2e

5.1.2e @zn.nl | [www.zn.nl](http://www.zn.nl)

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

This e-mail and its contents are confidential and may be legally privileged. If this e-mail is not intended for you, please contact us immediately by reply e-mail and destroy the e-mail. Please don't use, copy or disclose the e-mail and its contents to anyone.

Zorgverzekeraars Nederland is liable neither for the proper and complete transmission of the information in this e-mail nor for any delay in its receipt.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

**Van:** 5.1.2e  
**Aan:**  
**Cc:**  
**Onderwerp:** Verlengen ibrutinib  
**Datum:** woensdag 2 december 2020 13:23:24  
**Bijlagen:** image001.png

Hoi 5.1.2e

Aangezien de onderhandelingen over ibrutinib nog niet echt begonnen zijn, heb ik dit over het hoofd gezien.

5.1.2b

Kunnen jullie deze ook alvast opnemen in de te wijzigen regelingen?

Alvast dank,

5.1.2e

**Van:** 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>  
**Verzonden:** woensdag 2 december 2020 12:28  
**Aan:** 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>  
**Onderwerp:** ibrutinib moeten we ook verlengen!

Hoi,  
 Zojuist belde ik dat hij had gezien dat ibrutinib voor de kleine groep patiënten die geen alternatief hebben terug in de sluis stroomt per 31 december 2020 als we geen actie ondernemen. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2019-46969.html>  
 Ik had dit helemaal niet in de gaten... ja?

We zouden

5.1.2b

5.1.2b

Groetjes, 5.1.2e

2017 L01XE27 - IBRUTINIB  
 2018 L01XE27 - IBRUTINIB  
 2019 L01XE27 - IBRUTINIB  
 2020 L01XE27 - IBRUTINIB

000001500  
 000001500  
 000001500  
 000001500

Buiten reikwijdte verzoek