



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

dr. M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

0530.2016059398

Datum 13 mei 2016
Betreft Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij behandeling van PNH-patiënten

Onze referentie
2016059398

Geachte mevrouw Schippers,

Hierbij bieden wij u het Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij behandeling van PNH-patiënten aan.

Alles overwegende adviseren wij u om *eculizumab* bij PNH-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering. Het Zorginstituut weegt hierbij zwaar dat de fabrikant op dit moment geen deugdelijke inschatting geeft van de kosteneffectiviteit en niet transparant is over de prijsopbouw van het geneesmiddel. Omdat handhaving van eculizumab bij de huidige prijsstelling bij een in beginsel begreemd budget onvermijdelijk leidt tot verdringing van andere goede zorg, en dus tot verlies aan gezondheid bij patiënten die niet direct in beeld zijn, is een zorgvuldige vaststelling van de kosteneffectiviteit noodzakelijk. Het is primair de verantwoordelijkheid van de fabrikant om hierover openheid van zaken te geven, zodat het Zorginstituut een weloverwogen advies kan formuleren waarbij een eventuele hogere referentiewaarde dan de nu gehanteerde 80.000 euro per QALY bij uitzondering gerechtvaardigd kan worden, daarbij kan dan ook aangegeven worden welke prijsreductie noodzakelijk is om binnen de grenzen van het aanvaardbare te komen.

Het Zorginstituut adviseert u dan ook tevens om in een eventueel gesprek met de fabrikant een adequate kosteneffectiviteitsanalyse en inzicht in de prijsopbouw te bedingen.

Mocht u van mening zijn dat er voldoende informatie beschikbaar is om te gaan onderhandelen over de prijs, dan adviseren wij u bij de onderhandeling rekening te houden met het feit dat behandeling met eculizumab wellicht ook aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet bij PNH-patiënten waarbij sprake is van hemolyse met één of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht de voorgeschiedenis van transfusies. Zoals uit de Appendix uitkomstenonderzoek blijkt is eculizumab al jarenlang vergoed bij deze groep van patiënten ondanks dat de behandeling toen experimenteel was. De fabrikant heeft naar alle waarschijnlijkheid op basis van onder andere de gegevens van de ongeveer 20 Nederlandse patiënten in 2015 uitbreiding van de indicatie verkregen. Het bewijs voor uitbreiding van deze indicatie bestond uit gegevens van slechts 45 patiënten. Het expertisecentrum heeft berekend dat de

kosten van de experimentele en off-label behandeling van transfusie-onafhankelijke PNH-patiënten de Nederlandse premiebetalers ongeveer € 11 miljoen heeft gekost. Daarnaast is onze inschatting dat de kosteneffectiviteit van de niet-transfusie afhankelijke PNH patiënten mogelijk nog ongunstiger is, ook al zal dit verschil met transfusie-afhankelijke PNH patiënten naar verwachting niet aanzienlijk zijn.

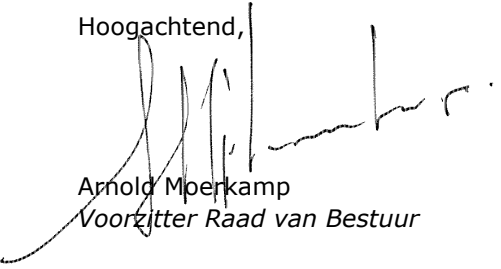
Daarnaast verzoeken wij u bij een eventuele onderhandeling te betrekken dat na de zomer ook de beoordeling van eculizumab bij aHUS-patiënten gereed zal komen en het indicatiegebied mogelijk op termijn nog verder wordt uitgebreid naar vijf andere weesindicaties.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
13 mei 2016

Onze referentie
2016059398

Hoogachtend,



Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij behandeling van PNH-patiënten

Datum 13 mei 2016
Status definitief

Colofon

Volgnummer	2016034722
Contactpersoon	dr. M. van der Graaff +31 (0)20 797 8892
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.1.1 Kick off meeting—7
- 1.2 Achtergrond—7
- 1.2.1 Wat is PNH?—7
- 1.2.2 Incidentie/prevalentie—7
- 1.2.3 Ernst/ziektelast—7
- 1.2.4 Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling—8
- 1.2.5 Eculizumab (Soliris®)—8
- 1.2.6 Geregistreerde indicatie—8
- 1.2.7 Bijzonderheden—8

2 Pakketadvies—9

- 2.1 Inleiding—9
- 2.2 Pakketbeheer weesgeneesmiddelen—9
- 2.3 Conclusie Pakketadvies—9
- 2.3.1 Belangrijkste overwegingen bij de totstandkoming van dit advies—10
- 2.4 Belangrijkste feiten per pakketcriterium—11
- 2.4.1 Noodzakelijkheid—12
- 2.4.2 Effectiviteit (zie farmacotherapeutisch rapport (bijlage 1))—12
- 2.4.3 Kosteneffectiviteit (zie farmaco-economisch rapport (bijlage 3))—12
- 2.4.4 Uitvoerbaarheid (zie kostenbeslag (bijlage 4))—13

3 Advies ACP—15

4 Advies aan de minister—17

Bijlage 1: Farmaco-therapeutisch rapport

Bijlage 2: Appendix uitkomstenonderzoek

Bijlage 3: Farmaco-economisch rapport

Bijlage 4: Kostenbeslag

Samenvatting

Conclusie en advies

Alles overwegende adviseert het Zorginstituut de minister van VWS nu om *eculizumab* bij PNH-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering, tenzij inzicht in de kosteneffectiviteit en (in geval van een ongunstige kosteneffectiviteit) transparantie in de prijsopbouw tot een andere conclusie leidt. Het Zorginstituut weegt hierbij zwaar dat de fabrikant op dit moment geen realistische inschatting geeft van de kosteneffectiviteit en niet transparant is over de prijsopbouw van het geneesmiddel. Omdat handhaving van *eculizumab* bij de huidige prijsstelling bij een in beginsel begrensde budget onvermijdelijk leidt tot verdringing van andere goede zorg, en dus tot verlies aan gezondheid bij patiënten die niet direct in beeld zijn, is een zorgvuldige vaststelling van de kosteneffectiviteit noodzakelijk. Het is primair de verantwoordelijkheid van de fabrikant om hierover openheid van zaken te geven, zodat het Zorginstituut een weloverwogen advies kan formuleren waarbij bij uitzondering een eventuele hogere referentiewaarde dan 80.000 euro per QALY acceptabel is, én welke prijsreductie noodzakelijk is om dit te bereiken.

Daarnaast adviseert het Zorginstituut de minister om in een eventueel gesprek met de fabrikant een adequate kosteneffectiviteitsanalyse en inzicht in de prijsopbouw te bedingen.

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH)

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) is een niet erfelijke zeldzame vorm van *hemolytische anemie*: een aandoening waarbij de rode bloedcellen sneller worden afgebroken dan het beenmerg ze maakt.

Patiënten met PNH hebben last van ernstige bloedarmoede door versterkte afbraak van rode bloedcellen, infecties en trombose.

PNH kent een hoge ziektelast (van 0,77 - op een schaal van 0 tot 1).

Eculizumab is de enige behandeling voor PNH-patiënten. In dit rapport heeft het Zorginstituut beoordeeld of handhaving van *eculizumab* in de basisverzekering voor deze patiëntengroep gerechtvaardigd is, afgemeten aan de gebruikelijke criteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid.

Eculizumab

Eculizumab is bij de behandeling van transfusie-afhankelijke PNH-patiënten effectief, en voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het verbetert de kwaliteit van leven en er zijn aanwijzingen dat het leven van een PNH-patiënt aanzienlijk kan verlengen.

De behandeling met *eculizumab* kost 360.000 euro per patiënt per jaar. De levenslange behandeling van één PNH-patiënt kost ongeveer 15 miljoen euro.

Het Zorginstituut vindt de door de fabrikant ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit. Op basis van deze analyse komt de fabrikant tot een bedrag in de orde van 400.000 euro per QALY (*Quality adjusted life year*; voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren). Vanwege een onvoldoende onderbouwing door de fabrikant beschouwt het Zorginstituut dit als een minimumvariant. Deze minimumvariant is al een factor vijf hoger dan de voor deze ziektelast gehanteerde referentiewaarde voor kosteneffectiviteit, namelijk 80.000 euro per QALY.

De totale kosten die in 2017 ten laste van het farmaciebudget komen voor de indicatie PNH schat het Zorginstituut op 25 miljoen euro.

Kosteneffectiviteit bij weesgeneesmiddelen

Zoals in het recente rapport *Pakketbeheer weesgeneesmiddelen* staat beschreven, kán het Zorginstituut in uitzonderlijke gevallen wél een kosteneffectiviteitsratio accepteren die hoger is dan de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY – onder meer wanneer het gebruik van een geneesmiddel een absolute medische noodzaak kent. Van belang is dat er voldoende argumenten zijn om toelating tot de basisverzekering van zorg, met een ongunstige kosteneffectiviteit, maatschappelijk te kunnen verantwoorden. Eén van de argumenten die hierbij voor ons van belang is, is dat de fabrikant aantoont dat de ontwikkeling van het geneesmiddel, het op de markt brengen van het middel (de noodzakelijke onderzoeken en dossiervorming), en het produceren van het middel de vastgestelde prijs rechtvaardigt. Hoe groter het verschil is tussen de berekende waarde van de kosteneffectiviteitsratio en de referentiewaarde, des te belangrijker wordt het dat de fabrikant openheid geeft over die prijsopbouw.

Overwegingen eculizumab

Vanuit medisch oogpunt vindt het Zorginstituut het heel belangrijk dat een dergelijk effectief middel, voor een patiëntengroep met een hoge ziektelast waarvoor geen andere behandeling bestaat, beschikbaar blijft.

Maar door het ontbreken van een kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit, kan het Zorginstituut nu geen weloverwogen afweging maken of - door het blijven vergoeden van eculizumab - de onvermijdelijk optredende verdringingseffecten zonder meer maatschappelijk te rechtvaardigen zijn. Daarnaast dient de fabrikant transparantie over de prijsstelling te bieden, alvorens het Zorginstituut kan oordelen of een eventuele overschrijding van de referentiewaarde acceptabel is. Als transparantie over de prijsstelling niet wordt geboden, zijn er voor het Zorginstituut alleen redenen om een positief advies te overwegen als de kosteneffectiviteitsratio rond de 80.000 euro per QALY of daaronder uitkomt. Alles overwegende adviseert het Zorginstituut de minister van VWS nu om *eculizumab* bij PNH-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering, tenzij inzicht in de kosteneffectiviteit en (in geval van een ongunstige kosteneffectiviteit) transparantie in de prijsopbouw tot een andere conclusie leidt.

Oordeel Adviescommissie Pakket (ACP)

De externe Adviescommissie Pakket (ACP) van het Zorginstituut concludeerde eerder dit jaar al dat, gezien de door de fabrikant aangeleverde gegevens (van onvoldoende methodologische kwaliteit), en de huidige hoge niet-transparante prijsstelling, het niet mogelijk is aan te geven met welk percentage de prijs zou moeten dalen en of een hogere referentiewaarde van 80.000 euro per QALY acceptabel is. Daarom kon de commissie op grond van de huidige aangeleverde gegevens niet anders dan tot een negatief advies komen over (blijvende) opname in het basispakket. Het advies van de ACP was unaniem. Heroverweging is mogelijk op basis van aanlevering van een transparante prijsopbouw en een kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit.

Inleiding

1.1 Aanleiding

Tot 2012 bestond er een beleidregel voor dure weesgeneesmiddelen. In ruil voor opname op deze beleidsregel dienden partijen gedurende vier jaar uitkomstenonderzoek te doen op basis waarvan het Zorginstituut het dure weesgeneesmiddel zou herbeoordelen. Eén van de weesgeneesmiddelen was eculizumab (Soliris®). Dit middel werd na beoordeling door het Zorginstituut in 2008 op de beleidsregel opgenomen voor transfusie-afhankelijke PNH-patiënten. Nadat de beleidsregels vanaf 2012 ophielden te bestaan heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens van de herbeoordeling aangewend dienen te worden voor pakketadvisering. Sinds 2012 (her)beoordeelt het Zorginstituut niet meer alle specialistische geneesmiddelen. Op basis van de criteria voor risicogericht pakketbeheer selecteert het Zorginstituut na overleg met partijen welke specialistische (wees)geneesmiddelen op de agenda komen voor (her)beoordeling. Eculizumab is één van de weesgeneesmiddelen die na overleg met de relevante partijen is geprioriteerd. Dit rapport betreft de uitkomsten van die beoordeling.

1.1.1 *Kick off meeting*

Op 16 januari 2015 heeft het Zorginstituut een startbijeenkomst georganiseerd met de relevante partijen (medisch-specialisten, patiënten, fabrikant, zorgverzekeraars en ziekenhuisapothekers (verhinderd)). Het doel van deze bijeenkomst was onder andere om inzicht te krijgen in de visie van partijen over de relevante uitkomstmaten, mogelijke start- en stopcriteria, instelling van een indicatiecommissie en de stand van zaken omtrent het PNH register.

1.2 Achtergrond

1.2.1 *Wat is PNH?*

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) is een niet erfelijke zeldzame vorm van hemolytische anemie. Patiënten met PNH hebben last van hemolytische anemie (ernstige bloedarmoede door versterkte afbraak van rode bloedcellen), infecties (gevolg van de afbraak van witte bloedcellen) en trombose. In het farmacotherapeutisch rapport (bijlage 1) staat de achtergrond van het ziektebeeld uitgebreid beschreven inclusief de bijbehorende referenties.

1.2.2 *Incidentie/prevalentie*

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar). In Nederland zijn tot op heden 120 patiënten met PNH in de PNH Register geïncludeerd, internationaal zijn er inmiddels meer dan 3.000 patiënten.

1.2.3 *Ernst/ziektebelasting*

De mediane overlevingsduur was 22 jaar na diagnose in een cohort van 460 patiënten met PNH. Het risico op overlijden was hoger bij transfusie-afhankelijke patiënten (hazard ratio (HR)=1,7; 95% BI: 1,1-2,5). De meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten met PNH is een trombo-embolie. De kwaliteit van leven wordt nadelig beïnvloed door ernstige en soms invaliderende vermoeidheid.

Uit het farmaco-economische model van de aanvrager is een ziektelast berekend van 0.77. Ondanks de beperkingen van deze berekening acht het Zorginstituut het aannemelijk dat PNH een hoge ziektelast heeft die het gebruik van de hoogste referentiewaarde voor kosteneffectiviteit (€80.000 per QALY) rechtvaardigt. Het Zorginstituut is wel van mening dat de een bovengrens betreft. Indien we bij de berekening van de ziektelast gegevens uit andere bronnen betrekken zien we dat de ziektelast onder de grens van 0.7 komt te liggen. Bij een ziektelast tussen de 0.41 en 0.7 is een referentiewaarde van €50.000 per QALY van toepassing.

1.2.4 *Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling*

Tegenwoordig is eculizumab de standaardbehandeling bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten. Andere behandelopties zijn symptomatisch en/of ondersteunend.

1.2.5 *Eculizumab (Soliris®)*

Eculizumab is een weesgeneesmiddel. Het product is een concentraat voor oplossing voor infusie. Eculizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat de laatste stap in de activatie van het complementsysteem (afweersysteem) remt. Dit resulteert in blokkade van de complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse.

1.2.6 *Geregistreerde indicatie*

Eculizumab is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met PNH. Op t=0 was eculizumab uitsluitend geïndiceerd voor behandeling van PNH-patiënten. Medio 2013 heeft de European Medicines Agency (EMA) dit indicatiegebied uitgebreid naar kinderen en medio 2015 heeft de EMA de geregistreerde indicatie uitgebreid naar transfusie-onafhankelijke PNH-patiënten¹. Ondanks dat we in deze herbeoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit de uitbreiding van de indicatie niet hebben meegenomen, is dit pakketadvies van toepassing op de gehele geregistreerde indicatie. De reden hiervoor is dat we niet verwachten dat de (kosten)effectiviteit voor deze groep tot heel andere resultaten zal leiden.

1.2.7 *Bijzonderheden*

Sinds november 2011 is eculizumab ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). Daarnaast heeft eculizumab voor nog enkele indicaties het label weesgeneesmiddel gekregen. Voor deze indicaties is eculizumab nog niet toegelaten tot de markt. Op de website clinicaltrials.gov is daarnaast te vinden dat er enkele tientallen onderzoeken lopen naar bovenstaande en andere indicaties. Om die reden verwacht het Zorginstituut dat het aantal patiënten niet beperkt zal blijven tot enkele honderden patiënten.

¹ Nieuwe indicatie: 'Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH). Bewijzen van de klinische voordelen zijn aangetoond bij patiënten met hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies.'

2 Pakketadvies

2.1 Inleiding

Bij een beoordeling kijkt het Zorginstituut eerst of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria (noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid). Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR - voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit) en de Adviescommissie Pakket (ACP - voor de maatschappelijke afweging). Tevens zijn belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd. De ontvangen reacties zijn meegenomen bij de totstandkoming van dit pakketadvies.

2.2 Pakketbeheer weesgeneesmiddelen

In oktober 2015 heeft het Zorginstituut het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' uitgebracht. In dit rapport staat beschreven hoe wij pakketbeheer van weesgeneesmiddelen inhoudelijk en procesmatig verder optimaliseren. In dit rapport is opgenomen dat wij van mening zijn dat er bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen geen principiële redenen zijn om af te wijken van de toepassing van de pakketprincipes (inclusief de geldende referentiewaarden voor kosteneffectiviteit). Vanwege de vaak hoge prijzen en ondoorzichtige prijsstelling van weesgeneesmiddelen, het beperkte budget voor de gezondheidszorg en het potentiële verdringingseffect is het Zorginstituut van mening dat een ongunstige kosteneffectiviteit niet langer zonder meer verdedigbaar is. Weging van de pakketprincipes kan leiden tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. De vaak ongunstige kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen leidt echter niet per definitie tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. Er kunnen argumenten zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren. Voorbeelden van argumenten die een rol bij deze afweging spelen zijn:

- Betreft het de enige behandeling voor de doelgroep?
- Wat is de mate waarin de kwaliteit van leven verbetert?
- Bestaat er voldoende vertrouwen dat de kosteneffectiviteit te verbeteren is?
- Kan de fabrikant aantonen dat de vastgestelde prijs maatschappelijk te rechtvaardigen is op basis van inzicht in de kosten van de ontwikkeling van het geneesmiddel, het op de markt brengen van het middel (de noodzakelijke onderzoeken en dossiervorming), en het produceren van het middel? We zijn van mening dat hoe groter het verschil is tussen de berekende waarde van de kosteneffectiviteitsratio en de referentiewaarde, des te belangrijker het wordt dat de fabrikant openheid geeft over die prijsopbouw.

2.3 Conclusie Pakketadvies

Alles overwegende adviseert het Zorginstituut de minister van VWS om *eculizumab* bij PNH-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering, tenzij inzicht in de kosteneffectiviteit en (in geval van een ongunstige kosteneffectiviteit) transparantie in de prijsopbouw tot een andere conclusie leidt. Het Zorginstituut weegt hierbij zwaar dat de fabrikant op dit moment geen realistische inschatting geeft van de kosteneffectiviteit en niet transparant is over de prijsopbouw van het geneesmiddel. Omdat handhaving van *eculizumab* bij de huidige prijsstelling bij een in beginsel begreemd budget onvermijdelijk leidt tot verdringing van andere goede

zorg, en dus tot verlies aan gezondheid bij patiënten die niet direct in beeld zijn, is een zorgvuldige vaststelling van de kosteneffectiviteit noodzakelijk. Het is primair de verantwoordelijkheid van de fabrikant om hierover openheid van zaken te geven, zodat het Zorginstituut een weloverwogen advies kan formuleren waarbij bij uitzondering een eventuele hogere referentiewaarde dan 80.000 euro per QALY acceptabel is, én welke prijsreductie noodzakelijk is om dit te bereiken. Daarnaast adviseert het Zorginstituut de minister om in een eventueel gesprek met de fabrikant een adequate kosteneffectiviteitsanalyse en inzicht in de prijsopbouw te bedingen.

2.3.1

Belangrijkste overwegingen bij de totstandkoming van dit advies

PNH is een zeldzame en ernstige ziekte (ziektelast 0,77 op een schaal van 0-1). De behandeling met eculizumab kost 360.000 euro per patiënt per jaar. De levenslange behandeling van één PNH-patiënt kost ongeveer 15 miljoen euro. Gezien de hoogte van de ziektelast en de kosten van de behandeling is er overduidelijk sprake van noodzakelijk te verzekeren zorg (pakketcriterium noodzakelijkheid). Eculizumab is bij de behandeling van transfusie-afhankelijke PNH-patiënten effectief en voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Eculizumab leidt tot een toename van het aantal transfusieonafhankelijke patiënten van ongeveer 10-20% van de PNH-patiënten voor de start met eculizumab naar 66-82% na 3-5 jaar. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de 5-jaarsoverleving toeneemt van 65-80% naar ongeveer 95% (pakketcriterium effectiviteit). Zorginstituut Nederland constateert dat de door de fabrikant ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. We hebben om die reden weinig vertrouwen in de door de fabrikant gepresenteerde resultaten (ongeveer € 400.000 per QALY). Het Zorginstituut komt tot de volgende conclusies (pakketcriterium kosteneffectiviteit):

- De kans dat eculizumab kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van €80.000 euro per QALY is 0%.
- Het Zorginstituut sluit niet uit dat met een aangepast model en andere parameters de kosteneffectiviteit beduidend hoger uitvalt.
- Ondanks het feit dat het farmaco-economisch model van onvoldoende methodologische kwaliteit is, is het Zorginstituut er zeker van dat de kosteneffectiviteit van eculizumab zeer ongunstig is ten opzichte van de referentiewaarde van € 80.000 per QALY.
- Wat betreft de effectiviteit is het niet te verwachten dat er nog grote verbeteringen te behalen zijn. Doordat de behandeling al sinds 2008 wordt toegepast is er al veel ervaring opgedaan. De doelgroep is duidelijk omschreven en vrijwel alle patiënten hebben baat bij het middel. De prijs van het geneesmiddel is de parameter met de grootste invloed op de uiteindelijke kosteneffectiviteitsratio.
- Vergoeding van eculizumab vanuit het basispakket leidt tot impliciete verdringing van kosteneffectievere zorg. Op populatieniveau leidt dit tot gezondheidsverlies.

De totale kosten die in 2017 ten laste van het farmaciebudget komen voor de indicatie PNH schatten we op € 25 miljoen (pakketcriterium uitvoerbaarheid).

Zoals in paragraaf 2.3 verwoord is in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen opgenomen dat een ongunstige kosteneffectiviteit van een weesgeneesmiddel niet per definitie leidt tot een negatief advies voor toelating tot het basispakket. Er kunnen argumenten zijn om een ongunstige kosteneffectiviteit te accepteren.

Omdat wij het vanuit medisch oogpunt heel belangrijk vinden dat een dergelijk effectief middel, voor een patiëntengroep met een hoge ziektelast waarvoor geen andere behandeling bestaat, beschikbaar blijft, hebben we in deze beoordeling

nadrukkelijk overwogen of een onvoldoende onderbouwde kosteneffectiviteit en/of een hogere referentiewaarde maatschappelijk te verantwoorden is.

We zijn tot de conclusie gekomen dat door het ontbreken van een kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit, wij nu geen weloverwogen afweging kunnen maken of het blijven vergoeden van eculizumab door de onvermijdelijk optredende verdringingseffecten zonder meer maatschappelijk te rechtvaardigen is.

Daarnaast zijn we ook van mening dat de fabrikant eerst transparantie over de prijsstelling dient te bieden, alvorens wij kunnen oordelen of een eventuele overschrijding van de referentiewaarde acceptabel is. Als transparantie over de prijsstelling niet wordt geboden, zijn er voor het Zorginstituut alleen redenen om een positief advies te overwegen als de kosteneffectiviteitsratio rond de 80.000 euro per QALY of daaronder uitkomt.

Het weegt voor het Zorginstituut zwaar dat de fabrikant op dit moment geen realistische inschatting geeft van de kosteneffectiviteit en niet transparant is over de prijsopbouw van het geneesmiddel. Omdat handhaving van eculizumab bij de huidige prijsstelling bij een in beginsel begrensde budget onvermijdelijk leidt tot verdringing van andere goede zorg, en dus tot verlies aan gezondheid bij patiënten die niet direct in beeld zijn, is een zorgvuldige vaststelling van de kosteneffectiviteit noodzakelijk. Het is primair de verantwoordelijkheid van de fabrikant om hierover openheid van zaken te geven, zodat het Zorginstituut een weloverwogen advies kan formuleren waarbij bij uitzondering een eventuele hogere referentiewaarde dan 80.000 euro per QALY acceptabel is, én welke prijsreductie noodzakelijk is om dit te bereiken. Alles overwegende adviseert het Zorginstituut de minister van VWS om *eculizumab* bij PNH-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering, tenzij inzicht in de kosteneffectiviteit en (in geval van een ongunstige kosteneffectiviteit) transparantie in de prijsopbouw tot een andere conclusie leidt. Het Zorginstituut is zich daarbij zeer bewust van de ingrijpende gevolgen voor de betreffende patiënten en hun omgeving.

Ook het unanieme advies van de ACP is in overeenstemming met deze conclusie. De ACP vindt dat indien de fabrikant niet de moeite neemt om een acceptabel kosteneffectiviteitsmodel in te leveren en een extreem hoge prijs vraagt die volgens de ACP naast immoreel ook niet transparant is, de ACP het Zorginstituut niet anders kan adviseren dan dat het middel niet langer beschikbaar moet zijn vanuit de basisverzekering. Zoals een lid van de ACP het verwoordde wordt de Nederlandse premiebetaler in gijzeling genomen. Het betreft immers een effectief middel met een positief effect op zowel de kwaliteit van leven als de overleving. Het niet langer vergoeden van dit middel betekent dat de kwaliteit van leven en levensverwachting van deze patiëntengroep aanzienlijk vermindert. Een deel van deze patiënten kan volgens de patiëntenvereniging een vrijwel normaal leven leiden (inclusief een gezin en een werkend leven). De ACP vindt dit een geweldig resultaat voor de PNH-patiënt, maar de rol van de ACP niet alleen het welzijn van de PNH-patiënt, maar het welzijn van de totale Nederlandse bevolking. Dat wil niet zeggen dat de ACP zich niet kan verplaatsen in deze patiënten. Echter, de kosten van het middel staan niet in verhouding tot de opbrengsten. Het volledige ACP advies treft u aan in hoofdstuk 3.

2.4

Belangrijkste feiten per pakketcriterium

Omdat bovenstaande onderbouwing van ons advies niet alle feiten bevat met betrekking tot de pakketcriteria, staan deze hieronder per pakketcriterium op een rij. In de bijlagen bij dit rapport zijn de volledige beoordelingsrapporten opgenomen

voor de effectiviteit, kosteneffectiviteit en het kostenbeslag.

2.4.1 *Noodzakelijkheid*

PNH manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd is 30 jaar). De mediane overlevingsduur (onbehandeld) is ongeveer 22 jaar na diagnose. De ziektelast van patiënten met PNH is hoog. Uit het model van de aanvrager is een ruwe berekende ziektelast berekend van 0.77. Echter, berekening van de ziektelast door middel van gegevens uit andere bronnen laten zien dat de ziektelast ook onder de grens van 0.7 kan duiken, waarbij een referentiewaarde van €50.000 per QALY van toepassing zou zijn. Het Zorginstituut acht de ziektelast van 0.77 dan ook de bovengrens. De kosten van de behandeling zijn dermate hoog dat deze niet voor eigen rekening kunnen komen.

2.4.2 *Effectiviteit (zie farmacotherapeutisch rapport (bijlage 1))*

De langetermijneffecten (3-5 jaar) die sinds t=0 zijn gepubliceerd bevestigen dat eculizumab bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten:

- leidt tot een toename van het aantal transfusieonafhankelijke patiënten (van ongeveer 10-20% voor de start naar 66-82% na 3-5 jaar);
- leidt tot vermindering van het aantal benodigde transfusies.

Er zijn *aanwijzingen* dat eculizumab bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten een gunstig effect heeft op:

- overleving (5-jaarsoverleving lijkt toe te nemen van 65-80% naar ongeveer 95%);
- het risico op trombotische episodes (het aantal trombotische episodes per 100 patiëntjaren lijkt af te nemen van 2,34-11.13 voor de start met eculizumab naar 0.8-2.14 trombotische episodes per 100 patiëntjaren);
- de nierfunctie (11-45% van de patiënten ging er een stadium in nierfunctie op vooruit terwijl normaal gesproken de nierfunctie van PNH-patiënten verslechtert met de tijd).

Doordat er geen lange termijn gegevens beschikbaar zijn waarbij eculizumab is vergeleken met best ondersteunende zorg en door de beperkte beschikbaarheid van patiëntgegevens op de lange termijn, kunnen op basis van de resultaten van de observationele studies geen harde conclusies getrokken worden.

Het bijwerkingenprofiel op de lange termijn komt grotendeels overeen met de bijwerkingen zoals die gevonden zijn op t=0. De meest voorkomende bijwerkingen op de lange termijn zijn verkoudheid, misselijkheid en hoofdpijn. Na de initiële fase van de behandeling neemt het aantal patiënten met deze bijwerkingen significant af.

Gezien bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat er bij de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie met eculizumab sprake is van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten. Om die reden voldoet eculizumab bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk.

2.4.3 *Kosteneffectiviteit (zie farmaco-economisch rapport (bijlage 3))*

Zorginstituut Nederland concludeert dat de ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut heeft daardoor weinig vertrouwen in de gepresenteerde resultaten.

De door de aanvrager gerapporteerde € 389.181 per QALY kan, gezien de jaarlijkse kosten van het levenslang te gebruiken geneesmiddel, niet veel lager uitvallen, maar het Zorginstituut sluit niet uit dat deze met een aangepast model en andere parameters beduidend hoger zal uitvallen. De gerapporteerde ICER lijkt daarmee

het best te interpreteren als de ondergrens van wat de ICER mogelijk in de Nederlandse praktijk is. Wel is duidelijk dat als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €80.000 per QALY, de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg zeer ongunstig is. De kans dat eculizumab kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is 0%. De prijs van eculizumab moet op basis van het afgekeurde model van de aanvrager met 77% zakken voordat de ICER de referentiewaarde benadert. Het Zorginstituut concludeert dat in geval van een beter model dit percentage aanzienlijk hoger zal liggen.

De patiëntenvereniging AA & PNH contactgroep heeft aangegeven dat eculizumab ook maatschappelijk van zeer groot belang is, doordat een deel van de patiënten weer een normaal werkend en gezinsleven kunnen leiden. Dit is natuurlijk geweldig, echter is niet bekend om welk deel van de patiënten dit gaat. Ook aspecten dat iemand weer aan het werk kan, dient in een farmaco-economisch model te zijn meegenomen en neemt het Zorginstituut dus mee bij bepaling van de kosteneffectiviteit. Zelfs als een patiënt door eculizumab een volledig werkend leven kan leiden, zal dit gezien de prijs van eculizumab naar verwachting slechts tot verbetering van de kosteneffectiviteit met enkele duizenden euro's leiden. Dit komt omdat voor het waarderen van productiviteitsverliezen (dan wel winsten) als gevolg van verzuim van betaald werk, het Zorginstituut in economische evaluaties de frictiekostenmethode hanteert. Hierbij wordt uitgegaan van het idee dat zieke werknemers bij langdurige afwezigheid vervangen zullen worden. Productiviteitsverliezen treden daardoor voornamelijk op gedurende de periode die een werkgever nodig heeft om een zieke werknemer te vervangen, de frictieperiode. Voor Nederland wordt een frictieperiode van 85 kalenderdagen (12 weken) gehanteerd. In het geval dat iemand weer volledig kan werken wordt eveneens slechts een frictieperiode van 85 kalenderdagen meegenomen. De gedachte hierachter is dat het niet eerlijk is om bij bepaling van de kosteneffectiviteit productiviteitsverlies slechts voor deze periode mee te nemen en productiviteitswinsten wel voor het gehele werkzame leven.

2.4.4 *Uitvoerbaarheid (zie kostenbeslag (bijlage 4))*

Rekening houdend met 72 behandelde patiënten en rekening houdend met de prijs van €4.600 per flacon zal handhaving van de vergoeding van eculizumab (Soliris®) bij PNH gepaard gaan met totale kosten van € 25 miljoen ten laste van het farmaciebudget in 2017. De levenslange behandeling van één PNH-patiënt kost ongeveer 15 miljoen euro.

3 Advies ACP

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

De commissie heeft in haar vergadering van 18 maart over het pakketadvies eculizumab gesproken.

De commissie is overtuigd van de therapeutische meerwaarde van dit geneesmiddel voor patiënten en wil daar niets op af dingen. Echter, om voor vergoeding in aanmerking te komen, gelden er, ook voor weesgeneesmiddelen zoals eculizumab, eisen ten aanzien van de kosteneffectiviteit. Wanneer deze boven een bepaalde norm ligt, kunnen er redenen zijn om dat te accepteren. In het rapport over de beoordeling van weesgeneesmiddelen² heeft het Zorginstituut voorbeelden genoemd van dergelijke argumenten, namelijk of het weesgeneesmiddel de enige behandelmogelijkheid voor de doelgroep is, de mate waarin de kwaliteit van leven verbetert en of er voldoende vertrouwen bestaat dat de kosteneffectiviteit te verbeteren is. Of de kosteneffectiviteit kan worden verbeterd, kan in dit geval om tweeërlei redenen niet worden beoordeeld. Ten eerste heeft de fabrikant een kosteneffectiviteitsmodel ingediend dat van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Dat maakt het onmogelijk om aan te geven welke prijsreductie nodig is om de kosteneffectiviteit tot acceptabele marges terug te brengen. Daarnaast is een transparante prijsstelling van een product een voorwaarde om de afweging te kunnen maken of hogere kosten per QALY acceptabel zijn of niet. De prijsstelling van dit product is echter niet transparant en ook de prijzen in andere landen zijn niet bekend. Gezien de ontwikkelingen in de geneesmiddelen en de te verwachten komst van allerlei nieuwe en waarschijnlijk zeer dure middelen, acht de ACP de transparantie van de prijsstelling van bijzonder groot belang. Het gaat hier immers om een besluit over collectieve financiering van een geneesmiddel. Dan dienen hoge eisen gesteld te worden aan verantwoording en transparantie.

De ACP concludeert dat, gezien de slechte methodologische kwaliteit van de door de fabrikant aangeleverde gegevens en de huidige zeer hoge prijsstelling, het niet mogelijk is aan te geven met welk percentage de prijs zou moeten dalen om binnen acceptabele marges te komen. Mocht dat toch mogelijk zijn, dan is ook na heronderhandeling transparantie in de prijsstelling noodzakelijk. Daarom kan de commissie niet anders dan tot een negatief advies komen.

Tot slot doet de commissie een oproep aan de farmaceutische industrie om haar werkwijze ten aanzien van de prijsstelling van producten te veranderen. De commissie acht de huidige werkwijze onvoldoende transparant voor verantwoorde publieke besluitvorming over het pakket.

² Rapport weesgeneesmiddelenbeleid, Zorginstituut Nederland, oktober 2015

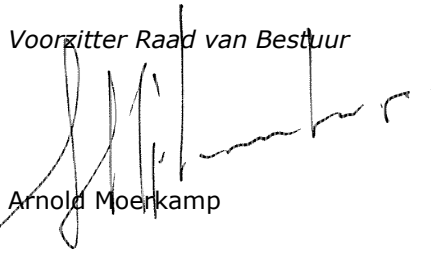
4 Advies aan de minister

Alles overwegende adviseert het Zorginstituut de minister van VWS nu om *eculizumab* bij PNH-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering, tenzij inzicht in de kosteneffectiviteit en (in geval van een ongunstige kosteneffectiviteit) transparantie in de prijsopbouw tot een andere conclusie leidt.

Het Zorginstituut is zich daarbij zeer bewust van de ingrijpende gevolgen voor de betreffende patiënten en hun omgeving. Het Zorginstituut weegt hierbij zwaar dat de fabrikant op dit moment geen realistische inschatting geeft van de kosteneffectiviteit en niet transparant is over de prijsopbouw van het geneesmiddel. Omdat handhaving van *eculizumab* bij de huidige prijsstelling bij een in beginsel begreemd budget onvermijdelijk leidt tot verdringing van andere goede zorg, en dus tot verlies aan gezondheid bij patiënten die niet direct in beeld zijn, is een zorgvuldige vaststelling van de kosteneffectiviteit noodzakelijk. Het is primair de verantwoordelijkheid van de fabrikant om hierover openheid van zaken te geven, zodat het Zorginstituut een weloverwogen advies kan formuleren waarbij bij uitzondering een eventuele hogere referentiewaarde dan 80.000 euro per QALY acceptabel is, én welke prijsreductie noodzakelijk is om dit te bereiken. Daarnaast adviseert het Zorginstituut de minister om in een eventueel gesprek met de fabrikant een adequate kosteneffectiviteitsanalyse en inzicht in de prijsopbouw te bedingen.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur



Arnold Moerkamp



Bijlage 1

Farmacotherapeutisch rapport eculizumab (Soliris®) bij de behandeling van PNH

Datum 22 februari 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014135039
Volgnummer	2015013700
Contactpersoon	Mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur	drs. A.J. Link
Afdeling	Sector Zorg
Fabrikant	Alexion

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Herbeoordeling 7
1.2	Achtergrond 7
1.3	Samenvatting resultaten t=0 9
1.4	Vraagstelling literatuuronderzoek 10
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 13
3	Resultaten 15
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Gunstige effecten 15
3.3	Ongunstige effecten 24
3.4	Eindconclusie therapeutische waarde 25
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 27
4.1	Oud advies 27
4.2	Nieuw advies 27

Bijlage 1: Achtergrondinformatie PNH 29

Bijlage 2: Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies (t=0) 31

Bijlage 3: Overzicht karakteristieken geïncludeerde studies (t=4) 35

Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 5: Overige bronnen 39

Samenvatting

Voor opname op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in 2008 (t=0) is eculizumab destijds beoordeeld voor de indicatie paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van eculizumab bij de behandeling van PNH op het moment t=4. Eculizumab is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten en ongunstige effecten. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van PNH eculizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 februari 2016.

1 Inleiding

1.1 Herbeoordeling

Voor opname op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in 2008 (t=0) is eculizumab destijds beoordeeld voor de indicatie paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH). In de per 1 januari 2012 ingetrokken beleidsregels staat vermeld dat vier jaar na voorlopige opname (t=4) een herbeoordeling zal plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname. Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens van de herbeoordeling aangewend dienen te worden voor pakketadviesing. Sinds 2012 (her)beoordeelt het Zorginstituut niet meer alle specialistische geneesmiddelen. Op basis van de criteria voor risicogericht pakketbeheer selecteert het Zorginstituut gezamenlijk met partijen welke specialistische weesgeneesmiddelen we gaan beoordelen. Eculizumab is één van de weesgeneesmiddelen die gezamenlijk met de relevante partijen is geprioriteerd om te herbeoordelen. We gaan bij herbeoordelingen in principe alleen in op de gunstige en ongunstige effecten. De paragrafen ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak nemen wij alleen mee bij indien er sprake is van voor de vergoeding belangrijke wijzigingen. Omdat dit een t=4 beoordeling betreft hebben we de pathofysiologie van de aandoening, de symptomen en het werkingsmechanisme slechts kort in dit rapport beschreven. In bijlage 1 zijn deze aspecten uitgebreider beschreven.

1.1.1 Kick off meeting

Op 16 januari 2015 heeft het Zorginstituut een startbijeenkomst georganiseerd met de relevante partijen (medisch-specialisten, patiënten, fabrikant, zorgverzekeraars en ziekenhuisapothekers (verhinderd)). Het doel van deze bijeenkomst was onder andere om inzicht te krijgen in de visie van partijen over de relevante uitkomstmaten, mogelijke start- en stopcriteria, instelling van een indicatiecommissie en de stand van zaken omtrent het PNH register.

1.2 Achtergrond

1.2.1 Wat is PNH?

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) is een niet erfelijke zeldzame vorm van hemolytische anemie. Patiënten met PNH hebben last van hemolytische anemie (ernstige bloedarmoede door versterkte afbraak van rode bloedcellen), infecties (afbraak witte bloedcellen) en trombose.

Bij sommige patiënten hebben alle stamcellen een mutatie, waardoor alle bloedcellen zijn aangedaan. De meeste patiënten hebben echter een combinatie van aangedane en niet-aangedane bloedcellen. Het percentage aangedane bloedcellen noemt men samen de PNH kloon. De grootte van de PNH kloon zegt iets over de ernst van de PNH en de mate van bloedafbraak. Bij patiënten met een kleine PNH kloon (minder dan 10% van de granulocyten^a met een deficiëntie van GPI anker eiwitten) treden (bijna) geen klinische symptomen van intravasculaire hemolyse op. Bij sommige patiënten is de veroorzaker van PNH een onderliggende beenmergziekte (aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie). De grootte van de PNH kloon neemt dikwijls in de loop van de jaren toe. Verder kan bij sommige patiënten spontane remissie voorkomen.

^a Type witte bloedcel

1.2.2 *Incidentie / Prevalentie*

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar).¹ De 15-jaars prevalentie wordt geschat op ~16 per 1 miljoen inwoners en de incidentie op ~1,3 per 1 miljoen inwoners.² In Nederland zijn tot op heden 120 patiënten met PNH in de PNH Register geïnccludeerd, internationaal zijn dit er inmiddels meer dan 3000 patiënten.

1.2.3 *Ernst*

De mediane overlevingsduur was 22 jaar na diagnose in een cohort van 460 patiënten met PNH.³ Het risico op overlijden was hoger bij transfusie-afhankelijke patiënten (hazard ratio (HR)=1,7; 95% BI: 1,1-2,5). De meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten met PNH is een trombo-embolie. Bij elke 10% toename van het percentage granulocyten met deficiënte GPI anker eiwitten neemt het risico op trombosevorming met zo'n 60% toe.¹ Verder neemt na een eerste trombose het relatief risico op overlijden toe met een factor 5 tot 10.^{4,5} Intravasculaire hemolyse en daaropvolgende vroege bloedplaatjesactivatie kan leiden tot levensbedreigende morbiditeiten en voortijdige mortaliteit. Levensbedreigende complicaties kunnen zijn arteriële en veneuze trombose, nierdysfunctie, gastro-intestinale complicaties, pulmonale hypertensie en eindorgaanschade. De kwaliteit van leven wordt nadelig beïnvloed door ernstige en soms invaliderende vermoeidheid. Hemolyse en de daarmee samenhangende symptomen, hebben een sterk negatieve invloed op het dagelijks leven.⁶

1.2.4 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De enige curatieve behandeling is een stamceltransplantatie, maar deze behandelvorm kent een hoog risico op complicaties.⁷ Gezien de risico's wordt deze behandelvorm alleen toegepast bij jonge patiënten met overheersende vormen van onderliggende beenmergziekte, zoals ernstige aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie. Andere behandelopties zijn symptomatisch en/of ondersteunend. Behandeling van PNH-patiënten hangt af van de ernst van de symptomen; patiënten met nauwelijks of geen symptomen hebben geen behandeling nodig anders dan foliumzuur en in sommige gevallen ijzersupplementen om de productie van rode bloedcellen te verhogen. Patiënten met acute trombose worden meestal behandeld met trombolytische therapie en langdurige behandeling met antistollingsmiddelen en trombocyten-aggregatieremmers.⁸ Ernstige anemie wordt behandeld met bloedtransfusies (erythrocyten concentraat; en bij tekorten tevens ijzer en foliumzuur).

1.2.5 *Eculizumab (Soliris®)*

Eculizumab is de enige medicamenteuze behandeling naast stamceltherapie en best ondersteunende zorg. Eculizumab betreft een concentraat voor oplossing voor infusie. Eculizumab wordt intraveneus toegediend door medisch personeel en onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische stoornissen en/of nieraandoeningen.

1.2.5.1 *Geregistreerde indicatie*

Eculizumab is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met PNH. Op t=0 was eculizumab geïndiceerd voor behandeling van patiënten met Paroxismale Nachtelijke Hemoglobulinurie (PNH). Bewijzen van klinische voordelen van eculizumab bij de behandeling van patiënten met PNH waren beperkt tot patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies. Op 21 mei 2013 heeft de European Medicines Agency (EMA) dit indicatiegebied uitgebreid naar kinderen. Tot voor kort was toepassing van eculizumab voor PNH-patiënten dus beperkt tot patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies⁹. Op 23 april 2015 is er een extension of indication variation assessment report⁸ (verder: extension report) door de EMA uitgebracht.

Dit rapport heeft geleid tot een wijziging van de geregistreerde indicatie, namelijk: 'Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH). Bewijzen van de klinische voordelen zijn aangetoond bij patiënten met hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies.' Omdat deze wijziging van indicatie pas recent heeft plaatsgevonden, beoordelen we in dit rapport nog niet of deze uitbreiding van de indicatie ook aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. In dit rapport beperken we ons tot het herbeoordelen van de therapeutische waarde van de indicatie zoals omschreven op t=0.

1.2.5.2 Dosering

Het doseringsschema bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase. Initiële fase: gedurende 4 weken eenmaal per week 600 mg via een intraveneuze infuus met een inlooptijd van 25-45 minuten. Onderhoudsfase: elke 14 ± 2 dagen 900 mg via een intraveneuze infuus met een inlooptijd van 25-45 minuten.¹⁰

1.2.5.3 Werkingsmechanisme

Eculizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG_{2/4k}-antilichaam dat de laatste stap in de activatie van het complementsysteem (afweersysteem) remt. Dit resulteert in blokkade van de complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse.

1.2.5.4 Bijzonderheden

Sinds november 2011 is eculizumab ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). Daarnaast heeft eculizumab voor de volgende vijf indicaties het label weesgeneesmiddel gekregen¹¹:

- Preventie van vertraagde graft functie na een orgaantransplantatie;
- Preventie van afstoting na een orgaantransplantatie;
- Behandeling myasthenia gravis;
- Behandeling van infectie geassocieerde hemolytisch uremisch syndroom;
- Behandeling van neuromyelitis optica;

Voor deze indicaties is eculizumab nog niet toegelaten tot de markt.

1.3 Samenvatting resultaten t=0

Op t=0 is de therapeutische waarde van eculizumab beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. In bijlage 2 zijn in tabel 1 de karakteristieken weergegeven van de onderzoeken die zijn betrokken op t=0 (Hillmen et al., 2006; Brodsky et al., 2008 en Hillmen et al., 2007). In tabel 2 van bijlage 2 zijn de resultaten van deze studies weergegeven. Op t=0 is geconcludeerd dat eculizumab de intravasculaire hemolyse en de transfusiebehoefte statistisch significant vermindert bij patiënten met transfusie-afhankelijke PNH. Daarnaast vermindert eculizumab het risico op trombo-embolische episodes. De meest voorkomende bijwerkingen van eculizumab zijn hoofdpijn, rugpijn/myalgie, nasofaryngitis, misselijkheid, koorts en moeheid. Kwaliteit van leven was in geen van de studies meegenomen als primair eindpunt, alleen als secundair eindpunt. Om die reden is geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat eculizumab een verbetering geeft in vele aspecten van kwaliteit van leven (gemeten met de FACIT-fatigue en European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)).

1.4 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.4.1 Vraagstelling

Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van eculizumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling(en) vereist. Dit kunnen gegevens zijn van nieuwe, gerandomiseerde, klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's en observationele onderzoeken (o.a. 'uitkomstenonderzoek'), die hebben plaats gevonden tussen t=0 en het moment van beoordelen. Bij deze herbeoordeling ligt de nadruk op lange termijn resultaten van harde klinische uitkomstmaten. De vraagstelling van deze herbeoordeling is: Wat is de therapeutische waarde van eculizumab (Soliris®) op de lange termijn bij PNH vergeleken met best ondersteunende zorg op harde klinische uitkomstmaten?

1.4.2 Patiëntenpopulatie

De geregistreerde indicatie op t=0 luidde: Voor de behandeling van patiënten met PNH. Bewijzen van klinische voordelen van eculizumab bij de behandeling van patiënten met PNH waren beperkt tot patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies.

1.4.3 Interventie

De te onderzoeken interventie is de intraveneuze toepassing van eculizumab. Tijdens de initiële fase (gedurende 4 weken) wordt eenmaal per week 600 mg eculizumab via een intraveneus infuus met een inloopduur van 25-45 minuten toegediend. Tijdens de onderhoudsfase wordt eenmaal per 2 weken 900 mg eculizumab via een intraveneus infuus met een inloopduur van 25-45 minuten toegediend.

1.4.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Op t=0 was de vergelijkende behandeling best ondersteunde zorg.¹² Ook op dit moment is alleen eculizumab beschikbaar voor patiënten met PNH. Daarom zal ook in dit herbeoordelingsrapport eculizumab vergeleken worden met best ondersteunende zorg.

1.4.5 Relevante uitkomstmaten

In het t=0 rapport waren de relevante uitkomstmaten voor het bepalen van de werkzaamheid van eculizumab: de mate van hemolyse en het aantal trombo-embolische episodes. Voor de bepaling van de werkzaamheid van eculizumab op de mate van hemolyse werden op t=0 de volgende uitkomstmaten gebruikt: stabilisering van de hemoglobinespiegel en het aantal eenheden erythrocyten die werden toegediend tijdens de behandelperiode. De definitie voor een stabiele hemoglobinespiegel was een hemoglobineconcentratie boven het vastgestelde hemoglobinepunt zonder bloedtransfusie. Het vastgestelde punt werd voor iedere individu bepaald tijdens een initiële observatieperiode. Een andere uitkomstmaat voor de mate van hemolyse was de lactaatdehydrogenase (LDH)-spiegel (in serum). De normaalwaarde voor de LDH-concentratie is 103 tot 223 eenheden per liter (u/l). Voor wat betreft de effectiviteit van eculizumab is op t=0 gekeken naar het effect van eculizumab op de trombo-embolische episodes. Op t=0 waren er nog geen gegevens beschikbaar op harde klinische uitkomstmaten zoals overleving en nierfunctie, om die reden zijn deze toen buiten beschouwing gelaten.

Tijdens de startbijeenkomst van de herbeoordeling hebben de partijen aangegeven de volgende uitkomstmaten relevant te vinden: overleving, aantal trombotische episodes, aantal ziekenhuisopnames, arbeidsverzuim, LDH-spiegel, aantal transfusies, mogelijkheid tot gezonde zwangerschap en kwaliteit van leven.

De focus van de herbeoordeling op t=4 ligt op de harde klinische uitkomstmaten. De primaire uitkomstmaten die zijn meegenomen in de t=4 beoordeling zijn daarom: overleving, nierfunctie, aantal trombotische episodes, en transfusie-onafhankelijkheid. Als secundaire uitkomstmaat is de mate van hemolyse (LDH-spiegel in serum) meegenomen. De relevante uitkomstmaten aantal ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven en arbeidsverzuim zijn niet betrokken bij de beoordeling, omdat deze uitkomstmaten niet zijn meegenomen in de gevonden studies naar lange termijn resultaten.

1.4.6 Relevante follow-up duur

Aangezien de focus van deze t=4 beoordeling ligt op de effectiviteit van eculizumab op de lange termijn zijn studies met een follow-up periode langer dan drie jaar geïnccludeerd.

1.4.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken

Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van eculizumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling vereist. Dit kunnen gegevens zijn van nieuwe, gerandomiseerde, klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's (extensie-studies) en observationele onderzoeken (o.a. 'uitkomstenonderzoek'), die hebben plaats gevonden tussen t=0 en het moment van beoordelen. Om die reden worden observationele studies meegenomen met voldoende proefpersonen, idealiter waarbij een vergelijking is gemaakt met een historisch cohort of waarbij sprake is van een voor- en nameting.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

5 Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SMPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) en de extension of indication variation assessment report van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: eculizumab en PNH.

2.2 Databases & websites

10 De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van 1 januari 2008 tot 30 juli 2015.

15 De websites van HTA-organisaties, grote buitenlandse zorgverzekeraars en vergoedingsinstanties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent PNH. De websites van buitenlandse beroepsgroepen en richtlijninstanties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor PNH.

2.3 Selectiecriteria

20 In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
Inclusiecriteria:

- Follow-up gegevens over periode langer dan drie jaar op één of meer klinisch relevante uitkomstmaten.
- 25

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn twee studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch (Hillmen et al., 2013¹³ en Kelly et al., 2011¹⁴). Er zijn geen richtlijnen voor de behandeling van PNH gevonden. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 4. De overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 5.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 *Evidentie*

Studie opzet

De studie van Hillmen et al. (2013)¹³ betreft een eenarmige open-label extensie studie bij 195 patiënten die hadden deelgenomen aan één van de drie prospectieve primaire onderzoeken. De drie primaire prospectieve onderzoeken betroffen:

- een fase II pilot studie (Hillmen et al., 2004¹⁵, Hill et al., 2005¹⁶);
- een extensie van bovenstaande fase II, de fase III studie TRIUMPH (Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, a randomized, multicenter, double blind, Placebo-controlled) (Hillmen et al., 2006¹⁷);
- een fase III studie SHEPHERD (Safety in Hemolytic PNH Patients treated with eculizumab: a multicenter open-label onderzoeksdesign (eenarmig)) (Hillmen et al., 2007¹⁸; Brodsky et al., 2008¹⁹).

Bovengenoemde studies zijn allen meegenomen in de beoordeling op t=0. In bijlage 2 zijn in tabel 1 de kenmerken van deze studies opgenomen. De resultaten van deze studies zijn opgenomen in tabel 2 van bijlage 2. In de extensie-studie werden alle patiënten behandeld met eculizumab. De dosering van eculizumab was in alle studies in overeenstemming met de geregistreerde dosering. De fase II pilot studie en de TRIUMPH studie verschilden met de SHEPHERD studie voor wat betreft de inclusie van patiënten op het aantal benodigde transfusies en het aantal bloedplaatjes. In de fase II en TRIUMPH studie werden PNH-patiënten geïnccludeerd met minimaal vier transfusies in de afgelopen 12 maanden en indien het aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 109$ L. In de SHEPHERD studie werden patiënten geïnccludeerd die minimaal één transfusie hadden gehad in de afgelopen 24 maanden en indien het aantal bloedplaatjes $\geq 30 \times 109$ L. De PNH patiënten uit de SHEPHERD studie leden dus aan een mindere ernstige vorm van PNH. De maximale duur van de behandeling met eculizumab van deze extensiestudie betrof 66 maanden. Na 36 maanden follow-up heeft de evaluatie plaatsgevonden. De mediane behandelingsduur met eculizumab betrof 30.3 maanden (range 10.0-66.1 maanden). Van de 195 behandelde patiënten was 46% man, was de mediane leeftijd 39.7 jaar (range 18-85 jaar) en was de mediane ziekteduur 6,8 jaar en gebruikte 50% antitrombotica.

In de prospectieve cohortstudie van Kelly et al. (2011)¹⁴ werden 79 Engelse patiënten met PNH die tenminste 4 transfusies hadden gehad in de afgelopen 12 maanden of ernstige PNH-gerelateerde complicaties hadden gehad geïnccludeerd. Van de 79 patiënten hadden er 34 deelgenomen aan één van de twee fase III onderzoeken. Deze patiënten zijn waarschijnlijk ook meegenomen in de resultaten van Hillmen et al. (2013). De gemiddelde behandelingsduur van de prospectieve cohortstudie was 39 maanden (range: 1-98 maanden). Van de behandelde patiënten was 51% man, de mediane leeftijd 46 jaar, de mediane ziekteduur 7,7 jaar, had 5% een voorgeschiedenis van trombose en gebruikte 58% antitrombotica.

De gunstige en ongunstige effecten van eculizumab staan hieronder beschreven. De gunstige effecten van eculizumab zijn ook opgenomen in tabel 1.

Overleving

In de studie van Hillmen et al. (2013)¹³ overleden vier van de 195 patiënten gedurende de behandeling met eculizumab; de Kaplan-Meier schatting voor overleving bij een follow-up van 36 maanden was 97.6% (CI 95% 93.7-99.1%). Opgemerkt dient te worden dat van de 195 patiënten die geïncludeerd zijn er slechts van 26 patiënten gegevens over overleving beschikbaar zijn na 36 maanden en van slechts 9 patiënten follow-up gegevens na vijf jaar. In de studie van Kelly et al. (2011)¹⁴ is een vijfjaarsoverleving gevonden van 95.5% (95% CI 87.6%-98.5%) (drie patiënten overleden (4%)). Kelly et al. (2011) heeft een vergelijking gemaakt met gezonde proefpersonen (gematched voor leeftijd en geslacht). Er werd een verschil van 0.8% gevonden in het voordeel van de gezonde proefpersonen na een follow-up van vijf jaar (95% CI: -4.2% tot 5.8%) en een follow-up van acht jaar (95% CI: -5.8% tot 4.2%). Daarnaast geven de onderzoekers aan dat de vijfjaarsoverleving van een historisch cohort van PNH patiënten (n=80) die aan dezelfde inclusiecriteria^b voldeden 66.8% (95%CI: 41,4-85,1%) betrof (Hillmen et al., 1995)²⁰. Deze studie liet ook zien dat van de 35 patiënten die langer dan 10 jaar leefden er bij 12 patiënten sprake was van spontaan herstel. In een studie van Socié et al. (1996) werd een 10-jaarsoverleving van 65% berekend en een 15-jaarsoverleving van 48% (n=220). Uit een figuur van deze studie komt naar voren dat de 5-jaarsoverleving net iets onder de 80% ligt.

Thrombotische episodes (TE)

In de studie van Hillmen et al. (2013) waren voor de start van de behandeling met eculizumab 67.7% van de patiënten vrij van thrombotische episodes (TE) en was er sprake van 124 TE's bij 63 van de 195 patiënten (32,3%) over een totaal van 1683 patiëntjaren (7,37 TE's per 100 patiëntjaren). Na 36 maanden was het percentage van 67,7% dat bij aanvang vrij was van TE's verbeterd tot 96.4% van de patiënten. Tijdens de behandeling met eculizumab ervaarden zeven patiënten tien TE's over een totaal van 467.1 patiëntjaren (2,14 TE's per 100 patiëntjaren). Onduidelijk is hoeveel van de 196 patiënten in deze analyse zijn meegenomen. Een time-matched analyse laat zien dat in de 467.1 patiëntjaren voor de start met eculizumab er sprake was van 52 TE's bij 25 patiënten (11.13 TE's per 100 patiëntjaren). Er bleek sprake van een relatieve afname in het aantal TE's van 81.8% (p<0.0005) bij patiënten die behandeld werden met eculizumab in vergelijking met eenzelfde periode voor de start met eculizumab.

In de studie van Kelly et al. (2011) ervaarden voor de start van de behandeling 21 van de 79 patiënten (27%) 34 TE's. Het aantal TE's vanaf diagnose tot de start met eculizumab is vergeleken met het aantal TE's gedurende de behandeling met eculizumab. Voor de start met eculizumab was er sprake van 5.6 TE's per 100 patiëntjaren en tijdens de behandeling met eculizumab was dit 0.8 TE's per 100 patiëntjaren (p<0.001).

Nierfunctie

Voor de start van de behandeling was er bij 64% van de patiënten sprake van Chronic Kidney Disease (CKD) (Hillmen et al., 2010)²¹. Normaal gesproken verslechtert de nierfunctie van PNH patiënten met de tijd.²¹ De studie van Hillmen et al. (2013) laat zien dat 44.8% van de patiënten een verbetering van de nierfunctie lieten zien (CKD, stadium 0-5), 48,3% liet geen verbetering zien en 6,9% liet een verslechtering zien. Er was sprake van een verbetering indien een patiënt ten

^b vier of meer transfusies in de afgelopen 12 maanden of een significante PNH gerelateerde complicatie (bijv. trombose of nierfunctiestoornis) onafhankelijk van transfusiehistorie

minste een CKD-stadium omlaag ging. Onduidelijk is hoeveel patiënten in deze analyse zijn meegenomen. Patiënten hadden significant meer kans op verbetering dan op verslechtering van de nierfunctie ($p=0.015$).

Transfusieonafhankelijk

In de studie van Hillmen et al. (2013) was 8.2% (16 van de 195) van de patiënten in de laatste zes maanden voor de start met eculizumab onafhankelijk van bloedtransfusies. In de laatste zes maanden (periode 30-36 maanden) gedurende de behandeling met eculizumab waren 82.1% van de patiënten onafhankelijk van bloedtransfusies (64 van de 78 patiënten). Een relatieve verbetering met 90.0%. De 14 patiënten die afhankelijk bleven van bloedtransfusies gebruikten 11.2 units in de zes maanden voor de start van de behandeling en 3.5 units in de laatste zes maanden na de start met eculizumab ($p=0.0001$).

Uit de studie van Kelly et al. (2011) blijkt dat in de twaalf maanden voor de start met eculizumab 19% van de patiënten onafhankelijk was van bloedtransfusies. De laatste twaalf maanden gedurende de behandeling met eculizumab was 66% van de patiënten (40 van de 61 patiënten) onafhankelijk van bloedtransfusies. De 21 patiënten die afhankelijk waren van transfusies lieten een significante afname zien in het aantal benodigde transfusies (van gemiddeld 24.6 units naar 14.6 units, $p=0.028$).

LDH-spiegels

Een uitkomstmaat voor het bepalen van de mate van hemolyse is de lactaatdehydrogenase (LDH)-spiegel (in serum). De normaalwaarde voor de LDH-concentratie is 103 tot 223 eenheden/L. De mediane uitgangswaarde van de LDH-spiegel van patiënten uit de studie van Hillmen et al. (2013) bedroeg 2129 u/l (range 499-10.300 u/l) (bovengrens van normaal is 223 u/l). Na 36 maanden was er sprake van een daling van 86,9% en bedroeg de mediane waarde van de LDH-spiegel 279 u/l (range 88-1417 u/l) ($n=87$).

De resultaten van de studie van Kelly et al. (2011) laten afname van de LDH-spiegel zien van 2872 IU/L (range 587-10.300 IU/L) (mediane uitgangswaarde, bovengrens van normaal is 430 IU/L) naar een LDH-waarde van 477 IU/L na een gemiddelde behandelduur van 39 maanden (range 177-1793 u/l).

Resultaten van het uitkomstenonderzoek

De Global PNH Registry is een prospectieve, internationale (36 landen) patiëntenregister. Het doel van het register is om meer te weten te komen over de ziekte en de gunstige en ongunstige effecten van de behandelingen van PNH (incl. eculizumab). Het internationale register startte in 2007. In Nederland was de startdatum echter april 2009. Alle patiënten met een diagnose van PNH of een PNH kloon, die in staat waren om een informed consent te begrijpen en te ondertekenen kwamen in aanmerking voor deelname in het register (incl. patiënten die aan fase II en III onderzoeken hadden deelgenomen). De definitie voor een PNH kloon is identificatie van granulocyten en/of erythrocyten met complete of gedeeltelijke deficiëntie van GPI anker eiwitten. Er is geen protocollaire vergelijkende behandelarm. Patiënten die niet werden behandeld met eculizumab kregen best ondersteunende zorg (symptoombestrijding). Uitgangswaarden werden verzameld voor de aanvang van de studie en/of start van de behandeling met eculizumab en daarna iedere 6 maanden. Behandelend artsen voerden de gegevens van hun patiënten in via de PNH registry website. De volgende data werd verzameld: demografische factoren, klinische test resultaten, omvang van de PNH kloon, klinische uitkomsten (aantal eenheden erythrocyten, LDH-spiegel, trombotische episodes, bijwerkingen, kwaliteit van leven (FACIT-fatigue vragenlijst en EORTC QLQ-C30)), mortaliteit, morbiditeit, zwangerschap, doeltreffende toepassing van eculizumab). Ook werden gegevens verzameld \pm 8 weken na het stoppen van de

behandeling met eculizumab. Onderstaande resultaten beschrijven slechts de gegevens van Nederlandse patiënten.

Sinds de start van het PNH register zijn 108 Nederlandse patiënten geïncludeerd in het register, waarvan er 50 patiënten zijn behandeld met eculizumab (ever-treated groep). De overige 58 patiënten zijn niet behandeld met eculizumab (never-treated groep). De mediane behandelduur was ongeveer vier jaar. Uit de baseline-karakteristieken kan, zoals verwacht, geconcludeerd worden dat de groep die behandeld is met eculizumab voor de start van de behandeling met eculizumab ernstiger ziek was dan de groep die niet behandeld is met eculizumab. De resultaten van het uitkomstenonderzoek laten voor de uitkomstmaten LDH-spiegel, mortaliteit, aantal TE's per 100 patiëntjaren en transfusieonafhankelijkheid een vergelijkbaar beeld zien als de observationele studies. De behandeling met eculizumab leidde tot een significante daling van de LDH-spiegel ($p < 0.0001$). De vier-jaarsoverleving ligt ongeveer rond de 94%. Drie van de ever-treated patiënten kregen gedurende de behandeling met eculizumab een trombotische episode (1,12 TE's per 100 patiëntjaren). Na een mediane follow up van 3,6 jaar is 63,5% van de patiënten transfusieonafhankelijk in vergelijking met 30,2% voor de start met eculizumab. De resultaten op nierfunctie komen niet geheel overeen met observationele studies. Alleen het aantal patiënten dat een stadium CKD (nierfunctie) vooruitgaat verschilt enigszins met de resultaten van de studie van Hillmen et al. (2013), namelijk slechts 11% in de Nederlandse populatie versus 44,8% in de studiepopulatie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er bij de analyse van de Nederlandse patiënten geen onderscheid is gemaakt tussen CKD stadium 0 en 1. Het aantal patiënten dat een stadium achteruit gaat is wel redelijk vergelijkbaar (12-14% in de Nederlandse populatie versus 7% in de studie van Hillmen et al. (2013)). Uit de resultaten op de FACIT vragenlijst blijkt dat de patiënten in vergelijking met baseline minder vermoeid zijn. Er is niet weergegeven of dit een significante verbetering betreft, omdat er onvoldoende data beschikbaar was om deze vergelijking uit te voeren. Ditzelfde geldt ook voor de resultaten van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. De patiënten verbeteren op alle deelgebieden. Er zijn geen resultaten met betrekking tot bijwerkingen gerapporteerd. In het algemeen kan geconcludeerd worden dat eculizumab op de langere termijn (mediaan 4 jaar) een positief effect heeft op klinisch relevante uitkomstmaten bij patiënten met PNH.

Tabel 1: Gunstige effecten van eculizumab

	studie Hillmen et al. (2013)¹³ (open label extensie studie, 36 mnd)			studie Kelly et al. (2011)¹⁴ (Engelse prospectieve cohortstudie, 5 jaar)[#]		
	<i>eculizumab (n =195)</i>	<i>Vergelijking^x</i>	<i>p</i>	<i>eculizumab (n = 79)</i>	<i>Vergelijking</i>	<i>p</i>
primaire eindpunt						
Overleving:	4 van de 195 overleden 97,6% (95% CI; 93,7-99,1%)	n.v.t.		95,5% (95% CI: 87,6-98,5%)	Gezonde personen [§] : Δ0.8% na 5 jaar (95% CI: -4.2% tot 5.8%) en 8 jaar (95% CI: -5.8% tot 4.2%). Historisch cohort PNH patiënten: 5-jaarsoverleving van 66.8% (95%CI: 41,4- 85,1%)	P=0.46
Incidentie TE (aantal per 100 patiëntjaren)	2.14	11,13 ^{&}	P<0.0005 RR: 81.8%	0.8 ^a	Voor de start met ECU: 5.6	P<0.001
Vrij van TE's	96.4%	Voor de start: 67.7%				
Nierfunctie ^d	44,8% verbetering CKD 6,9% verslechtering CKD 48,3% geen verandering CKD	Voor start ECU: 64% van de patiënten had bewijs van CKD.	p=0.015 ^b			
Transfusie onafhankelijk	82.1% (64 van de 78 in de periode 30-36 mnd).	8.2% (16 van de 195) in de 6 mnd voor start ECU	Relative increase 90.0%	66% (40 van 61 ptn) laatste 12 mnd	19% (14 patiënten van de 75) voor start met ECU	
Aantal transfusie- eenheden ^c	3.5 units in de mnd 30-36	11.2 units in de 6 mnd voor start ECU	P=0.001	14.6 units (range 2- 50) in de laatste 12 mnd	van 24.6 units (range 4-52) voor de start met ECU	p=0.028
secundaire eindpunt						

LDH-spiegels	mediaan 279 u/l (range 88-1417 u/l)	Mediaan 2129 u/l (range 499-10.300 u/l) voor start ECU (bovengrens van normaal is 223 u/l)	86,9%	Gemiddeld 477 IU/L (range 177-1793 IU/L)	Mediaan 2872 IU/L (range 587-10.300) voor start eculizumab (bovengrens van normaal 430 IU/L)
--------------	-------------------------------------	--	-------	--	--

x Waarmee is vergeleken en of ergens mee is vergeleken verschilt per uitkomstmaat. In de kolom is beschreven of is vergeleken en zo ja waarmee.

a gemiddeld tijdens gebruik eculizumab

b Patiënten hadden significant meer kans op verbetering dan op verslechtering van nierfunctie

c gemeten bij de transfusie-afhankelijke patiënten

d er was sprake van een verbetering wanneer een patiënt ten minste 1 stadium omlaag ging in CKD-stadia.

\$ gematched voor leeftijd en geslacht

& in een time-matched analyse zonden eculizumab

Het onderzoek van Hillmen et al. (2013) betreft een extensiestudie van de deelnemers aan de fase II en III onderzoeken (n=195). Van de patiënten (n=79) die deel uitmaken van het onderzoek van Kelly et al. (2011) hebben er 34 patiënten deelgenomen aan de klinische studies. Er lijkt dus geen sprake te zijn van 274 unieke patiënten.

TE: trombotische episode

ECU is eculizumab

CKD: Chronic Kidney Disease

LDH: Lactaathydrogenase-spiegel

ptn: patiënten

3.2.2

Discussie

Om de meerwaarde van eculizumab op de lange termijn op harde klinische uitkomstmaten te kunnen bepalen is een RCT met een jarenlange doorlooptijd noodzakelijk. Het is niet de verwachting dat een dergelijk onderzoek nog gestart zal worden. Om die reden is er een uitkomstenonderzoek opgezet en zijn er bij de bepaling van de effectiviteit op de langere termijn (t=4) twee observationele studies betrokken. De ene observationele studie betrof een extensie-studie¹³ van een RCT en een eenarmige open-label studie en de andere observationele studie betrof lange termijn resultaten uit een Engels register¹⁴. In het Engelse register hadden 34 van de 79 met eculizumab behandelde patiënten deelgenomen aan één van de primaire klinische onderzoeken. De resultaten van deze patiënten zijn waarschijnlijk dan ook meegenomen in zowel de studie van Kelly et al. (2011) en Hillmen et al. (2013). In beide observationele studies is vergeleken met een periode voor de start met eculizumab of een gematchte groep PNH-patiënten. Een optimale vergelijking met best ondersteunende zorg (placebo) op de lange termijn is dus niet beschikbaar, waardoor er minder harde conclusies getrokken kunnen worden over het effect op de lange termijn. In de studie van Hillmen et al. (2013) zijn er 195 patiënten geïncludeerd. Opvallend is dat er bij de evaluatie na 36 maanden afhankelijk van de uitkomstmaat gegevens over slechts 87, 78 of 26 patiënten beschikbaar zijn. Bij de evaluatie van het aantal TE's en de nierfunctie is zelfs niet aangegeven hoeveel patiënten na 36 maanden zijn meegenomen in de evaluatie. De fabrikant heeft aangegeven dat zodra eculizumab in een land commercieel beschikbaar kwam, deelname aan de extensiestudie volgens protocol werd beëindigd. Daarmee kwam ook een einde aan het verzamelen van de follow-up gegevens. Doordat de timing van de beschikbaarheid van eculizumab per land verschilde, verschilt de duur van de follow-up per land. De verklaring van de fabrikant over de grote verschillen in aantallen per uitkomstmaat is dat er bijvoorbeeld bij LDH analyse metingen werden meegenomen rondom maand 30, terwijl bij de overleving werd bepaald op een exacte datum. Dit is een plausibele verklaring, echter bij een aantal uitkomstmaten is nog steeds onduidelijk hoeveel patiënten in de analyse zijn betrokken, waardoor de onzekerheid betreffende de resultaten van deze uitkomstmaten groot is.

Op het moment van de eerste beoordeling in 2008 (t=0) was er geen onderzoek verricht naar het effect van eculizumab op overleving. Er zijn sindsdien twee publicaties verschenen waarin de lange termijn effecten van eculizumab bij PNH patiënten zijn beschreven, waaronder de effecten op overleving. De overleving was na drie jaar 97.6% (Hillmen et al, 2013) en na vijf jaar 95.5% (Kelly et al., 2011). Daarnaast geven de onderzoekers aan dat de 5-jaarsoverleving van een historisch cohort van PNH patiënten die aan dezelfde inclusiecriteria voldeden 66.8% (95%CI: 41,4-85,1%) betrof. Een andere studie naar het natuurlijk beloop laten een 5-jaarsoverleving van net iets onder de 80% zien⁴. Zoals bij de overlevingsresultaten al weergegeven dient opgemerkt te worden dat van de 195 patiënten die geïncludeerd zijn er slechts van 26 patiënten gegevens beschikbaar zijn na 36 maanden en van slechts 9 patiënten follow-up gegevens na vijf jaar. Coyle et al. (2015)²² geven aan dat het onduidelijk is hoe, bij een ziekte waarbij patiënten routinematig worden gevolgd in gespecialiseerde klinieken, zo'n hoge mate van uitvallers mogelijk is. Hillmen et al. (2013) stellen dat een cut-off van 36 maanden werd gebruikt om ervoor te zorgen dat er voldoende gegevens beschikbaar waren om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren. Gezien het uitvallers-percentage van 86,7% van de patiënten na 36 maanden vragen Coyle et al. (2015)²² zich af of deze data werkelijk kan worden beschouwd als een maat van werkzaamheid. Zoals hierboven reeds aangegeven werd deelname aan de extensie-studie volgens protocol beëindigd op het moment dat eculizumab in een land commercieel beschikbaar kwam. Dit verklaart waarom het aantal patiënten gedurende de follow

up periode sterk daalt. De studie van Kelly et al. (2011) includeerde 79 patiënten (gemiddelde behandelduur 39 maanden). Vierenzeventig patiënten bleven gedurende de duur van de studie behandeld met eculizumab. Twee patiënten zijn gestopt met de behandeling (één vanwege predominant aplastische anemie en één spontane remissie). De studie van Kelly et al. (2011) wijst in dezelfde richting wat betreft de mate van overleving. Dit zou kunnen betekenen dat de 5-jaarsoverleving rondom de 95% zou kunnen liggen. De 5-jaarsoverleving bij natuurlijk beloop ligt naar verwachting tussen de 65 en 80%. Uit de studies komt naar voren dat de resultaten een positief effect van eculizumab op overleving laten zien, echter door het ontbreken van een vergelijking met best ondersteunende zorg en door de beperkte beschikbaarheid van patiëntgegevens op de lange termijn is dit slechts een aanwijzing in die richting.

De meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten met PNH is het optreden van een trombotische episode. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose neemt het relatief risico op overlijden toe met een factor 5 tot 10.^{4,5} Op t=0 luidde de conclusie met betrekking tot het voorkomen van trombotische episodes als volgt: *De uitkomsten ten aanzien van de trombo-embolische episodes moeten geïnterpreteerd worden met de kanttekening dat een groot deel van de gegevens berust op open onderzoek en onderzoek waarbij vermindering van trombo-embolische gebeurtenissen geen primair eindpunt was. De trombo-embolische episodes zijn echter prospectief tijdens de primaire onderzoeken en het vervolgonderzoek nauwgezet onderzocht. De vermindering in trombo-embolische episodes is verder voldoende groot en consistent om te kunnen stellen dat eculizumab het risico van trombo-embolische episodes vermindert.* Deze conclusie was gebaseerd op de resultaten van de open-label extensie studie van Hillmen et al. (2007)¹⁸.

De lange termijneffecten van eculizumab op het voorkomen van trombotische episodes bevestigen dat de verhouding aantal episodes per 100 patiëntjaren (zoals die op t=0 beschikbaar was op basis van de korte termijn resultaten, range 0,6-1,07 TE's per 100 patiëntjaren) ook op basis van de langere termijn gegevens laag blijft (range 0.8-2.14 TE's per 100 patiëntjaren). Echter, hierbij zijn enkele kanttekeningen te noemen. In de studie van Hillmen et al (2013) is vergeleken met een tijd-gematchte PNH-patiëntengroep waarbij een afname in TE's per 100 patiëntjaren van 11.13 naar 2.14 werd gevonden. In de studie van Kelly et al. (2011) is vergeleken met het aantal TE's sinds de diagnose tot de start met eculizumab. In deze studie werd een afname van 5.6 naar 0.8 episodes per 100 patiëntjaren gevonden. De gegevens van de enige placebogroep uit de TRIUMPH-studie¹⁸ laten echter een veel lager aantal TE's per 100 patiëntjaren zien bij patiënten die best ondersteunende zorg ontvingen, namelijk 2.34 TE's per 100 patiëntjaren bij de start van de studie en 4.38 TE's per 100 patiëntjaren na 26 weken. Het effect op het voorkomen van TE's is dus mogelijk een stuk kleiner. Ook is er sprake van een confounding factor doordat het merendeel van de patiënten antistollingsmiddelen gebruikt. Ook is onduidelijk of er sprake was van een adequate behandeling met antistolling (INR-waarde binnen therapeutische grenzen) op het moment dat er een TE plaatsvond. Het expertisecentrum heeft aangegeven dat klassieke antistolling slechts in geringe mate beschermend is tegen PNH gerelateerde trombose. Slechts bij een subgroep van patiënten lijkt dit het geval. In de Nederlandse populatie is bij drie patiënten ernstige trombose opgetreden ondanks dat zij optimaal werden behandeld met vitamine K antagonisten. Concluderend lijkt het aantal TE's door het gebruik van eculizumab te verminderen, maar door de suboptimale onderzoeksopzet kunnen hieraan geen harde conclusies verbonden worden. De lange termijn resultaten uit de observationele studies laten een vergelijkbaar beeld zien als de korte termijn resultaten op t=0.

Op t=0 was er geen onderzoek verricht naar het effect van eculizumab op de vermindering van het optreden van nierfunctiestoornissen. De lange termijn resultaten van Hillmen et al. (2013) laten zien dat er aanwijzingen zijn dat eculizumab een positief effect heeft op de nierfunctie. Bijna 45% van de patiënten ging er ten minste één stadium op vooruit, 48% bleef gelijk en 7% ging er een stadium op achteruit. Echter, onduidelijk is hoeveel patiënten bij deze evaluatie zijn betrokken. Uit het uitkomstenonderzoek blijkt dat het aantal patiënten dat een stadium CKD (nierfunctie) vooruitgaat kleiner is, namelijk slechts 11%. Een verklaring hiervoor is dat er bij de analyse van de Nederlandse patiënten geen onderscheid is gemaakt tussen CKD stadium 0 en 1. Het aantal patiënten dat een stadium achteruit gaat is wel redelijk vergelijkbaar (12-14% in de Nederlandse populatie).

In de fase III onderzoeken (TRIUMPH en SHEPHERD) daalde bij behandelde patiënten de LDH-spiegel met ~86% t.o.v. de uitgangswaarde. De daling die werd geobserveerd in de observationele studies (87% versus 83% t.o.v. de uitgangswaarde) komt overeen met de daling in de fase III onderzoeken. De gemiddelde waarde bleef in alle studies echter wel boven de normaalwaarde (103-223 eenheden/liter). Het expertisecentrum heeft aangegeven dat LDH waarden rond de bovengrens van normaal tijdens de behandeling met eculizumab te verklaren is door de extravasculaire hemolyse. Ook de resultaten van het uitkomstenonderzoek laten een significante daling zien van de LDH-spiegel.

Ook verminderde de transfusiebehoefte na de behandeling t.o.v. de uitgangswaarde in zowel de fase III onderzoeken (t=0) als de observationele studies (t=4). In de fase III onderzoeken had 51% van de patiënten in de eculizumab-arm geen transfusie nodig tijdens de eerste 26 en 52 behandelweken. In de extensie-studie van Hillmen et al. (2013) was na 36 maanden 82,1% transfusieonafhankelijk (64 van de 78) en in de observationele studie van Kelly et al. (2011) was 66% van de patiënten in de periode 48-60 maanden transfusieonafhankelijk. In zowel de studie van Hillmen et al. (2013) als de studie van Kelly et al. (2011) lieten de transfusieafhankelijke patiënten een significante afname zien in het aantal benodigde erythrocyten-transfusies in vergelijking met een vergelijkbare periode voor de start van de behandeling met eculizumab. Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek komt een vergelijkbaar beeld naar voren. Voor de start met eculizumab was 30,2% van de patiënten transfusieonafhankelijk was en in de laatste 12 maanden voor de laatste follow up (mediane behandelduur 3,6 maanden) was 63,5% van de patiënten transfusieonafhankelijk was. Voor wat betreft het aantal benodigde eenheden is overeenkomstig de observationele studies sprake van een afname van het aantal benodigde eenheden per patiënt. In het eerste jaar neemt bij 31 van de 40 patiënten het aantal eenheden af. Deze daling is ook zichtbaar na vier jaar follow up.

Op t=0 luidde de conclusie dat er aanwijzingen zijn dat eculizumab een verbetering geeft in vele aspecten van kwaliteit van leven. Echter, dit diende te worden bevestigd in onderzoek met kwaliteit van leven als primair eindpunt. De studies van Hillmen et al. (2013) en Kelly et al. (2011) hebben kwaliteit van leven niet als uitkomstmaat meegenomen. In het uitkomstenonderzoek is de EQ5D niet afgenomen voor de start van de behandeling met eculizumab, waardoor geen uitspraak gedaan kan worden over verandering van kwaliteit van leven op basis van de EQ5D. Van ongeveer de helft van de patiënten in het register zijn resultaten beschikbaar van de FACIT-fatigue en de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. Hieruit blijkt dat de patiënten in vergelijking met baseline minder vermoeid zijn. Er is niet weergegeven of dit een significante verbetering betreft, omdat er te weinig data

beschikbaar was om deze vergelijking uit te voeren. Ditzelfde geldt ook voor de resultaten van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. De patiënten verbeteren op alle deelgebieden. Doordat er geen kwalitatief goede onderzoeken beschikbaar zijn waarbij kwaliteit van leven als primair eindpunt is meegenomen en de kwaliteit van leven in het uitkomstenonderzoek beperkt is gemeten, blijft de conclusie staan dat er aanwijzingen zijn dat eculizumab leidt tot een verbetering van verschillende aspecten van kwaliteit van leven.

3.2.3

Conclusie

Net als de studies die waren meegenomen op t=0 laten de observationele studies een positief effect zien op de LDH-spiegels, het aantal benodigde transfusies en de mate van transfusie-onafhankelijkheid. De twee observationele studies beschrijven ook de lange termijneffecten van eculizumab op de andere (harde) klinische uitkomstmaten. Uit deze studies blijkt dat er aanwijzingen zijn dat de behandeling met eculizumab een gunstig effect heeft op overleving, het risico op trombotische episodes en de nierfunctie.

3.3

Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie

Op t=0 waren de meest voorkomende bijwerkingen van eculizumab hoofdpijn, rugpijn/myalgie, verkoudheid, misselijkheid, koorts en moeheid.¹² Volgens de recente SMPC¹⁰ is hoofdpijn de enige bijwerking die zeer vaak voorkomt ($\geq 1/10$). In het extension report van de EMA is geconcludeerd dat de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn, verkoudheid, misselijkheid, pyrexia, myalgie, vermoeidheid en herpes simplex is.⁸

In de studie van Hillmen et al. (2013) zijn ook de ongunstige effecten meegenomen. De meest gerapporteerde ongunstige effecten zijn hoofdpijn, verkoudheid en bovenste luchtweginfectie. De meerderheid van de ongunstige effecten (91,3%) was mild tot matig van ernst. De incidentie van ongunstige effecten van de eerste 26 weken behandeling met eculizumab is vergeleken met de laatste 26 weken van behandeling (zie ook tabel 2). Significant minder patiënten rapporteerden ten minste één ongunstig effect in de laatste 26 weken van behandeling (n=145) dan in de eerste 26 weken van behandeling (n=189; $p < 0.001$). Zo werd bijvoorbeeld de meest voorkomende bijwerking hoofdpijn door 87 patiënten gerapporteerd in de eerste 26 weken en slechts door 20 patiënten in de laatste 26 weken ($p < 0.001$). Daarnaast werd geen enkel ongunstig effect statistisch gezien vaker gerapporteerd in de laatste 26 weken in vergelijking met de eerste 26 weken.

Tabel 2: Hillmen et al. (2013): gerapporteerde bijwerkingen			
waarbij sprake was van een significant verschil tussen de eerste 26 weken en de laatste 26 weken en er sprake was van een incidentie vaker of gelijk aan 20.			
Bijwerking	Aantal patiënten		p-waarde
	Eerste 26 weken	Laatste 26 weken	
Alle meldingen	189	145	<0.001
Hoofdpijn	87	20	<0.001
Verkoudheid	47	32	0.029
Misselijkheid	33	21	0.029
Rugpijn	20	9	0.031

In de studie van Hillmen et al. (2013) zijn gedurende de periode van 66 maanden 19 patiënten gestopt met de behandeling met eculizumab: Negen van de negentien patiënten zijn gestopt met eculizumab vanwege ongunstige effecten (vijf patiënten als gevolg van een niet fatale ongewenst effect, twee patiënten raakten zwanger, één patiënt ontwikkelde myelodysplastisch syndroom (MDS), één patiënt kreeg een meningokokkensepsis en bij één patiënt verslechterde de PNH). Acht van de patiënten die stopten deden dit ten tijde van de primaire studie en elf patiënten stopten tijdens de extensiestudie. Van de 19 patiënten die stopten met eculizumab ontwikkelden er drie (16%) een thrombotische episode, allen binnen acht weken na het nemen van de laatste dosis.

In de studie van Kelly et al. (2011) stopten twee van de 79 patiënten met de behandeling. Eén patiënt vanwege spontane remissie en één patiënt vanwege ernstige aplastische anemie.

3.3.2

Conclusie

De lange termijn resultaten van de observationele studies laten zien dat de bijwerkingen die op t=0 het meest voorkwamen ook op de lange termijn de meest voorkomende bijwerkingen zijn. De meest voorkomende bijwerkingen op de lange termijn zijn verkoudheid, misselijkheid en hoofdpijn, echter na de initiële toedieningsfase neemt het aantal patiënten met deze bijwerkingen significant af. Het merendeel van de ongunstige effecten wordt ook op de lange termijn als mild tot matig geclassificeerd.

3.4

Eindconclusie therapeutische waarde

Op t=0 luidde de conclusie dat eculizumab de intravasale hemolyse, de transfusiebehoefte en het risico van trombo-embolische episodes bij (erythrocyten) transfusieafhankelijke patiënten met PNH vermindert. Daarnaast waren er nog geen gegevens beschikbaar over de baten/risico verhouding van gebruik bij kinderen en tijdens de zwangerschap. De onderzoeken die sinds t=0 hebben plaatsgevonden bevestigen dat eculizumab de transfusiebehoefte en de LDH-spiegel blijvend verlaagt en het aantal transfusieonafhankelijke patiënten toeneemt. Er zijn aanwijzingen dat eculizumab een gunstig effect heeft op overleving, het risico op trombotische episodes en de nierfunctie. Het bijwerkingenprofiel op de lange termijn komt grotendeels overeen met de bijwerkingen zoals die gevonden zijn op t=0. De meest voorkomende bijwerkingen op de lange termijn zijn verkoudheid, misselijkheid en hoofdpijn. Na de initiële toedieningsfase neemt het aantal patiënten met deze bijwerkingen significant af. Doordat er geen lange termijn gegevens beschikbaar zijn waarbij eculizumab is vergeleken met best ondersteunende zorg en door de beperkte beschikbaarheid van patiëntgegevens op de lange termijn, kunnen aan de resultaten van de observationele studies geen harde conclusies getrokken worden. Gezien bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat er bij de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie met eculizumab sprake is

van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten. Om die reden voldoet eculizumab bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk. Inmiddels heeft de EMA de indicatie uitgebreid naar kinderen en naar PNH-patiënten, waarbij sprake is van hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies. Het Zorginstituut heeft op dit moment nog niet beoordeeld of de uitbreiding van de indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Eculizumab vermindert de intravasale hemolyse, de transfusiebehoefte en de kans op trombo-embolische episoden bij (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. Er zijn nog geen gegevens over de baten/risico-balans van gebruik bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

4.2 Nieuw advies

Eculizumab vermindert de intravasculaire hemolyse en de transfusiebehoefte bij transfusie-afhankelijke patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. Er zijn aanwijzingen dat eculizumab daarnaast een positief effect heeft op overleving, de nierfunctie en het risico op trombo-embolische episoden bij (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de baten/risico-balans van gebruik bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

Bijlage 1: Achtergrondinformatie PNH

Pathofysiologie aandoening

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) is een zeldzame vorm van hemolytische anemie. Het wordt veroorzaakt door een verworven (en dus niet erfelijke) mutatie in het fosfatidylinositolglycaan klasse A (PIG-A) gen aanwezig in stamcellen (voorlopercellen van rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes) in het beenmerg. Normaal dient dit gen voor de aanmaak van het anker eiwit glycofosfatidylinositol (GPI). Het GPI eiwit is noodzakelijk voor het binden 'verankeren' van onder andere de CD55 en CD59 eiwitten op het celmembraan. Doordat de aangedane bloedcellen geen CD55 en CD59 bevatten, herkent het lichaam deze cellen niet als lichaamseigen en worden deze bloedcellen in de bloedbaan afgebroken. Zonder CD55 en CD59 op de oppervlakte worden vooral aangedane rode bloedcellen (erythrocyten) versneld afgebroken en worden (in-vitro) bloedplaatjes geactiveerd. Patiënten met PNH hebben als gevolg hiervan last van hemolytische anemie (ernstige bloedarmoede door versterkte afbraak van rode bloedcellen), infecties (afbraak witte bloedcellen) en trombose (stolling van het bloed door geactiveerde bloedplaatjes).

Een van de systemen in het lichaam die verantwoordelijk is voor de afweer is het complementsysteem. Het complement systeem bevat een groot aantal geactiveerde eiwitten in de bloedbaan die gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor de afweer en zorgt voor afbraak van de celwand van micro-organismen. De eerder genoemde CD55 en CD59 eiwitten op de celwand van bloedcellen beschermen de lichaamseigen cellen tegen afbraak waardoor verhinderd wordt dat het complementsysteem geactiveerd wordt.

Bij sommige patiënten hebben alle stamcellen een mutatie in PIG-A gen. De meeste patiënten hebben echter een combinatie van aangedane en niet-aangedane bloedcellen. Het percentage aangedane bloedcellen noemt men samen de PNH kloon. De grootte van de PNH kloon zegt iets over de ernst van de PNH en de mate van bloedafbraak. De grootte van de PNH kloon wordt gemeten als het percentage witte bloedcellen (granulocyten) dat aangedaan is door de mutatie (het percentage rode bloedcellen is moeilijker te meten door continue afbraak en doordat transfusies dit getal sterk beïnvloeden). Bij patiënten met minder dan 10% van de granulocyten (bepaald type witte bloedcel) met een deficiëntie van GPI anker eiwitten (kleine PNH kloon) treden (bijna) geen klinische symptomen van intravasculaire hemolyse op. Verder zijn PNH cellen met partiële expressie van GPI anker-eiwitten (PNH type II cellen) voldoende beschermd tegen complement gemedieerde lysis. Echter, in situaties waarbij het complement wordt geactiveerd (infectie, zwangerschap, trauma) is het risico op hemolyse verhoogd bij deze groep patiënten, omdat er sprake is van een gebrekkige aanmaak van goed functionerende witte bloedcellen in het beenmerg.

Bij sommige patiënten is de veroorzaker van PNH een onderliggende beenmergziekte (aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie). In het geval van een onderliggende beenmergziekte neemt de grootte van de PNH kloon dikwijls in de loop van de jaren toe. Verder kan bij sommige patiënten spontane remissie voorkomen.

Symptomen

De ernst van de ziekte verschilt per patiënt. PNH-patiënten zijn vaak vermoeid door de anemie die wordt veroorzaakt door de verhoogde afbraak van rode bloedcellen. Bloedarmoede wordt gekenmerkt door de volgende verschijnselen: vermoeidheid, duizeligheid, kortademigheid, blanke huidskleur en hartkloppingen. Door de verhoogde afbraak van rode bloedcellen komt er hemoglobine in het bloed. Hemoglobine is het ijzerhoudende eiwit in rode bloedcellen dat zorgt voor het transport van zuurstof door het bloed. Normaal gesproken zit er geen hemoglobine in de urine, maar door de te snelle en te grote afbraak van rode bloedcellen in de bloedbaan, komt er hemoglobine in het bloed terecht. Deze overtollige hemoglobine wordt er door de nieren uitgefilterd en kan zo in de urine terecht komen, met hemoglobinurie als gevolg. Hemoglobinurie houdt in dat er hemoglobine in de urine zit waardoor de urine rood/bruin gekleurd is.

Andere symptomen van PNH zijn dysfagie (moeilijkheden bij het slikken), buikpijn en impotentie. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt door een tekort aan lokaal stikstofdioxide (NO). Doordat ook de bloedplaatjes (trombocyten) zijn aangedaan bij PNH is er een verhoogd risico op vorming van stolsels. Dit kan tot ernstige complicaties en soms tot levensgevaarlijke situaties leiden. Zo kan buikpijn het gevolg zijn van trombosevorming in de venae mesentericae. Ook stolsel in de hersenen komen voor. Hemolyse in de bloedbaan gaat ook gepaard met het verlies van ijzer via de nieren. Stapeling van ijzer in de nieren kan leiden tot chronische nierinsufficiëntie.

Werkingsmechanisme

Eculizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG2/4k-antilichaam dat de laatste stap in de activatie van het complementsysteem (afweersysteem) remt. Eculizumab bindt met hoge affiniteit specifiek aan het humane complementeiwit C5. Hierdoor wordt splitsing ervan tot C5a en C5b geremd en de vorming van het terminale complementcomplex C5b-9 voorkomen. Bij patiënten met PNH wordt door de behandeling de activering van het terminale complement, die niet onder controle is, geblokkeerd en dit resulteert in blokkade van de complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse. Serumconcentraties van ~35 mg/ml zijn voldoende voor vrijwel volledige remming van intravasculaire hemolyse bij de meeste patiënten met PNH.

Bijlage 2: Karakteristieken en resultaten geïnccludeerde studies (t=0)

Tabel 1. Klinische studies die betrokken waren in de beoordeling op t=0

1 ^e auteur en jaar van publica- tie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaten	kans op bias/opmerkingen
		N	kenmerken				
Hillmen, 2004 ¹⁵	open label, klinisch onderzoek; fase II; (C) [ITT analyse]	11	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd; ≥ 10% type III erythrocyten;	- eculizumab	12 wk	- farmacokinetiek - farmacodynamiek - immunogeniteit - verschil LDH - effect op type III erythrocyten - aantal benodigde eenheden erythrocyten - kwaliteit van leven	- voornamelijk ernstige patiënten - geen placebo-arm
Hillmen, 2006 ¹⁷	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III; TRIUMPH (A2) [ITT analyse]	87	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes ≥ 100 x 10 ⁹ L; LDH ≥ 1,5 X ULN	- eculizumab - placebo	26 wk	- stabilisering hemoglobinespiegel - aantal benodigde eenheden erythrocyten	- voornamelijk ernstige patiënten - 87 (76%) van de gescreende patiënten werden geïnccludeerd in de studie
Brodsky, 2008 ^{19 a}	open label, klinisch onderzoek; fase III; SHEPHERD (C) [ITT analyse]	97	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes ≥ 30 x 10 ⁹ L; LDH ≥ 1,5 X ULN	- eculizumab	52 wk	- bijwerkingen - AUC van LDH	- geen placebo-arm
Hillmen, 2007 ¹⁸	extensie studie ^b ; fase III	187	PNH; ≥ 18 jaar;	- eculizumab	102 wk	- tromboembolische episodes	- geen placebo-arm

(C)	≥ 1 transfusies in afgelopen 24 mnd;
[ITT analyse]	≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes ≥ 30 x 10 ⁹ L

AUC = oppervlak onder de tijd-concentratiecurve; LDH = lactaatdehydrogenase; PNH = paroxismale nachtelijke hemoglobinurie; ULN = ("Upper Limit Normal") normaalwaarde

^a In het farmacotherapeutisch rapport op t=0 was de data uit het EMA assessment rapport beschreven. In dit herbeoordelingsrapport is de data uit het artikel beschreven.

^b In de extensie studie waren patiënten geïncludeerd uit de studie van Hillmen et al. (2004)¹⁵, Hillmen et al. (2006)¹⁷ en Brodsky et al. (2008)¹⁹.

Tabel 2. Samenvatting t=0 studies: Gunstige effecten van eculizumab en placebo bij patiënten met (ernstige) PNH, na 26 en 52 weken behandeling

	placebo-gecontroleerde trial follow-up duur = 26 weken ¹⁷			open-label studie follow-up duur = 52 weken ¹⁹	
	eculizumab (n=43)	placebo (n=44)	p-waarde	eculizumab (n=97)	p-waarde
<i>Primaire uitkomstmaat</i> ^a					
stabilisering hemoglobinespiegel na 26/52 weken (% patiënten)	49%	0%	< 0,001 ^b	geen data	-
Aantal benodigde eenheden erythrocyten per patiënt tijdens transfusies					<0,001
uitgangswaarde ^c (mediaan; 25-75%)	9,0 (6 tot 12) ^c	8,5 (7 tot 13) ^c		8,0 ^c	
na 26/52 weken (mediaan; 25-75%)	0,0 (0 tot 6)	10,0 (6 tot 16)	< 0,001 ^b	0,0	
Vershil LDH-AUC (eenheden/L per dag)					< 0,001
na 26/52 weken (mediaan)	58.587	411.822	< 0,001 ^b	-632.264	
verschil t.o.v. uitgangswaarde (mediaan)					
<i>Secundaire uitkomstmaten</i>					
LDH-spiegel (eenheden/L) ^d					< 0,001
uitgangswaarde (gemiddelde ± SE)	2200 ± 158	2258 ± 155		2201 ± 105	
na 26/52 weken (gemiddelde ± SE)	327 ± 77	2419 ± 140	<0,001 ^b	297 ± 21	
Transfusie onafhankelijk na 26/52 weken (% patiënten)	51%	0%	<0,001 ^b	51%	<0,001
FACIT-fatigue vragenlijst t.o.v. de	6,4 ± 1,2	-4,0 ± 1,7	<0,001 ^b	12,2 ± 1,1	<0,001

uitgangswaarde (gemiddelde aantal punten; SE)^e

AUC = oppervlak onder de tijd-concentratiecurve; FACIT-fatigue = "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy"-vermoeidheid; LDH = lactaatdehydrogenase; SE = standaardfout

^a De eerste twee uitkomstmaten waren de primaire uitkomstmaat in de studie van Hillmen et al. en de laatste uitkomstmaat in de studie van Brodsky et al.

^b Gebaseerd op het verschil tussen eculizumab en placebo na 26 weken.

^c In de studie van Hillmen et al. werd het aantal eenheden erythrocyten berekend over de 6 maanden voorafgaande aan de start van de studie en in de studie van Brodsky et al. in de voorafgaande 12 maanden.

^d De normaalwaarde voor de LDH-concentratie is 103 tot 223 eenheden/L.

^e De schaal loopt van 0 tot en 52 punten, waarbij hogere score minder vermoeidheid betekenen. Een verschil van ≥ 3 punten wordt beschouwd als klinisch relevant.

Bijlage 3: Overzicht karakteristieken geïnccludeerde studies (t=4)

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Risk of bias/opmerkingen
Hillmen, 2013 ¹³	Extensie studie fase II/III, niveau C, ITT, 3 jaar follow up	N=195	Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008	Eculizumab Voor- en nameting	Overleving, mate van hemolyse (LDH level), incidentie TE, aantal benodigde eenheden erythrocyten (bloedtransfusies), nierfunctie, veiligheid	Hoog, extensie- studie, open label
Kelly, 2011 ¹⁴	Prospectieve observationele studie, niveau C, pp-analyse, 8 jaar follow up (gemiddeld 39, range 1-98)	N=79	Startcriteria, eculizumab Leeds: ≥ 12 jaar , transfusie-afhankelijk (4 of meer transfusies in 12 maanden) of een significante PNH gerelateerde complicatie (bijv. trombose of nierfunctiestoornis) onafhankelijk van transfusiehistorie,	Eculizumab Voor- en nameting of vergelijking historisch cohort (onbehandelde patiënten n=30)	Overleving, mate van hemolyse (LDH level), incidentie TE, aantal benodigde eenheden erythrocyten (bloedtransfusies).	Hoog, Geen placebo-arm: observationele studie. 34 van de 79 met eculizumab behandelde patiënten hadden deelgenomen aan 1 van de primaire klinische onderzoeken en zitten dus ook in Hillmen 2013.
Uitkomsten- onderzoek	Zie Appendix uitkomsten- onderzoek					

Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studies

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van exclusie</i>
Schubert, 2008	Geen nieuwe gegevens; resultaten staan beschreven in de artikelen van Hillmen et al. (2006), Brodsky et al. (2008)
Hill, 2010	Vervolgartikel van TRIUMPH. In dit artikel stonden additionele uitkomstmaten beschreven (bloeddruk; NO depletie; dyspneu)
Meppiel, 2015	Geen klinische studie effectiviteit eculizumab
Reis, 2014	Eculizumab bij kinderen 12 weken follow up
Rondelli, 2014	Geen klinische studie effectiviteit eculizumab
Kanakura, 2013	Effectiviteit eculizumab bij Japanse patiënten en slechts 2 jaar follow up
Peffault de Latour, 2012	Klinische studie effectiviteit stamceltransplantaties
Weitz, 2012	Geen klinisch relevante uitkomststaten
Darnige, 2011	Geen klinisch relevante uitkomststaten
Kanakura, 2011	Effectiviteit eculizumab bij Japanners 12 weken follow up
Helley, 2010	Effectiviteit eculizumab 11 weken follow up

Bijlage 5: Overige bronnen

Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report for Soliris® ⁹	EMA, Londen
Farmacotherapeutisch rapport eculizumab (Soliris®) bij de indicatie paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) ¹²	Zorginstituut Nederland
Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) ¹⁰	EMA
Extension of indicaton variation assessment report ⁸	EMA, Londen

Literatuurlijst

- 1 Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004; 126: 133-8.
- 2 Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 375-96.
- 3 de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al.; French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112: 3099-106.
- 4 Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996; 348: 573-7.
- 5 Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine*. 2004; 83: 193-207.
- 6 S.T.A. van Bijnen en P. Muus. PNH, een weesziekte; eculizumab, een weesgeneesmiddel. http://www.hematoslife.org/files/nederland/469_eenweesziekteeculizumab.pdf
- 7 Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, et al. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 656-61.
- 8 Extension of indication variation assessment report. EMA Londen. Versie 23 april 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500186127.pdf
- 9 EPAR Scientific discussion. EMA Londen. Versie 29 juni 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000791/WC500054212.pdf
- 10 Samenvatting van de productkenmerken. EMA Londen. Versie: 23 april 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
- 11 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch&keyword=eculizumab&isNewQuery=true Geraadpleegd op 14 augustus 2015.
- 12 <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2008/0802-eculizumab-soliris/0802-eculizumab-soliris/eculizumab+%28Soliris%29.pdf>
- 13 Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2013 Apr 25;162(1):62-73.
- 14 Kelly R, Hill A, Arnonid LM, Brooksbank GL, Richards S, Cullen M, et al. Long Term Treatment with Eculizumab In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Sustained Efficacy and Improved Survival. *Blood* 2011; 117 (25), 6786-6792. 6-23-2011.
- 15 Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 Feb 5;350(6):552-9.
- 16 Hill A, Hillmen P, Richards SJ et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 2559-2565.
- 17 Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 335: 1233-43.
- 18 Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
- 19 Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008 Feb 15;111(4):1840-7.
- 20 Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995; 333(19): 1253-8.
- 21 Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010; 85(8): 553-9.
- 22 Coyle DA, Cheung MC and Evans GA. The Need for Transparency and Efficiency in Reimbursement Decisions Relating to Drugs for Rare Diseases. *Med Decis Making* 2015 Feb;35(2): 145-7.

Appendix Uitkomstenonderzoek

1.1 **Samenvatting van de beschrijving van het uitkomstenonderzoek op T=0**

In het beoordelingsrapport in 2008 (t=0) is opgenomen dat de indiener van het vergoedingsdossier een patiëntenregistratie diende op te zetten voor patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie PNH enerzijds de doeltreffende toepassing van eculizumab te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van eculizumab in de dagelijkse Nederlandse praktijk te onderbouwen. Het betreft een internationaal patiëntenregister, waarbij in Nederland het expertisecentrum UMC St. Radboud heeft deelgenomen. In het register is informatie verzameld vóór en tijdens de behandeling met eculizumab bij patiënten met PNH in Nederland tussen 2009 en 2015. We concluderen dat er een PNH-register is opgezet waarin alle PNH-patiënten (ongeacht de behandeling) zijn opgenomen. De opzet van het uitkomstenonderzoek voldoet daarmee aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek. Uit de uitgangswaarden kunnen we concluderen dat eculizumab breder is toegepast dan het indicatiegebied waarvoor op t=0 een therapeutische meerwaarde is gegeven. De Nederlandse eculizumab-patiënten zijn niet één op één vergelijkbaar met de geïncludeerde patiënten in de fase III studies TRIUMPH en SHEPHERD, omdat ongeveer een derde van de Nederlandse patiënten voor de start met eculizumab onafhankelijk was van transfusies. De Nederlandse populatie laat op de uitkomstmaten LDH-spiegel, overleving, TE's per 100 patiëntjaren en transfusieonafhankelijkheid een vergelijkbaar beeld zien als de observationele studies (Hillmen et al. (2013) en Kelly et al. (2011)). De LDH-spiegel laat een significante daling zien van 1566.9 u/l voor de start met eculizumab naar 238.5 naar ongeveer vier jaar. De vierjaarsoverleving ligt ongeveer rond de 94%. Het aantal TE's per 100 patiënten is 1,12. Gegevens over het aantal TE's per 100 patiëntjaren van voor de start met eculizumab ontbreken, om die reden kunnen wij niet bepalen of er sprake is van een daling en zo ja hoe groot deze is. Na een mediane follow up van 3,6 jaar is 63,5% van de patiënten transfusieonafhankelijk in vergelijking met 30,2% voor de start met eculizumab. Alleen het aantal patiënten dat een stadium CKD (nierfunctie) vooruitgaat verschilt enigszins met de resultaten van de studie van Hillmen et al. (2013), namelijk slechts 11% in de Nederlandse populatie versus 44,8% in de studiepopulatie. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er bij de analyse van de Nederlandse patiënten geen onderscheid is gemaakt tussen CKD stadium 0 en 1. Het aantal patiënten dat een stadium achteruit gaat is wel redelijk vergelijkbaar (12-14% in de Nederlandse populatie versus 7% in de studie van Hillmen et al. (2013)). In het algemeen kan geconcludeerd worden dat eculizumab een positief effect heeft op klinisch relevante uitkomstmaten bij patiënten met PNH.

1.2 **Vraagstelling doelmatigheidstoets eculizumab**

Wat is de doelmatigheid van eculizumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie?

Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt eculizumab in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van eculizumab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

Op t=0 was eculizumab geïndiceerd voor behandeling van patiënten met Paroxismale Nachtelijke Hemoglobulinurie (PNH). Bewijzen van klinische voordelen van eculizumab bij de behandeling van patiënten met PNH waren beperkt tot patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies.

1.3

Opzet

Het UMC St. Radboud is het enige expertisecentrum in Nederland voor patiënten met PNH. Patiënten met PNH worden naar het expertisecentrum verwezen voor de indicatiestelling en behandeling. Alle patiënten die met eculizumab behandeld worden, krijgen elke twee weken hun behandeling en hebben elke 2-3 maanden een routinebezoek bij hun behandelend arts (hematoloog). Verder zijn de afdelingen Hematologie van het UMC Groningen en Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam satellietziekenhuizen voor ondersteuning van patiënten in hun regio. De afdelingen hematologie van alle academische ziekenhuizen en de afdeling kindergeneeskunde uit het UMCU zijn met een vaste vertegenwoordiger verenigd in de landelijke werkgroep PNH. Onder voorzitterschap van het PNH-expertisecentrum vergadert de werkgroep eens per drie maanden. Behandeling met eculizumab wordt in het expertisecentrum gestart en overgenomen door de thuistoediening in een verlengde arm constructie onder supervisie van het expertisecentrum. Het uitkomstenonderzoek is een prospectief observationeel multicenter multinationale patiëntenregistratie. Het betreft een ziektespecifiek register waarbij ook patiënten die niet behandeld worden met eculizumab worden gevolgd. Deze patiënten ontvangen de best ondersteunende zorg.

Startcriteria eculizumab

Op t=0 is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat eculizumab een therapeutische meerwaarde heeft bij de behandeling van PNH ten opzichte van placebo bij (erythrocyten-) transfusieafhankelijke patiënten. Uit de reactie van het expertisecentrum concludeert het Zorginstituut dat de volgende startcriteria zijn gehanteerd bij de bepaling of een patiënt in aanmerking diende te komen voor een behandeling met eculizumab (een patiënt diende te voldoen aan één of meer van de volgende criteria):

- PNH en PNH gerelateerde symptomen, die interfereren met school/werk/kwaliteit van leven.
- PNH en gevolgen van hemolyse, zoals dreigend nierfunctieverlies en/of pulmonale hypertensie en/of transfusieafhankelijkheid.
- PNH en een PNH gerelateerd vasculair 'event' (arteriële of veneuze trombose/embolie).
- PNH en zwangerschap, starten in het 2^e trimester of eerder in geval van verergering van de hemolyse.
- PNH: Uitzonderlijke gevallen, die niet voldoen aan de bovenstaande criteria, na overleg met tenminste twee andere PNH experts in de wereld.

Conclusie startcriteria: De tijdens het uitkomstenonderzoek gehanteerde startcriteria zijn breder dan de indicatie waarvoor op t=0 een therapeutische meerwaarde is afgegeven (namelijk alleen indien de patiënt transfusieafhankelijk was).

Dosering eculizumab

In de SmPC is de volgende dosering opgenomen:

- In de initiële fase krijgt een patiënt 600 mg eculizumab toegediend via een 25-45 minuten durende intraveneuze infusie, elke week gedurende vier weken.

- tijdens de onderhoudsfase krijgt een patiënt 900 mg eculizumab toegediend via een 25-45 minuten durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 900 mg eculizumab elke veertien dagen.

In de Nederlandse praktijk wordt eculizumab toegepast in de dosering overeenkomstig de SmPC. Bij vier Nederlandse patiënten is incidenteel een hogere dosering toegediend in verband met het ondergaan van een grote operatie. Daarnaast is aangegeven dat enkele patiënten elke twee weken een hogere dosering (1200 mg in plaats van 900 mg) nodig hebben. Er is niet vermeld om hoeveel patiënten het precies gaat.

Conclusie dosering: In het merendeel van de patiënten is er een dosering toegediend conform de in de SmPC opgenomen dosering. In 10% van de patiënten is afgeweken van deze dosering.

Uitkomstmaten

Op t=0 is gevraagd gegevens met betrekking tot de effectiviteit (inclusief kwaliteit van leven), veiligheid, zorggebruik en kosten elke zes maanden te verzamelen.

1.4

Resultaten

Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

Van de patiënten die geïncludeerd zijn in het PNH-register zijn de belangrijkste gegevens voor de start van de behandeling weergegeven in tabel 1, 2 en 3 (zie bijlage 1). In totaal werden 108 patiënten geïncludeerd in de analyses; waarvan er 58 nooit zijn behandeld met eculizumab en 50¹ patiënten werden behandeld met eculizumab of op enig moment zijn behandeld met eculizumab. De baselinekarakteristieken bevatten de karakteristieken en uitgangswaarden van de ever-treated groep patiënten op het moment dat werd begonnen met eculizumab (startdatum behandeling eculizumab) en de karakteristieken en uitgangswaarden van de patiënten uit de never-treated groep op het moment van opname in het register. Uit de baselinekarakteristieken kan, zoals verwacht, geconcludeerd worden dat de groep die behandeld wordt met eculizumab een ernstigere vorm van PNH hadden dan de groep die niet behandeld wordt met eculizumab. Dit bleek onder andere uit het feit dat bij 98% van de patiënten uit de ever-treated groep sprake was van verhoogde hemolyse ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) vergeleken met 48% van de never-treated groep. Daarnaast had de ever-treated groep een lagere kwaliteit van leven bij aanvang dan de never-treated groep.

Nederlandse populatie in vergelijking met de fase III studies

In vergelijking met de fase III studies TRIUMPH en SHEPHERD (Hillmen et al., 2006 en 2007 en Brodsky et al., 2008 en later de extensie-studie van Hillmen et al. 2013) is de gemiddelde leeftijd waarop gestart wordt met eculizumab vergelijkbaar (ongeveer 40 jaar). De spreiding wat betreft de leeftijd is in de Nederlandse situatie iets groter (13-84) in vergelijking met de fase III studies (TRIMUPH 18-85 en SHEPHERD 18-78). In de fase III studies was transfusie-afhankelijkheid vereist. In Nederland werd op t=0 ook vastgesteld dat eculizumab alleen een therapeutische meerwaarde had bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten. Uit de baselinekarakteristieken blijkt echter dat tussen de 30,2% en 36,5% van de patiënten in de laatste twaalf maanden onafhankelijk was van transfusies. Hieruit kan geconcludeerd worden dat eculizumab in Nederland buiten de geregistreerde indicatie op t=0 is toegepast. In de Nederlandse populatie had 36% van de eculizumab-patiënten voor de start

¹ In de reactie van de fabrikant en het expertisecentrum zijn aanvullende gegevens opgenomen voor enkele uitkomstmaten, waarbij het aantal behandelde patiënten 63 was.

met eculizumab een trombotische episode ervaren. Dit percentage verschilt met de TRIUMPH studiepopulatie (19%) en komt iets meer overeen met de SHEPHERD populatie (43%). De SHEPHERD populatie betrof patiënten met een minder ernstige vorm van PNH dan de TRIUMPH-populatie. In de Nederlandse populatie gebruikten 80% van de eculizumab-patiënten een antistollingsmiddel. In de TRIUMPH-studie was dit 51% en in de SHEPHERD-studie 61%. De mediane PNH granulocyten populatiegrootte was 81.5% (Q1 69.0, Q3 90.0) bij de eculizumab-patiënten in de Nederlandse situatie. In de TRIUMPH was dit 95.3% (range 82.6-99.5) en in de SHEPHERD-studie was dit 96.0% (range 1.1-99.9).

Conclusie patiëntenpopulatie:

Omdat het een ziektespecifiek register betreft, betekent dit dat alle PNH-patiënten in Nederland zijn opgenomen in het register. De gegevens uit het register komen dus overeen met de Nederlandse praktijk. Op t=0 was bepaald dat er alleen sprake was van een therapeutische meerwaarde bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten. Op basis van de baselinekarakteristieken kan geconcludeerd worden dat eculizumab in Nederland breder dan de toenmalig geregistreerde indicatie (t=0) is toegepast, immers bij 30,2-36,5% van de patiënten was geen sprake van transfusie-afhankelijkheid. Echter, sinds 23 april 2015 is de indicatie voor eculizumab door de European Medicines Agency (EMA) uitgebreid naar ook transfusie-onafhankelijke PNH patiënten. De Nederlandse eculizumab-patiënten zijn niet één op één vergelijkbaar met de geïncludeerde patiënten in de fase III studies TRIUMPH en SHEPHERD, omdat ongeveer een derde van de patiënten voor de start met eculizumab niet afhankelijk was van transfusies. Het expertisecentrum heeft aangegeven dat de transfusie-onafhankelijke patiënten zeker geen minder ernstige PNH hadden dan de patiënten die wel afhankelijk van transfusies waren. De onderbouwing hiervoor was dat deze patiënten meerdere van volgende symptomen hadden: grote kloongrootte, chronische hemolyse, HB tussen de 3.8-5.9 mmol/l, ernstige trombose, zwangerschap, extreem vermoeid en/of chronische nierinsufficiëntie. In de Nederlandse praktijk wordt eculizumab in bijna alle gevallen toegepast in de dosering overeenkomstig de SmPC. Bij vier Nederlandse patiënten is incidenteel een hogere dosering toegediend in verband met het ondergaan van een grote operatie. Daarnaast is aangegeven dat enkele patiënten elke twee weken een hogere dosering (1200 mg in plaats van 900 mg) nodig hebben.

Klinische resultaten

Hieronder staan de belangrijkste resultaten beschreven van het effect van de behandeling met eculizumab bij de Nederlandse populatie. Waar mogelijk hebben we daarbij vergeleken met de resultaten van de twee observationele studies en de resultaten van de Nederlandse never-treated patiëntengroep. Interpretatie van de verschillen tussen de ever-treated groep en de never-treated groep dient voorzichtig te gebeuren, aangezien deze groepen verschillen in uitgangswaarden en geen onderdeel uitmaken van een onderzoek. Andere factoren kunnen geleid hebben tot de gevonden verschillen (confounding factors). De resultaten van de gunstige effecten van eculizumab zijn weergegeven in tabel 4.1 en 4.2. In tabel 4.3 en 4.4 zijn de resultaten van de Nederlandse populatie weergegeven die niet behandeld werden met eculizumab.

LDH-spiegel

Er is sprake van een significante daling van de LDH-spiegel van 1566,9 u/l naar 238.5 u/l bij de laatste follow-up meting ($p < 0.0001$). Dit komt overeen met de gevonden resultaten in de observationele studies van Hillmen et al. (2013) en Kelly et al. (2011). De mediane uitgangswaarde van de never-treated

patiëntengroep ligt met 527,0 u/L, zoals verwacht, een stuk lager. Deze groep patiënten liet een lichte daling in LDH zien naar 456,0 u/L.

Mortaliteit

Gedurende het uitkomstenonderzoek zijn drie patiënten in de ever-treated groep overleden (6%) en één patiënt in de never-treated groep (1.7%). In de rapportage is aangegeven dat de reden van overlijden van deze patiënten niet gerelateerd was aan PNH of behandeling met eculizumab. Om een vergelijking te kunnen maken met de data uit de observationele studies (Hillmen et al. 2013 en Kelly et al. 2011) dient aangegeven te worden wat de drie-jaarsoverleving of vijf-jaarsoverleving is. De mediane follow up is ongeveer vier jaar, waardoor de vier-jaarsoverleving ongeveer rond de 94% zal liggen. Dit is vergelijkbaar met de observationele studies van Hillmen et al. (2013) en Kelly et al. (2011).

Trombotische episode

Drie van de ever-treated patiënten kregen gedurende de behandeling met eculizumab een trombotische episode. Uitgedrukt in aantal TE's per 100 patiëntjaren is dit 1,12 (95% CI 0,36; 3,47). Dit komt overeen met de resultaten van de twee observationele studies (2,14 (Hillmen et al., 2013) en 0,8 (Kelly et al., 2011)). De fabrikant vermeldt echter niet wat het aantal TE's per 100 patiëntjaren was voor de start met eculizumab. Om die reden kunnen wij niet bepalen of er sprake is van een daling en zo ja hoe groot deze is. Bij de never-treated groep patiënten was er sprake van 7,93 TE's per 100 patiëntjaren (CI95% 4.70; 13.39).

Van twee patiënten die langer dan drie weken zijn gestopt met de behandeling met eculizumab zijn gegevens beschikbaar. Deze twee patiënten zijn gestopt met de behandeling met eculizumab in verband met het verminderen/verdwijnen van de PNH-kloongrootte. Er zijn na het stoppen geen trombotische episodes gerapporteerd.

Nierfunctie

De nierfunctie uitgedrukt in eGFR (ml/min) verslechterde van 108.4 naar 97.2, maar deze verslechtering was niet statistisch significant. Ten opzichte van baseline ervoeren 11% van de patiënten uit de ever-treated groep een verbetering van ten minste één stadium op de Chronic Kidney Disease (CKD), bleef 75% van de patiënten in hetzelfde stadium en ging 14% van de patiënten met ten minste één stadium achteruit (gegevens fabrikant) bij een mediane follow up van 3,5 jaar. De gegevens aangeleverd door het expertisecentrum laten respectievelijk de volgende percentages zien 12%, 76% en 12% na een mediane behandelduur van ongeveer 56 maanden. De studie van Hillmen et al. (2013) laat zien dat 44.8% van de patiënten een verbetering van de nierfunctie lieten zien (CKD, stadium 0-5), 48,3% liet geen verbetering zien en 6,9% liet een verslechtering zien. We hebben het expertisecentrum en de fabrikant gevraagd wat een mogelijke verklaring is voor dit verschil in percentage patiënten dat verbetert (11% in de Nederlandse populatie versus 44,8% in de studie van Hillmen et al. (2013)). Het expertisecentrum geeft aan dat één van de verklaringen is dat in de analyse de stadia 0 en 1 samen zijn genomen, waardoor een verbetering van CKD 1 naar CKD 0 niet als zodanig herkend is. Het merendeel van de verbeteringen in de observationele studies traden op bij patiënten in stadium 1 (van 1 naar 0) en 2 (van 2 naar 1). Daarnaast geven het expertisecentrum en de fabrikant aan dat de onderzoeksopzet van het register fundamenteel verschilt van de onderzoeksopzet van het klinische onderzoek en dat verschillende factoren (zoals toestand van de nier, concomitante medicatie, waterinname en comorbide aandoeningen) mogelijk een verklaring zijn voor het

gevonden verschil. Bij de patiënten uit de never-treated groep verbeterde 8%, ondervond 78% geen verandering en ging 15% van de patiënten in stadium achteruit. De gegevens aangeleverd door het expertisecentrum voor deze groep waren respectievelijk 7,5%, 75% en 17,5%.

Transfusies

Zowel het expertisecentrum als de fabrikant hebben in hun eerste reactie data aangeleverd over het 'aantal transfusies in de laatste twaalf maanden'. De gegevens van het expertisecentrum betreffen het aantal transfusies in de eerste 12 maanden na de start met eculizumab. De fabrikant heeft gegevens aangeleverd uit het register met een mediane follow up van 3,6 jaar.

De verwachting, op basis van de observationele studies, was dat het aantal patiënten dat transfusieonafhankelijk is toeneemt. Uit de data aangeleverd door het expertisecentrum blijkt dat dit, het eerste jaar na de start van de behandeling met eculizumab, het geval is. Volgens deze data waren 23 van de 63 patiënten (36,5%) voor de start met eculizumab transfusieonafhankelijk en in het eerste jaar na de start met eculizumab waren dit 39 van de 63 patiënten (61,9%). Het expertisecentrum geeft aan dat veel PNH patiënten alleen incidenteel nog een transfusie nodig hebben. Volgens het expertisecentrum blijft dit zo, ook in de verdere jaren van behandeling. In de oorspronkelijk aangeleverde data door de fabrikant werd na een mediane follow up van 3,6 jaar² een daling in het aantal patiënten dat transfusieonafhankelijk is gevonden (30,2% voor de start met eculizumab en 25,4% in de laatste twaalf maanden voor de laatste follow up meting). Omdat deze daling in het aantal patiënten dat transfusieonafhankelijk is niet overeen kwam met de gevonden resultaten in de observationele studies, hebben we het expertisecentrum en de fabrikant in de gelegenheid gesteld dit verschil te verklaren. De fabrikant heeft aangegeven dat de oorspronkelijk aangeleverde data geen betrekking hadden op de laatste twaalf maanden voor de laatste follow up, maar alle transfusies betroffen van de follow up. De fabrikant heeft een gecorrigeerde analyse aangeleverd waarbij voor de start met eculizumab 30,2% van de patiënten transfusieonafhankelijk was en in de laatste 12 maanden voor de laatste follow up (mediane behandelduur 3,6 maanden) 63,5% van de patiënten transfusieonafhankelijk was. Deze resultaten zijn wel in lijn met de resultaten uit de observationele studies en de ervaringen van het expertisecentrum. In tabel 4.1 zijn de gecorrigeerde gegevens weergegeven.

Voor wat betreft het aantal benodigde eenheden is sprake van een afname van het aantal benodigde eenheden per patiënt. In het eerste jaar neemt bij 31 van de 63 patiënten het aantal eenheden af. Deze daling in het aantal benodigde eenheden per patiënt is ook zichtbaar na 3,6 jaar follow up. In de oorspronkelijke reactie van de fabrikant was opgenomen dat er van de 24 van de 47 patiënten die transfusieafhankelijk waren geen gegevens beschikbaar waren over het aantal transfusies. Echter, uit de gecorrigeerde gegevens blijkt dat er 23 patiënten transfusieafhankelijk waren. Dit kan de verklaring zijn waarom er maar van 23 patiënten transfusiegegevens beschikbaar waren.

² De laatste follow up is gedefinieerd als de laatste beoordeling voorafgaand aan de eerst gemelde datum van overlijden, datum van beenmergtransplantatie, datum van terugtrekking uit het register, of datum van stopzetting van eculizumab. Bij de patiënten die niet voldoen aan deze criteria, is de laatste follow up de datum van laatste contact in het register.

Kwaliteit van leven

Er zijn geen resultaten van de EQ-5D gerapporteerd, waarbij een vergelijking gemaakt kan worden tussen de kwaliteit van leven voor de start met eculizumab met na de start met eculizumab. Er zijn alleen EQ-5D gegevens beschikbaar na de start met eculizumab. Het expertisecentrum heeft de EQ-5D-waarden tijdens de behandeling met eculizumab vergeleken met die van een gezonde Poolse populatie. De waarden van de met eculizumab behandelde patiënten liggen iets lager dan de EQ-5D waarden van de gezonde Poolse populatie. Uit de resultaten op de FACIT vragenlijst blijkt dat de patiënten in vergelijking met de uitgangswaarden minder vermoeid zijn. Er is niet weergegeven of dit een significante verbetering betreft, omdat er onvoldoende data beschikbaar was om deze vergelijking uit te voeren. Ditzelfde geldt ook voor de resultaten van de EORTC QLQ-C30. De patiënten verbeteren op alle deelgebieden behalve emotionele functie. Op dit deelgebied verslechterde de mediane score met 8 punten (op een schaal van 100). Echter, de gemiddelde score laat een duidelijke verbetering zien in emotionele functie van 63,7 punten voor de start met eculizumab en 81,3 punten na ongeveer twee jaar.

Gezondheidszorggebruik en kosten

Er zijn geen PNH zorgkosten aangeleverd. Wel gegevens vanuit het International PNH Registry over het gezondheidszorgverbruik zoals gerapporteerd door de patiënt. Deze gegevens betreffen het aantal bezoeken van de zorgverlener voor de behandeling van PNH, bezoeken aan de afdeling spoedeisende hulp voor de behandeling van PNH en ziekenhuisopnamen als gevolg van behandeling van PNH.

Tijdens elke 6-maandelijkse evaluatie werd patiënten gevraagd vragen te beantwoorden over gebruik van hulpbronnen gedurende de meest recente 6 maanden. Zij werden geïnformeerd te rapporteren als het gebruik van de hulpbron voornamelijk voor de behandeling van hun PNH was. In bijlage 1, tabel 5 staan op basis hiervan de gemiddelde en mediane aantallen bezoeken voor patiënten uit Nederland. Omdat de kosten van bezoeken en opnames reeds verdisconteerd zitten in de kostenbedragen (en daarbinnen niet exact zijn aan te wijzen) zoals gebruikt in het farmaco-economische model, zijn de gegevens vanuit het register niet bruikbaar om het model mee aan te passen.

Tabel 4.1 Effectiviteit van eculizumab in de Nederlandse situatie (ever-treated)				
	Baseline^a	Last Follow up^b	Duration Med (Q1, Q3) yrs; N	p-value
<i>Primary outcome measure</i>				
LDH (u/l), med (Q1,Q3); N=66	1566.9 (921.0; 3193.0)	238.5 (213.0; 283.0)	3.8 (1.6, 5.9)	<0.0001
History of TE, aantal TE's per 100 patiëntjaren	NA	1.10 (CI 95% 0.36; 3.42)	4.0 (2.75); n=50	NA
<i>secondary outcome measures</i>				
eGFR (mL/min), med (Q1,Q3); N=44	108.4 (73.4, 121.5)	97.2 (76.9, 117.2)	3.5 (1.5, 5.7)	NS
Nierfunctie: CKD			3.6 (1.0; 5.9)	

stadium (n=63) n (%)		
CKD stadium 4-5	0 (0,0%)	1 (1,6%)
CKD stadium 3	6 (9,5%)	6 (9,5%)
CKD stadium 2	16 (25,4%)	15 (23,8%)
CKD stadium 1	41 (65,1%)	41 (65,1)
RBC transfusies afgelopen 12 maanden (n=63)		
Geen transfusie	19 (30,2)	40 (63,5)
Wel transfusie	44 (69,8)	23 (36,5)
1-4 eenheden	18 (28,6)	11 (17,5)
5-9 eenheden	10 (15,9)	5 (7,9)
10-19 eenheden	7 (11,1)	3 (4,8)
20+ eenheden	9 (14,3)	4 (6,3)
<p>a. Baseline defined as the start date of eculizumab for treated patients.</p> <p>b. Last follow-up defined by the date of last contact from the Registry, the last available value after baseline, or the first reported date of death, date of BMT, date of withdrawal from the Registry, or date of discontinuation of eculizumab.</p> <p>Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate, LDH, lactate dehydrogenase; LFU, last follow-up; TE, thrombotic event; NA, not applicable; NS, not significant</p>		

Tabel 4.2 Effectiviteit van eculizumab op kwaliteit van leven (laatste meting vergeleken met uitgangswaarde)

	Baseline^a Med (Q1,Q3);	Last follow-up^b Med (Q1,Q3);	Duration Med years (Q1,Q3);
FACIT-Fatigue ^c (n=28 baseline, n=32 FU)	25.0 (18.7, 38.4)	37.5 (27.0, 43.5)	2.1 (1.5, 3.4)
EORTC	-	-	-
Fatigue ^d (n=27 baseline, n=32 FU)	44.4 (33.3, 66.7)	33.3 (22.2, 55.6)	2.2 (1.5, 3.7)
Dyspnea ^d (n=27 baseline, n=32 FU)	33.3 (0.0, 33.3)	16.7 (0.0, 33.3)	2.2 (1.5, 3.7)
Pijn (n=28 baseline, n=32 FU)	16.7 (0.0; 50.0)	0.0 (0.0; 16.7)	
Global health/QoL ^e (n=27 baseline, n=32 FU)	58.3 (50.0; 66.7)	66.7 (50.0; 79.2)	2.1 (1.4, 3.1)
Physical functioning ^e (n=27 baseline, n=32 FU)	66.7 (53.3, 93.3)	86.7 (70.0, 100.0)	2.2 (1.5, 3.7)
Emotional functioning ^e (n=28 baseline, n=32 FU)	66.7 (54.2, 83.3)	58.3 (50.0, 66.7)	2.1 (1.5, 3.4)
<p>NA, not available.</p> <p>a. Baseline defined as the start date of eculizumab for treated patients.</p> <p>b. Last follow-up defined by the date of last contact from the Registry, the last</p>			

available value after baseline, or the first reported date of death, date of BMT, date of withdrawal from the Registry, or date of discontinuation of eculizumab.

c. FACIT-Fatigue score ranges 0-52 where a higher score indicates less fatigue.

d. EORTC QLQ-C30 symptom scores (fatigue, dyspnea) range 0-100 where a decreased score indicates improvement.

EORTC QLQ-C30 functioning scores (global health, physical functioning, emotional functioning) range 0-100 where an increased score indicates improvement.

Tabel 4.3: Metingen bij never-treated patiënten				
	Baseline^a	Last Follow up^b	Duration Med (Q1, Q3) yrs; N	p-value
<i>LDH (u/l) (n=43)</i>				
	527.0 (303.0; 1008.0)	456.0 (236.0; 801.0)	3.8 (1.6, 5.9)	
<i>CKD-stadium (n=40)</i>				
<i>n (%)</i>			3,5 (0,9; 5,4)	
CKD-stadium 4-5	0 (0,0)	1 (2,5)		
CKD-stadium 3	7 (17,5)	9 (22,5)		
CKD-stadium 2	16 (40,0)	12 (30,0)		
CKD-stadium 1	17 (42,5)	18 (45,0)		
<i>RBC transfusies afgelopen 12 maanden (n=53) n (%)</i>				
	baseline	Last follow-up	4.0 (2.75)	
Geen transfusie	31 (58,5)	31 (58,5)		
Wel transfusie	22 (41,5)	22 (41,5)		
1-4 eenheden	7 (13,2)	3 (5,7)		
5-9 eenheden	5 (9,4)	2 (3,8)		
10-19 eenheden	1 (1,9)	3 (5,7)		
20+ eenheden	0 (0,0)	5 (9,4)		

Tabel 4.4 kwaliteit van leven bij de never-treated groep (laatste meting vergeleken met uitgangswaarde)				
	Baseline^a	Last follow-up^b	Med (Q1,Q3); N=28	Med (Q1,Q3); N=32
<i>FACIT-Fatigue^c</i> (n=38 baseline, n=44 FU)		41.5 (28.0, 47.0)		38.5 (30.0;46.0)
<i>EORTC</i>				
Fatigue ^d (n=37 baseline, n=44 FU)		22.2 (0.0;55.6)		33.3 (11.1;44.4)
Dyspnea ^d (n=37 baseline, n=44 FU)		0.0 (0.0, 33.3)		0.0 (0.0, 33.3)
Pijn (n=38 baseline, n=44 FU)		0.0 (0.0; 16.7)		0.0 (0.0; 16.7)
Global health/QoL ^e (n=36 baseline, n=43 FU)		83.3 (58.3; 83.3)		75.0 (66.7; 83.3)
Physical functioning ^e (n=37 baseline, n=44 FU)		93.3 (73.3, 100.0)		86.7 (76.7, 96.7)
Emotional functioning (n=38 baseline, n=44 FU)		83.3 (66.7; 100.0)		83.3 (58.3; 83.3)

1.5 Conclusie klinische resultaten

De resultaten van het uitkomstenonderzoek (Nederlandse situatie) laten een vergelijkbaar beeld zien als de observationele studies (Hillmen et al., 2013 en Kelly et al., 2011) op de uitkomstmaten LDH-spiegel, mortaliteit, aantal TE's per 100 patiëntjaren en transfusieonafhankelijkheid. De LDH-spiegel laat een significante daling zien van 1566.9 u/l voor de start met eculizumab naar 238.5 naar ongeveer vier jaar. De vier-jaarsoverleving ligt ongeveer rond de 94%. Het aantal TE's per 100 patiënten is 1,12 en na een mediane follow up is 63,5% van de patiënten transfusieonafhankelijk in vergelijking met 30,2% voor de start met eculizumab. Alleen het aantal patiënten dat een stadium CKD (nierfunctie) vooruitgaat verschilt echter met de resultaten van de studie van Hillmen et al. (2013), namelijk slechts 11% in de Nederlandse populatie versus 44,8% in de studie-populatie. Het aantal patiënten dat een stadium achteruitgaat is redelijk vergelijkbaar (12-14% in de Nederlandse populatie versus 7% in de studie van Hillmen et al. (2013)). Een verklaring hiervoor is dat in de analyse van de Nederlandse patiënten is geen onderscheid gemaakt tussen CKD stadium 0 en 1, waardoor een verbetering van een stadium niet gevonden is.

In het kader van een ander onderzoek zijn tijdens het gebruik van eculizumab EQ-5D vragenlijsten afgenomen bij de Nederlandse patiënten. Echter omdat voor de start met eculizumab deze EQ-5D vragenlijsten niet zijn afgenomen, kunnen wij geen uitspraak doen over het effect van eculizumab op de kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D. De kwaliteit van leven vragenlijsten FACIT en EORTC QLQ-C30 laten op alle deelgebieden een verbetering zien.

1.6 Conclusie uitkomstenonderzoek

Er is een PNH-register opgezet waarin alle PNH-patiënten ongeacht de behandeling zijn opgenomen. De opzet van het uitkomstenonderzoek voldoet daarmee aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek. Uit de uitgangswaarden kunnen we concluderen dat eculizumab breder is toegepast dan het indicatiegebied waarvoor op t=0 een therapeutische meerwaarde is gegeven. Door het grote aantal transfusieonafhankelijke PNH patiënten in de Nederlandse situatie zijn de Nederlandse eculizumab-patiënten niet één op één vergelijkbaar met de geïncludeerde patiënten in de fase III studies TRIUMPH en SHEPHERD. Hierdoor zijn de resultaten van de Nederlandse situatie niet één op één te vergelijken met de resultaten gevonden in de fase III studies TRIUMPH en SHEPHERD. De Nederlandse populatie laat op de uitkomstmaten LDH-spiegel, overleving, TE's per 100 patiëntjaren en transfusieonafhankelijkheid een vergelijkbaar beeld zien als de observationele studies. De resultaten van de Nederlandse populatie komen echter niet geheel overeen voor wat betreft de nierfunctie. In het algemeen kan geconcludeerd worden dat eculizumab een positief effect heeft op klinisch relevante uitkomstmaten bij patiënten met PNH.

Bijlage 1

Tabel 1. Demografische en medische historie (uitgangswaarden)^a			
	All^b (n=108^c)	Ever- treated (n=50^c)	Never- treated (n=58^c)
Age at disease start, med (min, max)	33.9 (9, 93)	31.6 (9, 93)	42.4 (13, 86)
Age at enrolment, med (min, max)	46.0 (13, 99)	41.5 (13, 99)	47.5 (18, 86)
Medical event history, n/N (%)			
TE	27/108 (25.0)	18/50 (36.0)	9/58 (15.5)
Impaired renal function	12/81 (14.8)	4/23 (17.4)	8/58 (13.8)
Any RBC transfusion	36/60 (60.0)	15/23 (65.2)	21/37 (56.8)
RBC transfusion in past 12 mo	27/77 (35.1)	15/20 (75.0)	12/57 (21.1)
Pulmonary hypertension	0	0	0
History of BMD, resolved	17/84 (20.2)	4/27 (14.8)	13/57 (22.8)
History of BMD, ongoing	32/84 (38.1)	10/27 (37.0)	22/57 (38.6)
Symptom history, n/N (%)			
Fatigue	69/80 (86.3)	22/23 (95.7)	47/57 (82.5)
Abdominal pain	43/80 (53.8)	15/23 (65.2)	28/57 (49.1)
Dyspnea	24/80 (30.0)	9/23 (39.1)	15/57 (26.3)
Dysphagia	12/80 (15.0)	5/23 (21.7)	7 (12.3)
Haemoglobinuria	54/80 (67.5)	20/23 (87.0)	34/57 (59.6)
Erectile dysfunction, males	10/44 (23.3)	2/12 (16.7)	8/32 (25.8)
Concomitant medications, n/N (%)			
Heparin or Warfarin	43/89 (48.3)	28/35 (80.0)	15/54 (27.8)
Cyclosporine or ATG	15/68 (22.1)	4/23 (17.4)	11/45 (24.4)
Corticosteroids	15/13 (20.5)	10/27 (37.0)	5/46 (10.9)
<p>a. Baseline is start date of eculizumab for treated patients or registry enrolment date for never treated patients. b. One patient excluded for unknown ecu timing. c. Except where otherwise noted.</p>			
Abbreviations: BMD, bone marrow disorder;			

Table 2. Patient disposition and follow-up			
	All^a (n=108^b)	Ever-treated (n=50^b)	Never- treated (n=58^b)
Prospective follow-up after enrolment			
Total time, years ^c , med (range)	3.5 (0.0, 5.0)	4.5 (0.3, 5.0)	2.8 (0.0, 5.0)
Untreated time, years ^d , med (range); N	2.0 (0.0, 5.0); N=81	0.3 (0.0, 3.4); N=23	2.8 (0.0, 5.0)
Treated time, years ^e , med (range)	3.6 (0.0, 5.0) N=50	3.6 (0.0, 5.0)	n/a
Reason for last follow-up, n (%)			
Last contact in the registry	94 (87.0)	43 (86.0)	51 (87.9)
Withdrew from registry	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
Discontinuation of ecilizumab	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)
Bone marrow transplant	6 (5.6)	1 (2.0)	5 (8.6)
Death	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)
a. One patient excluded for unknown ecu timing. b. Except where otherwise noted. c. Years from enrolment to last follow-up. d. Untreated time from enrolment until last follow-up. Excludes time on ecilizumab after study enrolment; may include time before ecilizumab use. e. Treated time from enrolment until last follow-up for patients on treatment at enrolment and from time of first treatment until last follow-up for patients who start treatment after enrolment			

Table 3. Baseline lab values and quality of life			
	All^a (n=108^b)	Ever-treated (n=50^b)	Never-treated (n=58^b)
Percent GPI-Deficient Granulocytes ^c , med (Q1, Q3); N	66.0 (36.0, 85.0); N=97	81.5 (69.0, 90.0); N=42	43.0 (8.0, 72.0); N=55
Percent GPI-Deficient Erythrocytes ^d , med (Q1, Q3); N	25.0 (12.0, 41.0); N=57	37.5 (22.5, 71.5); N=28	15.0 (5.0, 28.0); N=29
LDH x ULN ^d , med (Q1, Q3) ; N	3.1 (1.3, 6.3); N=94	5.4 (2.8, 7.6); N=50	1.3 (0.9, 2.9); N=44
LDH <1.5 x ULN, n/N (%)	24/94 (25.5)	1/50 (2.0)	23/44 (52.3)
LDH ≥1.5 x ULN, n/N (%)	70/94 (74.5)	49/50 (98.0)	21/44 (47.7)
Haemoglobin (g/dL), med (Q1, Q3) ; N	10.6 (9.5,12.4); N=97	10.7 (9.0,10.8); N=50	12.3 (10.0,13.1) N=47
eGFR (mL/min) ^{d,e} , med (Q1, Q3) ; N	102.0 (73.4, 114.8); N=88	108.4 (73.4, 121.5); N=44	96.7 (74.1, 109.3); N=44
FACIT-Fatigue ^f , med (Q1, Q3) ; N	36.4 (24.1, 109.3); N=64	24.5 (18.4, 40.0); N=20	39.5 (22.0, 47.0); N=44
EORTC, med (Q1, Q3) ; N			
Fatigue ^g	33.3 (22.2, 66.7); N=65	44.4 (33.3, 66.7); N=23	33.3 (0.0, 61.1) N=44
Dyspnea ^g	33.3 (0.0, 33.3); N=65	33.3 (0.0, 33.3); N=21	0.0 (0.0, 33.3); N=44
Pain ^g	0.0 (0.0, 33.3); N=66	0.0 (0.0, 50.0); N=21	0.0 (0.0, 33.3); N=45
Global health/QoL ^h	66.7 (50.0, 83.3); N=63	58.3 (41.7, 66.7); N=20	83.3 (58.3, 83.3); N=43
Physical functioning ^h	86.7 (66.7, 93.3); N=65	66.7 (53.3, 86.7); N=21	90.0 (73.3, 100.0); N=44
Emotional functioning ^h	75.0 (58.3, 91.7); N=66	66.7 (58.3, 83.3); N=21	83.3 (66.7, 100.0) N=45
<p>a. One patient excluded for unknown ecu timing. b. Except where otherwise noted. c. Closest value to baseline date (any time on or before baseline date). d. Closest value to baseline date (up to 6 months before). e. Calculated from serum creatinine using the CKD-EPI equation. f. FACIT-Fatigue scores range 0-52 where higher score indicates less fatigue g. EORTC QLQ-C30 symptom scores (fatigue, dyspnea, pain) range 0-100 where a higher score indicates worse symptoms. h. EORTC QLQ-C30 functioning scores range 0-100 where a lower score indicates greater dysfunction.</p> <p>Abbreviations: BMD, bone marrow disorder;</p>			

Tabel 5. Gezondheidszorgverbruik, als gerapporteerd door de patiënt, bij gebruik van Eculizumab, Nederlandse patiënten

Gezondheidszorgverbruik	Ooit-behandeld (N=69)	Nooit-behandeld (N=59)
<i>Bezoeken van de gezondheidszorgverlener voor PNH in de afgelopen 6 maanden</i>		
Basislijn		
n	21	28
Gemiddeld (SD)	4,8 (4,61)	3,1 (4,18)
Mediaan (Q1, Q3)	3,0 (2,0; 6,0)	2,0 (1,0; 4,0)
Laatste follow-up		
n	21	28
Gemiddeld (SD)	6,6 (13,29)	1,6 (1,85)
Mediaan (Q1, Q3)	2,0 (1,0; 6,0)	1,0 (0,0; 2,0)
<i>Bezoeken aan de afdeling spoedeisende hulp voor PNH in de afgelopen 6 maanden</i>		
Basislijn		
n	22	28
Gemiddeld (SD)	0,6 (1,05)	0,4 (0,91)
Mediaan (Q1, Q3)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Laatste follow-up		
n	22	28
Gemiddeld (SD)	0,1 (0,47)	0,0 (0,19)
Mediaan (Q1, Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
<i>Ziekenhuisopnamen voor PNH in de afgelopen 6 maanden</i>		
Basislijn		
n	21	28
Gemiddeld (SD)	0,9 (1,59)	0,2 (0,57)
Mediaan (Q1, Q3)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Laatste follow-up		
n	21	28
Gemiddeld (SD)	4,4 (13,61)	0,0 (0,19)
Mediaan (Q1, Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

Gegevensafsluiting: 02 december 2015

n = aantal patiënten met gerapporteerde gegevens.

Basislijn is de aanvangsdatum van eculizumab voor behandelde patiënten.

De laatste follow-up beoordeling wordt gedefinieerd als de laatste beoordeling voorafgaand aan de eerste gerapporteerde datum van overlijden, datum van beenmergtransplantatie, datum van terugtrekking uit de Registry of de datum van stoppen met eculizumab. Bij patiënten die aan geen enkele van deze criteria voldoen, is de laatste follow-up de datum van het laatste contact van de Registry. Waarden tijdens de laatste follow-up moeten ten minste 6 maanden na basislijn zijn.



Bijlage 3

Farmaco-Economisch rapport voor eculizumab
(Soliris®) bij de behandeling van paroxismale
nachtelijke hemoglobulinurie

onderdeel van de herbeoordeling van specialistische
geneesmiddelen (t=4)

Datum 22 februari 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2012010206
Volgnummer	2015097187
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	drs. J.J. Enzing
Afdeling	Sector Zorg
Fabrikant	Alexion

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—9
1.1	Herbeoordeling—9
1.2	Geregistreerde indicatie—9
1.3	Aandoening en verloop van de ziekte—10
1.3.1	Wat is PNH?—10
1.3.2	Symptomen—10
1.4	Epidemiologie—10
1.5	Ziekte last—11
1.6	Onderzoeksvraag—11
2	Methoden—13
2.1	Literatuurstudie—13
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—17
2.3	Analyse techniek—17
2.3.1	Soort analyse—17
2.3.2	Economisch model—17
2.3.3	Modelaanname—18
2.3.4	Tijdshorizon—20
2.3.5	Perspectief—20
2.3.6	Discontering—20
2.4	Inputgegevens—20
2.4.1	Studiepopulatie—20
2.4.2	Effectiviteit—21
2.4.2.1	Klinische effecten—21
2.4.2.2	Transitiekansen—24
2.4.2.3	Mortaliteit—25
2.4.2.4	Kwaliteit van leven—25
2.4.2.5	Kosten—29
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—32
2.5.1	Validatie—32
2.5.1.1	Interne validatie—32
2.5.1.2	Externe validatie—32
2.5.2	Gevoeligheidsanalyses—33
2.5.2.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—33
2.5.2.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—34
2.5.2.3	Scenarioanalyses—36
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—37
3.1	Incrementele en totale effecten—37
3.2	Incrementele en totale kosten—37
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—37
3.4	Gevoeligheidsanalyses—38
3.4.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—38
3.4.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—39
3.4.3	Scenario-analyses—41
4	Discussie en Conclusies—43

4.1	Vergelijkende behandeling—43
4.2	Analysetechniek—43
4.3	Inputgegevens—43
4.4	Validatie en gevoeligheidsanalyses—44
4.5	Resultaten—44
4.6	Eindconclusie—45
5	Literatuur—47

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland een advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van eculizumab (Soliris®) vergeleken met best ondersteunende zorg voor patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH). Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij de indicatie paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie de kosteneffectiviteit van eculizumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen en te schatten.

Dit rapport betreft de beoordeling van het door de aanvrager ingediende dossier met betrekking tot de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel. Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van maximaal 5 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode. De analyse is uitgevoerd vanuit perspectief van het Nederlandse zorgstelsel (direct medische kosten). De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is eculizumab vergeleken met best ondersteunende zorg.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheidswinst van 21,9 QALY per patiënt door inzet van eculizumab. De incrementele gezondheidswinst is volgens de aanvrager 15,7 QALY en 12,7 LYG ten opzichte van best supportieve care.

Kosten

Het model beperkt zich tot de directe medische kosten. De directe niet-medische kosten zijn buiten beschouwing gelaten. De indirecte niet-medische kosten zijn niet opgenomen in het model, maar zijn wel gerapporteerd. De aanvrager rapporteert dat de gemiddelde cumulatieve kosten per patiënt € 6.323.918 bedragen. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen volgens de aanvrager € 6.128.775 ten opzichte van de kosten bij best ondersteunende zorg. Sterk bepalend hierbij zijn de kosten van het levenslang te gebruiken geneesmiddel van € 358.800 per patiënt per jaar.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van € 482.334 per gewonnen levensjaar (LYG) en € 389.181 per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van het percentage trombotische episodes (TE's) bij best ondersteunende zorg en voor variatie van de disconteringsvoet. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de prijs van het geneesmiddel en de

leeftijd van de patiënt bij de start van de behandeling.

PNH heeft een hoge ziektelast, waarvoor het Zorginstituut haar hoogste referentiewaarde (€ 80.000 per QALY) relevant acht. De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA) zoals gerapporteerd door de aanvrager laten zien dat de kans dat eculizumab kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg bij een grens van €80.000 per QALY 0% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de aanvrager deed was € 399.571 per QALY (berekening ZIN).

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met eculizumab een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van eculizumab bij de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie van onvoldoende methodologische kwaliteit is, hiervoor baseert het Zorginstituut zich op de volgende kritiekpunten bij de analyse:

Analyse techniek

- Niet alle ernstige complicaties zijn verwerkt in het model.
- Het model gaat uit van volledige herstel na de complicatie trombose, terwijl dat bij PNH uitzonderlijk is.
- Het model beperkt zich tot direct medische kosten en heeft daarmee geen maatschappelijk perspectief.
- Spontane genezing, uitzonderlijk maar mogelijk, is niet verwerkt in het model.

Inputgegevens

- De analyse gaat uit van de aanname dat volledige genezing van eindstadium nierziekte voorkomt bij een kwart van de eculizumab gebruikers. De aanvrager geeft geen onderbouwing die dit volledig herstel van kwaliteit van leven aannemelijk maakt.
- Het percentage trombotische episodes (TE's) bij best ondersteunende zorg is mogelijk te hoog ingeschat.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modellering van de mortaliteit, met name vanwege het gebruik van mediane overlevingscijfer als gemiddelde overlevingscijfer.
- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte kwaliteit van leven waarden. Er bestaat onzekerheid over de validiteit van deze waarden door de beperkte onderbouwing van de uitgangsutiliteiten (EQ5D gegevens ontbreken) en door de wijze waarop via disutiliteiten de utiliteiten in geval van complicaties zijn berekend.

Het Zorginstituut heeft gezien deze kritiekpunten weinig vertrouwen in de gepresenteerde effecten en kosteneffectiviteitsratio's. We zien de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's als ondergrens van wat de mogelijke kosteneffectiviteit in de praktijk is.

Wel is duidelijk dat als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €80.000 per QALY, van toepassing is bij een ernstige ziektelast als bij PNH, de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg zeer ongunstig is. De prijs van eculizumab moet met 77% zakken voordat de ICER, binnen het besproken model van de aanvrager, de referentiewaarde benadert.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 februari 2016.

Afkortingen

CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
EORTC QLQ	C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
FACIT	Fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
LDH	Lactaatdehydrogenase
LYG	Life Years Gained
PNH	Paroxismale Nachtelijke Hemoglobulinurie
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QoL	Quality of Life

1 Inleiding

1.1 Herbeoordeling

Voor opname op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in 2008 (t=0) is eculizumab destijds beoordeeld voor de indicatie paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH). In de per 1 januari 2012 ingetrokken beleidsregels staat vermeld dat vier jaar na voorlopige opname (t=4) een herbeoordeling zal plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname. Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens van de herbeoordeling aangewend dienen te worden voor pakketadvisering. Sinds 2012 (her)beoordeelt het Zorginstituut niet meer alle specialistische geneesmiddelen. Op basis van de criteria voor risicogericht pakketbeheer selecteert het Zorginstituut gezamenlijk met partijen welke specialistische weesgeneesmiddelen we gaan beoordelen. Eculizumab is één van de weesgeneesmiddelen die gezamenlijk met de relevante partijen is geprioriteerd om te herbeoordelen.

De toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebeoordeling, het kostenbeslag en de bepaling van de kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor eculizumab op moment van aanvraag is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt om tot een oordeel over de voortzetting van vergoeding van eculizumab middels het basispakket te komen.

1.2 Geregistreerde indicatie

Eculizumab is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met PNH. Op t=0 was eculizumab geïndiceerd voor behandeling van patiënten met Paroxismale Nachtelijke Hemoglobulinurie (PNH). Bewijzen van klinische voordelen van eculizumab bij de behandeling van patiënten met PNH waren beperkt tot patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies. Op 21 mei 2013 heeft de European Medicines Agency (EMA) dit indicatiegebied uitgebreid naar kinderen. Tot voor kort was toepassing van eculizumab voor PNH-patiënten dus beperkt tot patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies¹. Op 23 april 2015 is er een extension of indication variation assessment report¹⁹ (verder: extension report) door de EMA uitgebracht. Dit rapport heeft geleid tot een wijziging van de geregistreerde indicatie, namelijk: 'Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH). Bewijzen van de klinische voordelen zijn aangetoond bij patiënten met hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies.' Omdat deze wijziging van indicatie pas recent heeft plaatsgevonden, beoordelen we in deze beoordeling nog niet of deze uitbreiding van de indicatie ook aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. In dit rapport beperken we ons

tot het beoordelen van de kosteneffectiviteit van de indicatie zoals omschreven op t=0.

1.3 Aandoening en verloop van de ziekte

1.3.1 Wat is PNH?

Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH) is een niet erfelijke zeldzame vorm van hemolytische anemie. Patiënten met PNH hebben last van hemolytische anemie (ernstige bloedarmoede door versterkte afbraak van rode bloedcellen), infecties (afbraak witte bloedcellen) en trombose.

Bij sommige patiënten hebben alle stamcellen een mutatie, waardoor alle bloedcellen zijn aangedaan. De meeste patiënten hebben echter een combinatie van aangedane en niet-aangedane bloedcellen. Het percentage aangedane bloedcellen noemt men samen de PNH kloon. De grootte van de PNH kloon zegt iets over de ernst van de PNH en de mate van bloedafbraak. Bij patiënten met een kleine PNH kloon (minder dan 10% van de granulocyten¹ met een deficiëntie van GPI anker eiwitten) treden (bijna) geen klinische symptomen van intravasculaire hemolyse op. Bij sommige patiënten is de veroorzaker van PNH een onderliggende beenmergziekte (aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie). De grootte van de PNH kloon neemt dikwijls in de loop van de jaren toe. Verder kan bij sommige patiënten spontane remissie voorkomen.

1.3.2 Symptomen

De ernst van de ziekte verschilt per patiënt. PNH-patiënten zijn vaak vermoeid door de anemie die wordt veroorzaakt door de verhoogde afbraak van rode bloedcellen. Bloedarmoede wordt gekenmerkt door de volgende verschijnselen: vermoeidheid, duizeligheid, kortademigheid, blanke huidskleur en hartkloppingen. Door de verhoogde afbraak van rode bloedcellen komt er hemoglobine in het bloed. Hemoglobine is het ijzerhoudende eiwit in rode bloedcellen dat zorgt voor het transport van zuurstof door het bloed. Normaal gesproken zit er geen hemoglobine in de urine, maar door de te snelle en te grote afbraak van rode bloedcellen in de bloedbaan, komt er hemoglobine in het bloed terecht. Deze overtollige hemoglobine wordt er door de nieren uitgefilterd en kan zo in de urine terecht komen, met hemoglobulinurie als gevolg. Hemoglobulinurie houdt in dat er hemoglobine in de urine zit waardoor de urine rood/bruin gekleurd is.

Andere symptomen van PNH zijn dysfagie (moeilijkheden bij het slikken), buikpijn en impotentie. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt door een tekort aan lokaal stikstofoxide (NO). Doordat ook de bloedplaatjes (trombocyten) zijn aangedaan bij PNH is er een verhoogd risico op vorming van stolsels. Dit kan tot ernstige complicaties en soms tot levensgevaarlijke situaties leiden. Zo kan buikpijn het gevolg zijn van trombosevorming in de venae mesentericae. Ook stolsel in de hersenen komen voor. Hemolyse in de bloedbaan gaat ook gepaard met het verlies van ijzer via de nieren. Stapeling van ijzer in de nieren kan leiden tot chronische nierinsufficiëntie.

1.4 Epidemiologie

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar).² De 15-jaars prevalentie wordt geschat op ~16 per 1 miljoen inwoners en de incidentie op ~1,3 per 1 miljoen inwoners.³ In Nederland zijn tot op heden 120 patiënten met PNH in de PNH Register geïnccludeerd, internationaal zijn dit er inmiddels meer dan 3000 patiënten.

¹ Type witte bloedcel

1.5

Ziektelast

PNH is geassocieerd met substantiële mortaliteit, het hoogst gerapporteerde sterftepercentage binnen vijf jaar na diagnose (zie tabel 1) is 35% (Hillmen, 1995⁴). Levensbedreigende complicaties kunnen zijn arteriële en veneuze trombose, nierdysfunctie, gastro-intestinale complicaties, pulmonale hypertensie en eindorgaanschade. De kwaliteit van leven wordt nadelig beïnvloed door ernstige en soms invaliderende vermoeidheid. Hemolyse en de daarmee samenhangende symptomen, hebben een sterk negatieve invloed op het dagelijks leven.⁵

Tabel 1. Mortaliteitspercentages PNH patiënten 5 en 10 jaar na diagnose

Tijd na diagnose	Hillmen, 1995 (N=80, UK)	Socie, 1996 ⁶ (N=220, Frankrijk)	Nishimura, 2004 ⁷ (N=173, US)	Nishimura, 2004 (N=177, Japan)	Kelly, 2011 ⁸ (N=30, UK)
5 jaar	35%	22%	15%	17%	34%
10 jaar	50%	35%	30%	30%	n/a

Op basis van de parameters binnen het aangeleverde model heeft Zorginstituut een verkennende berekening van de ziektelast bij PNH gemaakt volgens de formule:

$$1 - (\text{Kwaliteit van leven met PNH} * \text{levensverwachting met PNH}) / (\text{Kwaliteit van leven zonder PNH} * \text{levensverwachting zonder PNH})$$

Uit het model van de aanvrager zijn daarvoor de leeftijd bij start van behandeling gebruikt (39 jaar; Hillmen, 2010⁹), de kwaliteit van leven van PNH zonder behandeling en zonder complicaties (0,656; Radboud UMC) en de mediane overleving (12,5 jaar met PNH; Hillmen, 1995; Socie, 1996). Uitgaande van deze waarden is de ruwe berekende ziektelast:

$$1 - ((0,656 * 12,5) / (0,9 * 40)) = 0,772$$

Ondanks de beperkingen van deze berekening acht het Zorginstituut het aannemelijk dat PNH een hoge ziektelast betreft die het gebruik van de hoogste referentiewaarde (zie tabel 2) voor kosteneffectiviteit (€ 80.000 per QALY) rechtvaardigt.

Ziektelast	Maximale meerkosten (€) per QALY
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Vanaf 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Vanaf 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

Tabel 2.

1.6

Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag wat de kosteneffectiviteit is van de toepassing van eculizumab voor behandeling van patiënten met PNH met een voorgeschiedenis van transfusies in de dagelijkse klinische praktijk, d.w.z. hoe de investering in eculizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele

kosteneffectiviteitsratio bepaald van eculizumab ten opzichte van de standaardbehandeling bij patiënten met PNH en een voorgeschiedenis van transfusies .

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van het door de aanvrager ingediende dossier "Results Outcomes Research and Pharmacoeconomic Evaluation Dossier eculizumab (Soliris) for the treatment of: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" (15 oktober 2014).

De aanvrager geeft daarin aan een literatuur search in PubMed te hebben gedaan aan de hand van de volgende zoektermen:

- "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" & "quality of life"
- "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" & "cost"

Het zorginstituut kan zich vinden in deze zoektermen en heeft de literatuursearch in PubMed herhaald om eventuele nieuwe studies te vinden. Er werden daarbij geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Wel vond het Zorginstituut twee reacties in PubMed (zie tabel 3), geschreven naar aanleiding van een in 2014 gepubliceerde studie van Coyle¹⁰ naar de kosten-effectiviteit van eculizumab.

In tabel 4 staan de klinische studies vanuit het dossier van de aanvrager. In tabel 3 staan de bronnen die Zorginstituut heeft geraadpleegd in aanvulling op het dossier.

Tabel 3. Gebruikte bronnen, aanvullend op het ingediende dossier

<i>Auteurs / Titel</i>	<i>Bron</i>
Johnson SJ, Davis MR, Wang ST. Importance of transparency in assessing the feasibility of modeling rare disease. ¹¹	Letter to the editor in Medical Decision Making, reactie op Coyle
Coyle DA, Cheung MC, Evans GA. The need for transparency and efficiency in reimbursement decisions relating to drugs for rare diseases. ¹²	Letter to the editor in Medical Decision Making, reactie op Johnson

Tabel 4. Klinische studies die betrokken zijn bij de beoordeling						
Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Risk of bias/opmerkingen
Hillmen, 2013 ¹³	Extensie studie fase II/III, niveau C, ITT, 3 jaar follow up	N=195	Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008	Eculizumab Voor- en nameting	Overleving, mate van hemolyse (LDH level), incidentie TE, aantal benodigde eenheden erythrocyten (bloedtransfusies), nierfunctie, veiligheid	Hoog, extensie- studie, open label
Kelly, 2011	Prospectieve observationele studie, niveau C, pp-analyse, 8 jaar follow up (gemiddeld 39, range 1-98)	N=79	Startcriteria, eculizumab Leeds: ≥ 12 jaar , transfusie-afhankelijk (4 of meer transfusies in 12 maanden) of een significante PNH gerelateerde complicatie (bijv. trombose of nierfunctiestoornis) onafhankelijk van transfusiehistorie,	Eculizumab Voor- en nameting of vergelijking historisch cohort (onbehandelde patiënten n=30)	Overleving, mate van hemolyse (LDH level), incidentie TE, aantal benodigde eenheden erythrocyten (bloedtransfusies).	Hoog, Geen placebo-arm: observationele studie. 34 van de 79 met eculizumab behandelde patiënten hadden deelgenomen aan 1 van de primaire klinische onderzoeken en zitten dus ook in Hillmen 2013.

Tabel 4. Klinische studies die betrokken zijn bij de beoordeling (vervolg)

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaten	kans op bias/opmerkingen
		N	Kenmerken				
Hillmen, 2004 ¹⁴	open label, klinisch onderzoek; fase II; (C) [ITT analyse]	11	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd; ≥ 10% type III erythrocyten;	- eculizumab	12 wk	- farmacokinetiek - farmacodynamiek - immunogeniteit - verschil LDH - effect op type III erythrocyten - aantal benodigde eenheden erythrocyten - kwaliteit van leven	- voornamelijk ernstige patiënten - geen placebo-arm
Hillmen, 2006 ¹⁵	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III; TRIUMPH (A2) [ITT analyse]	87	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes ≥ 100 x 10 ⁹ L; LDH ≥ 1,5 X ULN	- eculizumab - placebo	26 wk	- stabilisering hemoglobinespiegel - aantal benodigde eenheden erythrocyten	- voornamelijk ernstige patiënten - 87 (76%) van de gescreende patiënten werden geïncludeerd in de studie
Brodsky, 2008 ^{16 a}	open label, klinisch onderzoek; fase III; SHEPHERD (C) [ITT analyse]	97	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes ≥ 30 x 10 ⁹ L; LDH ≥ 1,5 X ULN	- eculizumab	52 wk	- bijwerkingen - AUC van LDH	- geen placebo-arm
Hillmen, 2007 ¹⁷	extensie studie ^b ; fase III (C) [ITT analyse]	187	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten;	- eculizumab	102 wk	- tromboembolische episodes	- geen placebo-arm

aantal bloedplaatjes $\geq 30 \times 10^9$ L

AUC = oppervlak onder de tijd-concentratiecurve; LDH = lactaatdehydrogenase; PNH = paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie; ULN = ("Upper Limit Normal") normaalwaarde

^a In het farmacotherapeutisch rapport op t=0 was de data uit het EMA assessment rapport beschreven. In dit herbeoordelingsrapport is de data uit het artikel beschreven.

^b In de extensie studie waren patiënten geïncludeerd uit de studie van Hillmen et al. (2004), Hillmen et al. (2006) en Brodsky et al. (2008)

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De enige curatieve behandeling voor PNH is een stamceltransplantatie, maar deze behandelvorm kent een hoog risico op complicaties.¹⁸ Gezien de risico's wordt deze behandelvorm alleen toegepast bij jonge patiënten met overheersende vormen van onderliggende beenmergziekte, zoals ernstige aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie. Andere behandelopties zijn symptomatisch en/of ondersteunend. Behandeling van PNH-patiënten hangt af van de ernst van de symptomen; patiënten met nauwelijks of geen symptomen hebben geen behandeling nodig anders dan foliumzuur en in sommige gevallen ijzersupplementen om de productie van rode bloedcellen te verhogen. Patiënten met acute trombose worden meestal behandeld met trombolytische therapie en langdurige behandeling met antistollingsmiddelen en trombocytenuitremmers.¹⁹ Ernstige anemie wordt behandeld met bloedtransfusies (gewassen erythrocyten concentraat; en bij tekorten tevens ijzer en foliumzuur).

Op t=0 was de vergelijkende behandeling best ondersteunende zorg²⁰. Er is sindsdien geen ander alternatief beschikbaar gekomen voor de behandeling van patiënten met PNH. Daarom zal in dit herbeoordelingsrapport eculizumab wederom vergeleken worden met best ondersteunende zorg. Daarmee komt de vergelijkende behandeling in dit farmaco-economisch rapport, zoals door het Zorginstituut vereist, overeen met de vergelijkende behandeling in het farmacotherapeutisch rapport voor eculizumab bij de behandeling van PNH.

Conclusie vergelijkende behandeling

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

2.3.1 *Soort analyse*

De economische evaluatie betreft een kostenutiliteitsanalyse (KUA). Dit type analyse heeft de voorkeur van het Zorginstituut in het geval van onderzoek naar kosteneffectiviteit.

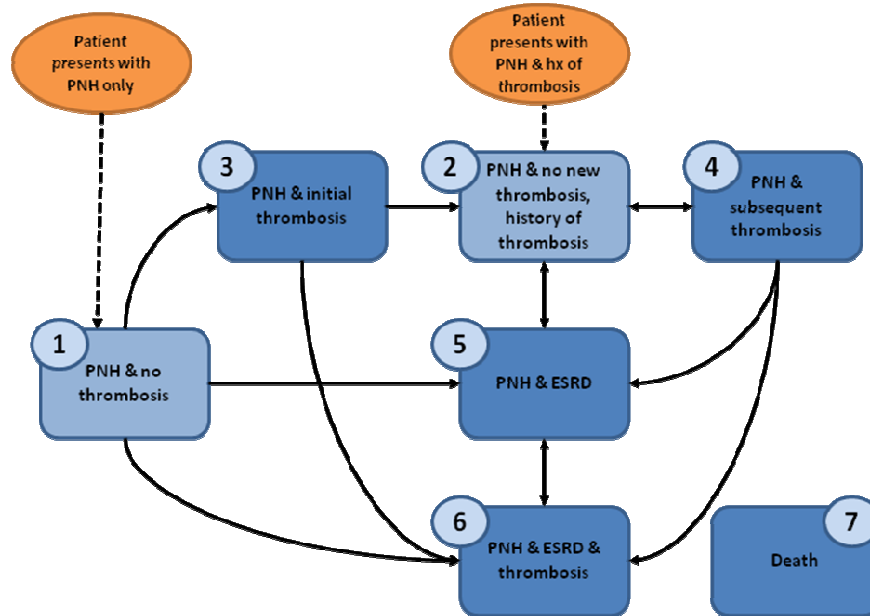
Conclusie soort analyse

Het Zorginstituut kan zich vinden in het gebruik van een kostenutiliteitsanalyse (KUA).

2.3.2 *Economisch model*

Er is voor de schatting van de kosteneffectiviteit door de aanvrager gebruik gemaakt van een Markov model. Het model is gebouwd in Microsoft Excel en heeft een cycluslengte van één jaar en een tijdshorizon van levenslang.

Figuur 1. Modelstructuur van het Markov model voor eculizumab bij PNH.



Figuur 1 is een schematische weergave van de modelstructuur. Deze structuur incorporeert twee klinisch belangrijke complicaties van PNH: trombotische episodes (TE's; trombose) en eindstadium nierziekte (ESRD). Het model gaat uit van de volgende zeven mogelijke gezondheidstoestanden:

1. PNH & geen trombose
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose
3. PNH & eerste trombose
4. PNH & volgende trombose
5. PNH & eindstadium nierziekte
6. PNH & eindstadium nierziekte & trombose
7. Overlijden

De patiënten starten met een leeftijd van 39 jaar (mediane leeftijd op baseline; Hillmen, 2010). De meeste van hen (68%) starten in gezondheidstoestand "1. PNH & geen trombose". De overige patiënten (32%) in gezondheidstoestand "2. PNH met een voorgeschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose". Deze percentages zijn gebaseerd op het percentage patiënten binnen de Pilot, TRIUMPH en SHEPHERD studies dat voorafgaand aan baseline een trombotische episode doorging (Hillmen, 2007; Hillmen, 2010).

Figuur 1 geeft niet alle mogelijke overgangen binnen het model weer. De overgang van elke gezondheidstoestand naar gezondheidstoestand "7. Overlijden" is voor de overzichtelijkheid in het figuur weggelaten, ook de mogelijkheid dat men binnen een gezondheidstoestand blijft is niet zichtbaar in het figuur. Verder is de overgang van toestand 2 naar 6 is mogelijk, maar niet als pijl weergegeven in het figuur.

2.3.3

Modelaannames

Uit het model volgen de volgende aannames (tabel 5):

Tabel 5. Aannames volgend uit de gekozen modelstructuur

<i>Aanname</i>	<i>Bron</i>
Geen van de patiënten heeft op het moment van de start van de behandeling een trombotische episode of eindstadium nierziekte.	Aanname
Een patiënt kan volledig herstellen na eindstadium nierziekte tot zijn eerdere kwaliteit van leven.	Aanname op basis Hillmen, 2010
Een patiënt kan volledig herstellen na trombose tot zijn eerdere kwaliteit van leven.	Aanname
Na genezing van eindstadium nierziekte heeft een patiënt geen verhoogde kans op terugkeer van eindstadium nierziekte.	Aanname
Er is geen sprake van (spontane) genezing van PNH.	Aanname
Alleen de complicaties trombose en eindstadium nierziekte zijn relevant bij het goed modelleren van de ziekte PNH.	Aanname
De overgangskansen (leeftijdsafhankelijke achtergrondsterfte uitgezonderd) tussen gezondheidstoestanden zijn stabiel door de tijd.	Aanname

Discussie model

- De aanvrager heeft in zijn model twee belangrijke complicaties opgenomen: trombotische episodes en eindstadium nierziekte. Bij PNH treedt naast deze twee complicaties een waaier aan andere complicaties op. Hieronder vallen pulmonale hypertensie, gastro-intestinale schade, pijn en invaliderende vermoeidheid. Ook deze complicaties beïnvloeden de kwaliteit van leven en (mogelijk) de verwachte levensduur en brengen behandelkosten met zich mee, en zijn dus mogelijk van invloed op de kosteneffectiviteit van eculizumab.
- Wat betreft genezing houdt de aanvrager rekening met volledig herstel van trombotische episodes en eindstadium nierziekte bij gebruik van eculizumab. UMC St. Radboud geeft aan dat een patiënt na een trombose volledig kan herstellen tot zijn eerdere kwaliteit van leven, maar dat dit bij PNH gerelateerde trombose zeer zelden het geval is.
- Bij PNH treedt bij een deel van de populatie spontaan genezing op van PNH (Hillmen, 1995). Deze genezing treedt zowel op bij eculizumab gebruikers als bij gebruikers van best ondersteunende zorg. Deze spontane genezing is niet in het model verwerkt terwijl deze mogelijk invloed heeft op de kosteneffectiviteit van eculizumab. UMC St. Radboud geeft aan dat spontane genezing voor komt, maar een uitzondering is.
- Verder lijkt het aannemelijk dat in werkelijkheid, in tegenstelling tot in het model, de te behandelen populatie deels al te maken heeft met de complicaties trombose en eindstadium nierziekte. UMC St. Radboud geeft op dit punt aan dat een deel van de Nederlandse patiëntenpopulatie bij start van de eculizumab behandeling een actieve trombose had en dat de aanname daarmee onjuist is.

Conclusie model

Zorginstituut Nederland kan zich deels vinden in het gebruikte model. Doordat niet alle ernstige complicaties en ook spontane genezing niet in het model verwerkt zijn,

en omdat uitgegaan wordt van volledig herstel na complicaties, geeft het model geen nauwkeurig beeld van de kosteneffectiviteit van eculizumab.

2.3.4 *Tijdshorizon*

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluiten de levenslange tijdshorizon goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

Conclusie tijdshorizon

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen levenslange tijdshorizon.

2.3.5 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager heeft de evaluatie vanuit perspectief van het Nederlands zorgstelsel uitgevoerd. De directe niet-medische kosten en de indirecte niet-medische kosten vormen geen onderdeel van het model. De laatste omdat deze (in de vorm van productiviteitsverliezen) niet significant verschillen tussen de twee behandelingen. Hoewel de productiviteitsverliezen niet in het model zijn opgenomen, en dus niet zijn meegenomen in de berekening van de kosteneffectiviteit, zijn deze kosten wel in het dossier gerapporteerd.

Conclusie perspectief

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in het gebruikte perspectief, omdat er geen maatschappelijk perspectief is gehandhaafd.

2.3.6 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Conclusie discontering

Het Zorginstituut kan zich vinden in de uitgevoerde wijze van discontering.

2.4 **Inputgegevens**

2.4.1 *Studiepopulatie*

De kans op het optreden van een trombotische periode binnen de gebruikers van eculizumab enerzijds en best ondersteunende zorg anderzijds is gebaseerd op de studie Hillmen, 2013. De kans op het optreden van eindstadium nierziekte binnen de gebruikers van eculizumab enerzijds en best ondersteunende zorg anderzijds is gebaseerd op de studie Hillmen, 2010. Beide studies (Hillmen, 2013; Hillmen, 2010) zijn gebaseerd op dezelfde studiepopulatie, waarvan de patiënt karakteristieken van de base line staan beschreven in tabel 6.

Conclusie studiepopulatie

De studiepopulatie is bruikbaar voor de Nederlandse situatie op $t=0$, voor de situatie op $t=4$ waarbij de beperking tot transfusieafhankelijke patiënten is vervallen, dient rekening gehouden te worden met een lagere transfusie afhankelijkheid binnen de populatie.

Tabel 6. Patiënt kenmerken Hillmen 2013

Parameter	Eculizumab (n = 195)
Age, years	
Median (range)	39.7 (18.3–85.0)
Mean (SD)	41.3 (14.37)
Median disease duration (range), months	81.5 (12.0–483.8)
Gender, n (%)	
Female	106 (54.4)
Male	89 (45.6)
Race, n (%)	
Caucasian	176 (90.2)
Black	7 (3.6)
Asian	6 (3.1)
Other	6 (3.1)
History of aplastic anaemia, n (%)	56 (28.7)
History of myelodysplastic syndrome, n (%)	3 (1.5)
Haemoglobin, g/l	
Mean (SE)	93.7 (1.14)
Range	48.0–143.0
Lactate dehydrogenase, u/l (upper limit of normal: 223 U/l)	
Mean (SE)	2293.3 (84.38)
Median	2129
Range	499–10 300

SD, standard deviation; SE, standard error.

2.4.2 Effectiviteit

2.4.2.1 Klinische effecten

Tabel 7 geeft een samenvatting van de gunstige effecten van eculizumab bij PNH (Hillmen, 2013; Kelly, 2011). Deze klinische data zijn verkregen over een beperkte periode 3 jaar (Hillmen, 2013) 5 jaar (Kelly, 2011) en zijn (voor zover opgenomen in het model) in het Markov model geëxtrapolleerd naar de volledige levensduur van de gemodelleerde patiënten. De resultaten van het uitkomstenonderzoek zijn niet in het model opgenomen.

Tabel 7: Gunstige effecten van eculizumab

	<i>studie Hillmen et al. (2013) (open label extensie studie, 36 mnd)</i>			<i>studie Kelly et al. (2011) (Engelse prospectieve cohortstudie, 5 jaar)*</i>		
	<i>eculizumab (n =195)</i>	<i>Vergelijking^x</i>	<i>p</i>	<i>eculizumab (n = 79)</i>	<i>Vergelijking</i>	<i>p</i>
primaire eindpunt						
Overleving:	4 van de 195 overleden 97,6% (95% CI; 93,7-99,1%)	n.v.t.		95,5% (95% CI: 87,6-98,5%)	Gezonde personen [§] : Δ0.8% na 5 jaar (95% CI: -4.2% tot 5.8%) en 8 jaar (95% CI: -5.8% tot 4.2%). Historisch cohort PNH patiënten: 5-jaarsoverleving van 66.8% (95%CI: 41,4- 85,1%)	P=0.46
Incidentie TE (aantal per 100 patiëntjaren)	2.14	11,13 ^{&}	P<0.0005 RR: 81.8%	0.8 ^a	Voor de start met ECU: 5.6	P<0.001
Vrij van TE's	96.4%	Voor de start: 67.7%				
Nierfunctie ^d	44,8% verbetering CKD 6,9% verslechtering CKD 48,3% geen verandering CKD	Voor start ECU: 64% van de patiënten had bewijs van CKD.	p=0.015 ^b			
Transfusie onafhankelijk	82.1% (64 van de 78 in de periode 30-36 mnd).	8.2% (16 van de 195) in de 6 mnd voor start ECU	Relative increase 90.0%	66% (40 van 61 ptn) laatste 12 mnd	19% (14 patiënten van de 75) voor start met ECU	
Aantal transfusie- eenheden ^c	3.5 units in de mnd 30-36	11.2 units in de 6 mnd voor start ECU	P=0.001	14.6 units (range 2- 50) in de laatste 12 mnd	van 24.6 units (range 4-52) voor de start met ECU	p=0.028

**secundaire
eindpunt**

LDH-spiegels	mediaan 279 u/l (range 88-1417 u/l)	Mediaan 2129 u/l (range 499-10.300 u/l) voor start ECU (bovengrens van normaal is 223 u/l)	86,9%	Gemiddeld 477 IU/L (range 177-1793 IU/L)	Mediaan 2872 IU/L (range 587-10.300) voor start eculizumab (bovengrens van normaal 430 IU/L)
--------------	-------------------------------------	--	-------	--	--

x Waarmee is vergeleken en of ergens mee is vergeleken verschilt per uitkomstmaat. In de kolom is beschreven of is vergeleken en zo ja waarmee.

a gemiddeld tijdens gebruik eculizumab

b Patiënten hadden significant meer kans op verbetering dan op verslechtering van nierfunctie

c gemeten bij de transfusie-afhankelijke patiënten

d er was sprake van een verbetering wanneer een patiënt ten minste 1 stadium omlaag ging in CKD-stadia.

\$ gematched voor leeftijd en geslacht

& in een time-matched analyse zonden eculizumab

Het onderzoek van Hillmen et al. (2013) betreft een extensiestudie van de deelnemers aan de fase II en III onderzoeken (n=195). Van de patiënten (n=79) die deel uitmaken van het onderzoek van Kelly et al. (2011) hebben er 34 patiënten deelgenomen aan de klinische studies. Er lijkt dus geen sprake te zijn van 274 unieke patiënten.

TE: trombotische episode

ECU is eculizumab

CKD: Chronic Kidney Disease

LDH: Lactaathydrogenase-spiegel

ptn: patiënten

2.4.2.2 Transitiekansen

In tabel 8 staan de relatieve risico's (RR) en de transitiekansen, zoals gebruikt in het model. Deze zijn gebaseerd op gegevens uit verschillende studies en aannames, zoals genoemd in de laatste twee kolommen van de tabel.

Tabel 8. Overzicht van RR's en de overgangskansen uit Excel model/(uit beschrijving indien afwijkend)

	<i>eculizumab</i>	<i>beste ondersteunende zorg</i>	<i>Referenties eculizumab</i>	<i>Referentie beste ondersteunende zorg</i>
RR terugkerende trombose na trombose	5,1 [2.5-10.6], p=.0002	5,1 [2.5-10.6], p=.0002	Socie, 1996	Socie, 1996
RR dood door PNH	1	1,12	Kelly, 2011	21
"1. PNH & geen trombose" naar "3. PNH & eerste trombose"	2,14%	11,13%	Hillmen, 2013	Hillmen, 2013
"2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose" naar "4. PNH & volgende trombose"	10,9%	56,8%	berekend	berekend
"1. PNH & geen trombose" naar "5. PNH & eindstadium nierziekte"	0,52%	2,2%	Hillmen, 2010	Hillmen, 2010
"2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose" naar "5. PNH & eindstadium nierziekte"	0,52%	2,2%	Hillmen, 2010	Hillmen, 2010
"5. PNH & eindstadium nierziekte" naar "2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose"	25%	0%	aanname gebaseerd op Hillmen, 2010	aanname
"3. PNH & eerste trombose" naar "7. Overlijden"	9,2%	10,3%	22	berekend m.b.v. RR dood door PNH
"4. PNH & volgende trombose" naar "7. Overlijden"	9,2%	10,3%	22	berekend m.b.v. RR dood door PNH
"5. PNH & eindstadium nierziekte" naar "7. Overlijden"	15,4%	17,3%	23	berekend m.b.v. RR dood door PNH
"6. PNH & eindstadium nierziekte & trombose" naar "7. Overlijden"	15,4%	17,3%	23	berekend m.b.v. RR dood door PNH

Discussie transitiekansen

- Het farmacotherapeutisch rapport van het Zorginstituut over eculizumab bij de behandeling van PNH schrijft over het voorkomen van TE (trombotische episodes):

"In de studie van Hillmen et al (2013) is vergeleken met een tijd-gematchte

PNH-patiëntengroep waarbij een afname in TE's per 100 patiëntjaren van 11.13 naar 2.14 werd gevonden. De gegevens van de enige placebogroep uit de TRIUMPH-studie laten echter een veel lager aantal TE's per 100 patiëntjaren zien bij patiënten die best ondersteunende zorg ontvingen, namelijk 2.34 TE's per 100 patiëntjaren bij de start van de studie en 4.38 TE's per 100 patiëntjaren na 26 weken. Het effect op het voorkomen van TE's is dus mogelijk een stuk kleiner."

De in het model gebruikte kans op TE's bij best ondersteunende zorg is dus mogelijk te hoog gedefinieerd. Dit percentage heeft een grote invloed op de ICUR. Stel dat het percentage TE's bij best ondersteunende zorg in het model niet 11,13% zou zijn, maar 4,3% (te weten tweemaal hoger dan bij eculizumab gebruikers), dan stijgt daardoor de ICUR met 34% tot € 522.973.

Verder lijkt de aanname van de aanvrager dat door behandeling met eculizumab 25% van de populatie geneest van eindstadium nierziekte, tegenover 0% bij best ondersteunende zorg, een groot verschil. De aanvrager geeft geen onderbouwing die dit volledig herstel van kwaliteit van leven bij behandeling met eculizumab aannemelijk maakt. Wel geeft ze onderbouwing (Hillmen, 2010) voor een trend in verbetering die volgens de aanvrager vermoedelijk 25% van de patiënten uit CKD-stadium 5 tilt, maar daarmee zijn ze niet volledig hersteld. De aanname van 25% volledig herstel bij eculizumab gebruik leidt volgens het Zorginstituut tot een onderschatting van de ICER. De univariate gevoeligheidsanalyse geeft een beeld van de invloed van deze aanname op de ICER door deze te berekenen voor het uiterste geval dat geen (0%) van de patiënten volledig geneest van eindstadium nierziekte door eculizumab gebruik.

Conclusie transitiekansen

Het Zorginstituut kan zich niet volledig vinden in de gebruikte transitiekansen.

2.4.2.3 Mortaliteit

De kans op sterfte van een patiënt binnen het model wordt berekend aan de hand van drie componenten: leeftijdsafhankelijke achtergrondsterfte (WHO life tables²⁴), sterfte door de complicaties (trombose en eindstadium nierziekte) en resterende verhoogde sterfte door PNH ("RR door PNH"). Die laatste factor is een kalibratie-waarde: de waarde is zo gekozen (op basis van mediane overlevingscijfers) dat bij best ondersteunende zorg na 12,5 jaar (Hillmen, 1995; Socie, 1996) de helft van de populatie is overleden. Bij eculizumab is de verhoogde sterfte door PNH op nul gesteld (Kelly, 2011).

Discussie mortaliteit

Het model gaat uit van een door de tijd stabiel overlijdensrisico voor PNH bij best ondersteunende zorg. Dit risico op overlijden door PNH is bepaald door het mediane overlevingscijfer te gebruiken als gemiddelde overlevingscijfer. Hierdoor is impliciet aangenomen dat het risico van overlijden aan PNH niet afneemt of toeneemt door de tijd en er geen subgroepen zijn (met sterkere of zwakkere patiënten) die korter of langer leven hebben dan gemiddeld.

Conclusie mortaliteit

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modellering van de mortaliteit, met name vanwege het gebruik van mediane overlevingscijfer als gemiddelde overlevingscijfer.

2.4.2.4 Kwaliteit van leven

De aanvrager gaat voor het effect van de behandeling met eculizumab en beste ondersteunende zorg op de kwaliteit van leven (KvL) van de patiënten uit van de

waarden gerapporteerd door UMC St. Radboud UMC, het expertisecentrum voor PNH (geen gepubliceerde bron). Deze waarden voor de kwaliteit van leven zijn 0,889 voor patiënten die met eculizumab worden behandeld en 0,656 voor patiënten die beste ondersteunende zorg krijgen. Het verschil hiertussen is 0,233.

De aanvrager valideert deze kwaliteit van leven waarden aan de hand van twee multinationale studies (Hillmen, 2006 en Brodsky, 2008). Per studie is het verschil van EORTC QLQ-C30 scores voor kwaliteit van leven met en zonder eculizumab bepaald en via regressie coëfficiënten omgezet in EQ-5D. De omzetting van EORTC QLQ-C30 naar EQ-5D is gedaan op basis van de McKenzie and van der Pol 2009²⁵ publicatie. Na 26 weken (Hillmen, 2006) is de verbetering door de eculizumab behandeling ten opzichte van beste ondersteunende zorg 0,237. Na 52 weken, binnen een andere studie (Brodsky, 2008), is dit 0,206.

De studies (Hillmen, 2006 en Brodsky, 2008) sluiten mensen met complicaties niet expliciet uit. Mogelijk dat ook personen met eindstadium nierziekte of trombose zijn meegenomen waardoor dubbeltelling van disutiliteit niet is uitgesloten. In dat geval zit verlies aan kwaliteit van leven door complicaties al verwerkt in de utiliteit van PNH en zou het toepassen van disutiliteit voor diezelfde complicatie dus dubbelop zijn.

De kwaliteit van leven in geval van complicaties (trombose, eindstadium nierziekte) wordt berekend door het toepassen van disutiliteiten (zie tabel 10) op de kwaliteit van leven waarden bij patiënten met PNH. Hierbij zijn veranderingen in utiliteitswaarde door de overgang naar trombose (dan wel eindstadium nierziekte) binnen een populatie zonder PNH toegepast op een PNH populatie.

Tabel 10. Disutiliteit per complicatie

Complicatie	Disutiliteit	Bron
Trombose	-0,286	Zie tabel 11
Eindstadium nierziekte	-0,314	26 27

Tabel 11. Berekening van de disutiliteit van trombose (volgens aanvrager)

Trombose event per gebied	Kans percentage	Utiliteit per event	Bron
Diep veen	33.2%	0.049 (0.889-0.84)	McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D Instrument: The Potential to Estimate QALYs without Generic Data. Value in Health (2009) 12;1:167-171.
Mesenteric/splenic veen	18.5%	0.499 (0.889-0.39)	Expert opinion (UMC St. Radboud)
Hepatic / portal veen	16.9%	0.389 (0.889-0.50)	Expert opinion (UMC St. Radboud)
Pulmonary embolus	6.5%	0.259 (0.889-0.63)	McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D Instrument: The Potential to Estimate QALYs without Generic Data. Value in Health (2009) 12;1:167-171.
Cerebral / internal	5.6%	0.439	Expert opinion (UMC St. Radboud)

jugular thrombosis		(0.889-0.45)	
Cerebrovascular accident / Transient ischemic attack	13.7%	0.499 (0.889-0.39)	Brown GC, Brown MM, Sharma S et al., Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. J Diabetes complications 2000. 14:18-24
Myocardial infarction / unstable angina	1.6%	0.119 (0.889-0.77)	Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, Evers SM. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors for prevention of diabetic nephropathy in The Netherlands – A Markov model. Plos ONE 2011. 6;10:1-10.
Superficial vein	4%	No decrement	Expert opinion (UMC St. Radboud)
Expected health utility of a thrombosis		0.286	

* Sources and assumptions from "Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Eculizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012".

Het model gaat uit dat de kwaliteit van leven van een patiënt, een jaar na voordoen van de trombose weer herstelt is tot de kwaliteit van leven voor de trombose, mits de patiënt niet is overleden. Daarnaast wordt verondersteld dat de initiële en volgende trombose aanvallen vergelijkbaar zijn in verschil in utiliteit voor de gezondheid. Voorgaande resulteert in de kwaliteit van leven waarden per gezondheidstoestand in tabel 12.

Tabel 12. utiliteiten per gezondheidstoestand

Gezondheidstoestand in model	Disutiliteit door complicaties	Best ondersteunende zorg	Eculizumab
1. PNH & geen trombose		0,656	0,889
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose		0,656	0,889
3. PNH & eerste trombose	-0,286	0,370	0,603
4. PNH & volgende trombose	-0,286	0,370	0,603
5. PNH & eindstadium nierziekte	-0,314	0,342	0,575
6. PNH & eindstadium nierziekte & trombose	-0,600	0,056	0,289

Discussie kwaliteit van leven waarden

- De aanvrager verwijst naar het Radboud ziekenhuis voor de bron van de uitgangswaarden voor de utiliteiten van patiënten die beste ondersteunende zorg dan wel eculizumab gebruikten. Er is geen gepubliceerde bron beschikbaar.
- De ter validatie gebruikte QLQ-C30 scores komen niet uit een Nederlandse populatie en de utiliteiten zijn ook niet aangepast aan de Nederlandse situatie. De aanvrager heeft geen EQ5D resultaten gepresenteerd, terwijl deze door Zorginstituut op t=0 gevraagd zijn in het kader van het uit te voeren uitkomstenonderzoek. Deze zouden helpen bij het valideren van de gebruikte utiliteiten en inzicht geven in de utiliteiten voor de Nederlandse situatie.

- Het model gaat uit van de aanname dat verlies in utiliteit door een complicatie uit een niet PNH populatie toepasbaar is op de PNH populatie. Het is de vraag of dat zo is, daarvoor zouden utiliteiten lineair moeten zijn. Het is de vraag of het absolute verlies aan kwaliteit van leven door trombose bij een gezond persoon gelijk is aan dat bij iemand die al een beperkte kwaliteit van leven door PNH heeft. De gekozen berekeningswijze leidt tot een utiliteit van bijna nul (0,056) in toestand 6 bij best ondersteunende zorg. Dit is een zeer uitzonderlijk lage kwaliteit van leven.

Er bestaan alternatieve wijzen om disutiliteiten toe te passen. In het model van Coyle (2014) kiest men voor relatieve disutiliteiten (vermenigvuldiging met een factor) in plaats van de absolute benadering uit het model van de aanvrager. In het eerder ingediende model (2012) koos men ervoor om bij twee complicaties, alleen de disutiliteit van de complicatie met de grootste disutiliteit toe te passen. Voor toestand 6 bij beste ondersteunende zorg in dit model zou dat tot een utiliteit leiden van 0,342 (alleen disutiliteit voor nierziekte toepassen en niet die van trombose) in plaats van de nu gebruikte 0,056.

De aanvrager heeft op verzoek alternatieve wijzen van toepassing van disutiliteiten als scenario's opgenomen in het aangeleverde model. Deze alternatieven wijken af van de hierboven door het Zorginstituut geopperde alternatieven.

Het eerste alternatieve scenario van de aanvrager betreft een aanpassing op het basisscenario voor wat betreft de utiliteiten van de gezondheidstoestanden waarbij een of meerdere complicatie speelt. Deze worden ten opzichte van het basisscenario vermenigvuldigd met de uitgangsupiliteit. Zo is de formule "0,656-0,314" voor berekening van de utiliteit van de toestand PNH met eindstadium nierziekte bij best ondersteunende zorg, vervangen door de formule "0,656*(0,656-0,314)". Dit scenario komt tot de utiliteiten in tabel 13a.

Tabel 13a. utiliteiten per gezondheidstoestand eerste alternatief

Gezondheidstoestand in model "Multiplicatief"	Best ondersteunende zorg	Eculizumab
1. PNH & geen trombose	0,656	0,889
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose	0,656	0,889
3. PNH & eerste trombose	0,307	0,540
4. PNH & volgende trombose	0,307	0,540
5. PNH & eindstadium nierziekte	0,224	0,511
6. PNH & eindstadium nierziekte & trombose	0,010	0,162

Het tweede scenario betreft een aanpassing waarbij de disutiliteit voor trombose gelijk is aan de disutiliteit van de meest zware vorm van trombose, waarmee de disutiliteit voor trombose van 0,286 in het basisscenario verzaamd wordt tot 0,499. Dit leidt tot lagere utiliteiten voor de gezondheidstoestanden met de complicatie trombose. Voor wat betreft de disutiliteit voor eindstadium nierziekte wordt (zowel voor eculizumab als best ondersteunende zorg) de waarde 0,224 gebruikt, berekend volgens het eerste alternatieve scenario. Dit leidt tot de utiliteiten in tabel 14a.

Tabel 14a. utiliteiten per gezondheidstoestand tweede alternatief

Gezondheidstoestand in model "Most serious"	Best ondersteunende zorg	Eculizumab
1. PNH & geen trombose	0,656	0,889
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose	0,656	0,889
3. PNH & eerste trombose	0,157	0,390
4. PNH & volgende trombose	0,157	0,390
5. PNH & eindstadium nierziekte	0,224	0,224
6. PNH & eindstadium nierziekte & trombose	0,010	0,010

De door de aanvrager ontwikkelde alternatieve berekeningswijzen leiden tot utiliteitswaarden voor de gezondheidstoestanden met complicaties die in alle gevallen lager zijn dan die in de het basisscenario. Hierdoor komen de ICER's in deze scenario's gunstiger uit dan die van het basisscenario: te weten €382.425 bij de eerste alternatieve benadering en €374.963 bij het tweede alternatieve scenario tegenover €389.181 in het basisscenario.

Het Zorginstituut acht de scenario's niet bruikbaar om een beeld te krijgen van de resultaten voor de situatie dat complicaties bij personen met een lagere uitgangsupiliteit tot een absoluut gezien kleiner verlies aan utiliteit leiden. Dus de opgenomen toepassingen van disutiliteiten zijn daardoor eenzijdig te noemen.

Conclusie kwaliteit van leven

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte kwaliteit van leven waarden. Er bestaat onzekerheid over de validiteit van deze waarden door de beperkte onderbouwing van de uitgangsupiliteiten en door de wijze waarop via disutiliteiten de utiliteiten in geval van complicaties zijn berekend.

2.4.2.5

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse.

De aanvrager heeft directe medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit de verschillende studies gebruikt.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's, ze komen uit bronnen van gevarieerd jaartal en zijn niet gecorrigeerd voor inflatie.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

Voor de directe medische kosten zijn in het model de kosten voor eculizumab, de toediening van eculizumab, bloed transfusies en vaccinatie tegen meningitis meegenomen. Voor de kosten van de complicaties eindstadium nierziekte en trombose zijn in het model jaarbedragen gebruikt.

- Eculizumab kost € 4.600 per tube. In het eerste jaar worden er 80 tubes

gebruikt, in daaropvolgende jaren 78 tubes per jaar. Dit brengt de totale kosten voor eculizumab behandeling voor het eerste jaar € 368.000 en de hierop volgende jaren € 358.800 per jaar.

- Toediening van eculizumab kost € 389 per keer, wat neer komt op € 10.892 in het eerste jaar van behandeling (28 toedieningen) en de hierop volgende jaren € 10.114 (26 toedieningen) per jaar.
- Voor de kosten van een bloedtransfusie gaat de aanvrager uit van een bedrag van €201 voor het bloedproduct plus, bij best ondersteunende zorg, €251 voor toediening ("Red blood cell administration"). Dit laatste bedrag neemt het model niet mee bij eculizumab omdat deze kosten onderdeel zouden zijn van de kosten voor toediening van eculizumab.
- Alle eculizumab patiënten krijgen een meningitis vaccinatie in het eerste jaar van behandeling, deze kost €80²⁸.
- Voor de complicatie trombose zijn de kosten per jaar berekend door een gewogen gemiddelde te berekenen van trombose per locatie (bijvoorbeeld in de longen) en de bijbehorende kosten (deels voor de Nederlandse situatie). Dit resulteert in een bedrag per gemiddelde trombose van € 13.701.
- Voor de kosten van behandeling van de complicatie eindstadium nierziekte gaat het model uit van € 79.112, de jaarkosten van dialyse²⁹ (gebruikt voor Nederlandse situatie).

Op grond van gebrek aan gegevens zijn de kosten van andere componenten van zorg voor PNH patiënten niet in het model opgenomen, zoals gebruik van epoetin alfa, enoxaparin, analgetica en andere medicatie; behandeling van chronische nierziekte, pulmonaire hypertensie, schade aan het maag/darmstelsel en pijn.

Dit komt neer op de volgende kosten per gezondheidstoestand best ondersteunende zorg (tabel 13) en eculizumab (tabel 14):

**Tabel 13. Directe medische kosten best ondersteunende zorg (jaartal €)
(zoals gebruikt in het model van de aanvrager)**

Gezondheidstoestand	<i>Aantal trans-fusies</i>	<i>Prijs trans-fusies</i>	Trans-fusies	Trombose	Nierziekte	PNH administration³⁰	Totaal
1. PNH & geen trombose	4,38	€ 452	€ 1.980			€ 5.018	€ 6.998
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose	4,38	€ 452	€ 1.980			€ 5.018	€ 6.998
3. PNH & eerste trombose				€ 13.701			€ 13.701
4. PNH & volgende trombose				€ 13.701			€ 13.701
5. PNH & eindstadium nierziekte					€ 79.112		€ 79.112
6. PNH & eindstadium nierziekte & trombose				€ 13.701	€ 79.112		€ 92.813

Tabel 14 Directe medische kosten eculizumab (jaartal €) (zoals gebruikt in het model van de aanvrager)

Gezondheids- toestand	<i>Gem aantal trans.*</i>	<i>Prijs trans.</i>	<i>Trans- fusies</i>	<i>Trom- bose</i>	<i>Nier- ziekte</i>	<i>Vacci- natie</i>	<i>Toediening eculizumab</i>	<i>Eculizumab</i>	<i>Totaal</i>
1. PNH & geen trombose (jaar 1)	1,44	€ 201	€ 289			€ 80	€ 10.892	€ 368.000	€ 379.261
1. PNH & geen trombose (jaar 2)	1,44	€ 201	€ 289				€ 10.114	€ 358.800	€ 369.203
1. PNH & geen trombose (jaren 3+)	0,085	€ 201	€ 17				€ 10.114	€ 358.800	€ 368.931
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose (jaar 1)	1,44	€ 201	€ 289			€ 80	€ 10.892	€ 368.000	€ 379.261
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose (jaar 2)	1,44	€ 201	€ 289				€ 10.114	€ 358.800	€ 369.203
2. PNH met een geschiedenis van trombose & geen nieuwe trombose (jaren 3+)	0,085	€ 201	€ 17				€ 10.114	€ 358.800	€ 368.931
3. PNH & eerste trombose				€ 13.701			€ 10.114	€ 358.800	€ 382.615
4. PNH & volgende trombose				€ 13.701			€ 10.114	€ 358.800	€ 382.615
5. PNH & eindstadium nierziekte					€ 79.112		€ 10.114	€ 358.800	€ 448.026
6. PNH & eindstadium nierziekte & trombose				€ 13.701	€ 79.112		€ 10.114	€ 358.800	€ 461.727

* Berekend door toepassen percentage afname transfusies (Hillmen, 2013) op gemiddeld aantal transfusies bij best ondersteunende zorg.

Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling, zoals reiskosten. De aanvrager heeft deze, op grond van gebrek aan gegevens, niet in het model opgenomen.

Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. De aanvrager rapporteert een productiviteitsverlies per PNH patiënt van € 1.631 onder eculizumab gebruikers en € 1.775 binnen de best ondersteunende zorg groep. Bron is een niet gepubliceerd onderzoek (2012) van UMC St. Radboud op basis van in het register vastgelegde werkstatus van patiënten. De onderzoekers achten het verschil tussen beide groepen niet significant. Eculizumab heeft dus geen significante invloed op de werkstatus van patiënten. De aanvrager heeft de indirecte niet-medische kosten niet opgenomen in het model.

Samenvatting kosten

Het model gebruikt alleen de directe medische kosten. De kosten van eculizumab zijn daarbinnen de grootste kostenpost.

Discussie kosten

- De gebruikte kostengegevens in het model, zoals die van transfusies, betreffen in bepaalde gevallen tarieven, dat wil zeggen bedragen zoals die gedeclareerd zijn richting de zorgverzekeraar. Die laatste geven niet in alle gevallen een goed beeld van de werkelijk door de zorgaanbieder gemaakte kosten. Een voorbeeld van een onjuist beeld door het gebruik van tarieven is dat een transfusie aan een eculizumab gebruiker in het model lagere kosten betreft, dan een transfusie aan een gebruiker van best ondersteunende zorg, terwijl het dezelfde handeling betreft.
- De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig uit verschillende jaren. Om kosten onderling vergelijkbaar te maken is het gangbaar hiervoor te corrigeren en één prijsjaar te hanteren, de aanvrager heeft dit niet gedaan waardoor de kosten niet nauwkeurig zijn.
- Daarnaast zijn de kosten niet geheel afkomstig vanuit de Nederlandse situatie.

Conclusie kosten

Het Zorginstituut heeft verschillende bevindingen over de wijze waarop de kosten zijn berekend. De aanvrager gebruikt tarieven, heeft niet gecorrigeerd naar een uniform prijsjaar en gebruikt kosten die niet specifiek zijn voor de Nederlandse situatie. Hierdoor zijn de gepresenteerde kosten minder nauwkeurig dan mogelijk. Doordat de prijs van eculizumab dominant is, en over die prijs geen onzekerheid bestaat, kan het Zorginstituut zich ondanks die bevindingen in grote lijnen vinden in de gepresenteerde kosten.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

2.5.1 Validatie

2.5.1.1 Interne validatie

De aanvrager geeft aan het model te hebben gecontroleerd op consistentie en programmeerfouten. Specifiek noemt de aanvrager validatie van de invoerwaarden, proximale berekeningen, terminale berekeningen, de presentatie van resultaten en de sensitiviteiten. Van deze controles is geen rapport beschikbaar gesteld.

2.5.1.2 Externe validatie

De aanvrager geeft aan dat de risicoreductie op gebied van trombose en eindstadium nierziekte door eculizumab binnen het model overeenkomt met de data uit de klinische studies.

Verder geeft de aanvrager aan dat de mediane overleving bij patienten met best ondersteunende zorg binnen het model overeenkomt met het gemiddelde van de overleving zoals gerapporteerd is in Hillmen 1995 and Socie, 1996. En dat deze mediane overleving iets hoger is dan die waargenomen in Muñoz-Linares (2014) ³¹.

De aanvrager geeft in de beschrijving van het model aan dat het niet helder is of het aangeleverde model valide is. Hiervoor geeft de aanvrager als onderbouwing onder andere de beperkte beschikbaarheid van gegevens over best ondersteunende zorg en de kleine steekproefaantallen die inherent zijn aan ultra-weesgeneesmiddelen onderzoek.

Conclusie validatie

Het Zorginstituut kan zich vinden in de wijze van validatie.

2.5.2 *Gevoeligheidsanalyses*

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.2.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft een aantal univariatie gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. De scenario's die zijn onderzocht door de aanvrager staan beschreven in tabel 15.

Tabel 15. Parameters en kansverdelingen in de univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case	<i>minimale waarde</i>	<i>Maximale waarde</i>	<i>Referentie</i>
Leeftijd bij aanvang	39	19	59	Hillmen et al., 2007
Mediane overleving patiënten die beste ondersteunende zorg kregen	12,5 jaar	7,5	Geen extra overlijden buiten sterfte door trombose en eindstadium nierziekte	Hillmen et al., 1995 4 ; Socie et al., 1996
Effectiviteit van eculizumab (risico op complicatie)	Trombose: 2,14% Eindstadium nierziekte: 0,52%	Trombose: 3,21% Eindstadium nierziekte: 0,78%	Trombose: 0% Eindstadium nierziekte: 0%	Hillmen P, et al., 2013; Hillmen et al. 2010
Proportie patiënten met trombose geschiedenis bij start behandeling PNH	32%	0%	100%	Hillmen et al., 2007
Percentage eculizumab gebruikers dat geneest van Eindstadium nierziekte	25%	0%	25%	Hillmen et al., 2010
Disconteringsvoet effecten/kosten	1.5%/4.0%	0%/5.0%	3%/3%	ZIN ³²
Risico van TE bij patiënten die beste ondersteunende zorg krijgen	11,13 %	2,34 %	22,26 %	
Kleiner verschil in kwaliteit van leven (tussen	0,233	0,117	0,233	

eculizumab en beste ondersteunende zorg)

Kleiner verschil in BSC vs. ecu. overleving (lager BSC extra mortaliteit RR)	1,12	1,06	1,12
--	------	------	------

Discussie univariate gevoeligheidsanalyse

- De door de aanvrager gekozen variatie in het aantal TE's bij eculizumab is beperkt wat betreft de minimale waarde. Voor trombose is dat 3,21% (50% meer dan de base case), dat lijkt een te beperkte analyse: logischer zou zijn om 4,28% (100% meer dan de base case) zijn. De maximale waarde is een 100% afname (tot 0%), dus dan is een 100% toename meer symmetrisch. De aanvrager heeft de univariate gevoeligheidsanalyse aan het model toegevoegd. Het Zorginstituut heeft deze waarde zelf kunnen invoeren in het model.

Conclusie univariate gevoeligheidsanalyse

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gerapporteerde univariate gevoeligheidsanalyse.

2.5.2.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel 16 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 16: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	kansverdeling	Base case analysis	alpha #	beta &	Bron
BSC: 1. PNH & No Thrombosis to 3. Initial thrombosis	Beta	11.13%	2.67	21.33	Hillmen et al., 2013
Eculizumab: 1. PNH & No Thrombosis to 3. Initial thrombosis	Beta	2.14%	4.15	189.85	Hillmen et al., 2013
BSC: 1. or 2. to 5. PNH & ESRF	Beta	2.20%	0.53	23.47	Hillmen et al, 2010
Eculizumab: 1. or 2. to 5. PNH & ESRF	Beta	0.52%	1.02	192.98	Hillmen et al, 2010
Costs: Meningitides vaccination	Gamma	€ 80,00	1.00	80	*
Costs: Red blood cell administration	Gamma	€ 251,00	1.00	251	*
Costs: Red blood cell units costs	Gamma	€ 201,00	1.00	201	*
Verdeling over verschillende typen trombose	Dirichlet	zie tabel 11.	124 x % in tabel 11.	124 - alpha	
Costs: Deep vein	Gamma	€ 2.435,00	1.00	2435	*
Costs: Mesenteric / splenic vein	Gamma	€ 26.134,00	1.00	26134	*
Costs: Hepatic / portal vein	Gamma	€ 37.834,00	1.00	37834	*
Costs: Pulmonary embolus	Gamma	€ 3.129	1.00	3129	*
Costs: Cerebral / internal jugular	Gamma	€ 6.873	1.00	6873	*

thrombosis					
Costs: Superficial vein	Gamma	€ 1.180	1.00	1180	*
Costs: Cerebrovascular accident / Transient ischemic attack	Gamma	€ 6.873	1.00	6873	*
Costs: Myocardial infarction / unstable angina	Gamma	€ 5.454,00	1.00	5454	*
BSC Costs: 5. PNH & ESRF	Gamma	€ 79,112	1.00	79112.00	*
Eculizumab Costs: 5. PNH & ESRF	Gamma	€ 79,112	1.00	79112.00	*
BSC Health Utility: 1. PNH & No Thrombosis	Beta	0.656	28.21	14.79	Hillmen et al., 2006
BSC Health Utility: 2. PNH & No New Thrombosis, History of Thrombosis	Beta	0.656	28.21	14.79	Hillmen et al., 2006
BSC Health Utility: 3. PNH & Initial thrombosis	Beta	0.370	15.91	27.09	\$
BSC Health Utility: 4. PNH & Subsequent Thrombosis	Beta	0.370	15.91	27.09	\$
BSC Health Utility: 5. PNH & ESRF	Beta	0.342	14.706	28.29	\$
BSC Health Utility: 6. PNH & ESRF & Thrombosis	Beta	0.056	2.408	40.59	\$
Eculizumab Health Utility: 1. PNH & No Thrombosis	Beta	0.889	37.34	4.66	Hillmen et al., 2006
Eculizumab Health Utility: 2. PNH & No New Thrombosis, History of Thrombosis	Beta	0.889	37.34	4.66	Hillmen et al., 2006
Eculizumab Health Utility: 3. PNH & Initial thrombosis	Beta	0.603	25.33	16.67	\$
Eculizumab Health Utility: 4. PNH & Subsequent Thrombosis	Beta	0.603	25.33	16.67	\$
Eculizumab Health Utility: 5. PNH & ESRF	Beta	0.575	24.15	17.85	\$
Eculizumab Health Utility: 6. PNH & ESRF & Thrombosis	Beta	0.289	12.14	29.86	\$

* Aanname: standaarddeviatie is gelijk gesteld aan het gemiddelde

\$ Aanname: Onderliggende steekproef is gelijk aan die in Hillmen et al., 2006

Vorm van de verdeling

& Standaard deviatie

Discussie probabilistische gevoeligheidsanalyses

- Voor de gezondheidsstatussen 1 en 2 (geen trombose of voorgeschiedenis van trombose) heeft de aanvrager gevarieerd op de kosten van rode-celtransfusies en op de kosten van vaccinatie.
- Voor de gezondheidsstatussen 3 en 4 (trombose of volgende trombose) is gevarieerd op de verdeling van de trombotische gebeurtenissen over de mogelijke anatomische locaties en over de totaalkosten per anatomische tromboselocatie.
- Voor de gezondheidsstatus 5 is gevarieerd op het totale kostenbedrag. De aanvrager heeft daarmee niet de prijs, de kans op zorgconsumptie en de mate van zorgconsumptie los van elkaar gevarieerd, maar het resultaat per gezondheidstoestand. Hierdoor houdt de aanvrager bijvoorbeeld geen rekening dat het logisch is binnen een bepaald scenario dezelfde prijs voor dezelfde zorg gerekend moet worden binnen beide groepen patiënten. De aanvrager geeft aan dat componentzorgkosten niet beschikbaar zijn.
- Voor de gezondheidsstatus 6 (eindstadium nierziekte en trombose) zijn de kosten berekend als de som van kosten voor gezondheidsstatussen 3 en 4

(trombose) en 5 (eindstadium nierziekte) trombose. De variatie is dus uitgevoerd op eenheidskosten en frequentie van anatomische tromboselocatie voor gezondheidsstatussen 3 en 4, evenals de variatie rond de samengestelde kosten van eindstadium nierziekte van gezondheidsstatus 5.

Conclusie probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de uitgevoerde probabilistische gevoeligheidsanalyses. De beperking is dat voor de kosten van eindstadium nierziekte niet op de invoerwaarden, maar op de totaalkosten per gezondheidstoestand wordt gevarieerd.

2.5.2.3 Scenarioanalyses

De aanvrager heeft twee scenarioanalyses uitgevoerd. In de eerste zijn de resultaten beschreven wanneer er geen discontering plaatsvindt. De tweede betreft een scenarioanalyse waarbij de uitgangswaarden voor de patiënt gebaseerd waren op het Nederlandse PNH register. Hierbij was de gemiddelde leeftijd bij aanvang van behandeling 46 (ten opzichte van 39 jaar in het standaard scenario; Hillmen, 2010). De proportie patiënten die eerder een trombose had gehad was op 36% gesteld (ten opzichte van 32% in het standaard scenario).

Discussie scenario PNH register

De aanvrager houdt in het scenario rekening met de gemiddelde leeftijd bij aanvang van de behandeling en het percentage patiënten met een trombose geschiedenis. Verder verschilt de Nederlandse populatie in het PNH register van de populaties uit de studies op het vlak van transfusie afhankelijkheid, de aanvrager houdt hiermee geen rekening in het PNH register scenario.

Conclusie scenario PNH register

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de scenario analyse van het PNH register omdat geen rekening is gehouden met afwijking in transfusieafhankelijkheid tussen de Nederlandse populatie en de studie populaties.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de door de aanvrager gerapporteerde validatie en gevoeligheidsanalyses. De kosten zijn gevarieerd binnen de probabilistische gevoeligheidsanalyse en het niet rekening houden met lagere transfusie-afhankelijkheid binnen het PNH register scenario.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Dit hoofdstuk geeft de door de aanvrager gerapporteerde resultaten weer.

Behandeling met eculizumab resulteert volgens de aanvrager in een overlevingswinst en in winst in kwaliteit van leven ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie tabel 17). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheidswinst van 21,9 QALY per patiënt door inzet van eculizumab. De incrementele gezondheidswinst is volgens de aanvrager 15,7 QALY en 12,7 LYG ten opzichte van best supportive care.

Tabel 17: Incrementele effecten van behandeling met eculizumab versus beste ondersteunende zorg, discontering 1,5% (model aanvrager)

	<i>eculizumab</i>	<i>Vergelijking</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	25,3	12,6	12,7
QALYs	21,9	6,2	15,7

Conclusie incrementele en totale effecten

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde effecten.

3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met eculizumab resulteert volgens de aanvrager in € 6.128.775 incrementele kosten (gedisconteerd). Zie tabel 18 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 18: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van eculizumab versus beste ondersteunende zorg, discontering 4% (model aanvrager)

	<i>eculizumab</i>	<i>Vergelijking</i>	<i>incrementeel</i>
Directe medische kosten	€ 6.325.549	€ 196.630	€ 6.128.919
Indirecte kosten*	€ - 1.631	€ -1.775	€ - 144
Totale kosten	€ 6.323.918	€ 194.855	€ 6.128.775

* Geen onderdeel van het model, maar wel gerapporteerd.

Conclusie incrementele en totale kosten

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de gepresenteerde kosten. Het meest bepalend voor de kosten is de prijs van eculizumab. Daarover bestaat geen onzekerheid.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 482.334. per LYG en € 389.181. per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie tabel 19).

Tabel 19: Incrementele kosteneffectiviteit van eculizumab versus beste ondersteunende zorg (model aanvrager)

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 482.334/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 389.181/QALY

Conclusie incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's.

3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

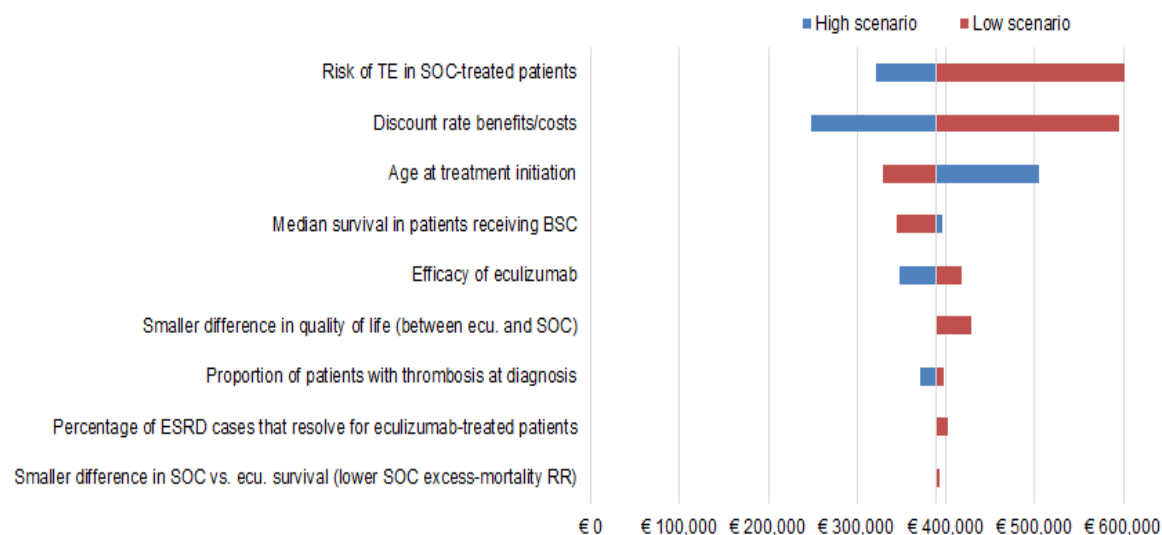
De aanvrager heeft een univariate gevoeligheidsanalyse uitgevoerd waarvan de resultaten staan in tabel 20. Deze resultaten zijn afkomstig uit de beschrijving van het model en zijn niet vastgelegd in het Excel model en zijn niet te reproduceren mede door de verschillen van enkele parameterwaarden (transitiekans van eindstadium nierziekte naar overlijden en relatief risico "dood door PNH") tussen de beschrijving van het model en het elektronische model zelf.

Tabel 20: Resultaten univariate gevoeligheidsanalyse (model aanvrager)

Parameter	Inputwaarden		ICER	
	Onder	boven	Onder	Boven
Leeftijd bij aanvang	19	59	€ 329.364	€ 505.376
Mediane overleving patiënten die beste ondersteunende zorg kregen	7,5	Geen extra overlijden buiten sterfte door trombose en eindstadium nierziekte	€ 342.995	€ 395.230
Effectiviteit van eculizumab (risico op complicatie)	Trombose: 3,21%	Trombose: 0%	€ 417.897	€ 347.834
Effectiviteit van eculizumab (risico's op de complicaties trombose en Eindstadium nierziekte)	Eindstadium nierziekte: 0,78%	Eindstadium nierziekte: 0%	€452.666	€ 347.834
Toevoeging door Zorginstituut.	Trombose: 4,28%	Trombose: 0%		
Proportie patiënten met trombose geschiedenis bij start behandeling PNH	Eindstadium nierziekte: 1,05%	Eindstadium nierziekte: 0%	€ 397.674	€ 370.887
Percentage eculizumab gebruikers dat geneest van Eindstadium nierziekte	0%	100%	€ 401.625	€ 389.181

Disconteringsvoet effecten/kosten	3%/3%	0%/5,0%	€ 594.747	€ 248.651
Risico van TE bij patiënten die beste ondersteunende zorg krijgen	2,34%	22,26%	€ 601.092	€ 320.794
Kleiner verschil in kwaliteit van leven (tussen eculizumab en beste ondersteunende zorg)	0,233	0,117	€ 429.170	€ 389.181
Kleiner verschil in BSC vs. ecu. overleving (lager BSC extra mortaliteit RR)	1,06	1,12	€ 392.081	€ 389.181

Figuur 2: Tornadodiagram van uitkomsten univariate gevoeligheidsanalyses



De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse laten zien dat de ICER vooral gevoelig is voor het aantal TE's onder patiënten die beste ondersteunende zorg krijgen en voor de disconteringvoet. Ook de leeftijd waarop met de eculizumab behandeling wordt begonnen heeft een relatief grote invloed.

Conclusie univariate gevoeligheidsanalyses

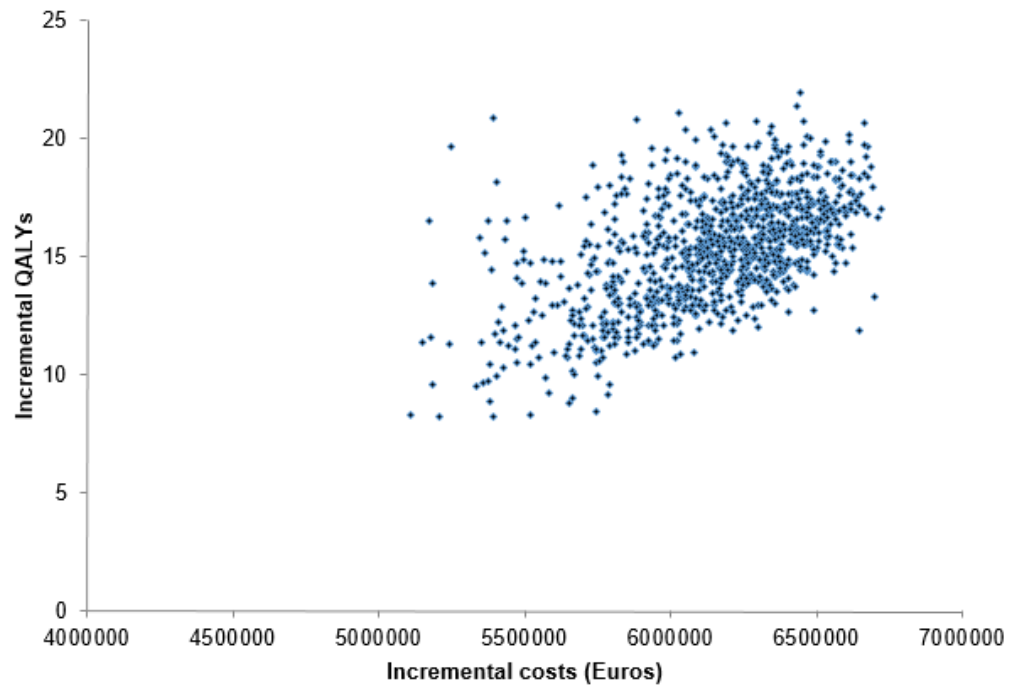
Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de univariate gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk dat disconteringsvoet, het aantal TE's bij beste ondersteunende zorg en de leeftijd bij start van de behandeling grote invloed hebben op de resultaten.

3.4.2

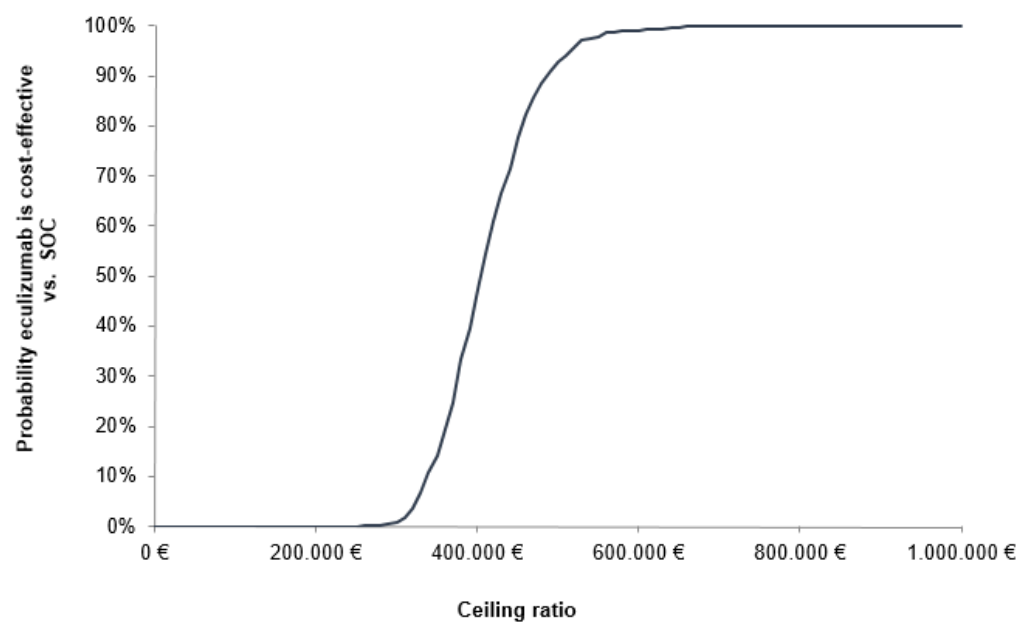
Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de aanvrager deed was € 399.571 per QALY (berekening ZIN). De figuren 2 en 3 zijn opgesteld op basis van de simulaties. In figuur 3 staat elk van de simulaties als punt weergegeven met op de assen respectievelijk de incrementele kosten en de incrementele gezondheidswinst in QALY's. In figuur 4 staat weergegeven hoeveel procent van de simulaties (Y-as) bij een bepaalde drempelwaarde (X-as)

kosteneffectief zou zijn. Uit figuur 4 blijkt dat bij een drempelwaarde van €80.000 per QALY geen van de simulaties kosteneffectief is en bij de drempelwaarde van € 400.000 ongeveer de helft van de simulaties.



Figuur 3: Incrementele kosten en effecten van eculizumab ten opzichte van best supportive care: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties.



Figuur 4: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen eculizumab en best ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).

Conclusie probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de probabilistische gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk dat bij de drempelwaarde die van toepassing is bij een ernstige ziektelast als bij PNH, € 80.000 per QALY, er een kans van 0% is, dat eculizumab kosteneffectief is.

3.4.3

Scenario-analyses

Tabel 21 geeft de resultaten met betrekking tot de kosteneffectiviteit weer van het scenario zonder discontering van kosten en effecten.

Tabel 21: Incrementele kosteneffectiviteit van eculizumab versus beste ondersteunende zorg zonder discontering (model aanvrager)

	<i>eculizumab</i>	<i>vergelijking</i>	<i>Incrementeel</i>
Totale kosten	€ 14.411.440	€ 317.985	€ 14.093.167
QALYs	28,8	7,1	21,7
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)			€ 650.019*

* Berekend door ZIN

Wat betreft de scenario-analyse op basis van de populatie in het PNH register rapporteert de aanvrager in de beschrijving van het model de ICER: € 419.437, ten opzichte van € 389.181 in de base case.

Voor het PNH register scenario zijn de leeftijd bij aanvang van de behandeling en percentage patiënten met een voorgeschiedenis van trombose aangepast ten opzichte van het standaard scenario. De transfusieafhankelijkheid van de populatie is niet aangepast aan de Nederlandse situatie.

Discussie scenario-analyses

- De aanvrager heeft geen scenario analyse uitgevoerd waarbinnen de prijs afwijkt van die in de base case. Daardoor is door de aanvrager niet gekwantificeerd wat de invloed van prijsverandering is op de kosteneffectiviteit. Een eigen analyse van Zorginstituut binnen het aangeleverde model liet zien dat een prijskorting van 77% een ICER oplevert die de referentiewaarde nadert: €83.804.

Conclusie scenario-analyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de scenario-analyses. Wel is duidelijk dat al dan niet disconteren grote invloed heeft op de ICER en dat de kosteneffectiviteit binnen de Nederlandse praktijk (gelijk aan het PNH register scenario) ongunstiger is dan binnen het base line scenario.

Conclusie resultaten

Het Zorginstituut heeft gezien de methodologische tekortkomingen weinig vertrouwen in de gepresenteerde resultaten, de kosten uitgezonderd vanwege de dominantie van de prijs van eculizumab waarover geen onzekerheid bestaat.

4 Discussie en Conclusies

Zorginstituut Nederland heeft de volgende discussiepunten en conclusies bij de ingediende analyse van de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg bij PNH.

4.1 **Vergelijkende behandeling**

Het Zorginstituut kan zich vinden in best ondersteunende zorg als de gekozen vergelijkende behandeling.

4.2 **Analysetechniek**

Soort analyse

Het Zorginstituut kan zich vinden in het gebruik van een kostenutiliteitsanalyse (KUA) als type analyse.

Economisch model

Zorginstituut Nederland kan zich deels vinden in het gebruikte model. Doordat niet alle ernstige complicaties en ook spontane genezing niet in het model verwerkt zijn, geeft het model mogelijk geen nauwkeurig beeld van de kosteneffectiviteit van eculizumab.

Tijdshorizon

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen levenslange tijdshorizon.

Perspectief

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in het gebruikte perspectief, omdat er geen maatschappelijk perspectief is gehandhaafd en het zich beperkt tot direct medische kosten.

Discontering

Het Zorginstituut kan zich vinden in de uitgevoerde wijze van discontering. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

4.3 **Inputgegevens**

Studiepopulatie

De studiepopulatie is bruikbaar voor de Nederlandse situatie op $t=0$, voor de situatie op $t=4$ waarbij de beperking tot transfusieafhankelijke patiënten is vervallen, dient rekening gehouden te worden dat een deel van de behandelde populatie niet-transfusie afhankelijk is.

Transitiekansen

Het Zorginstituut kan zich niet volledig vinden in de gebruikte transitiekansen. De aanname omtrent volledige genezing van eindstadium nierziekte bij een kwart van de eculizumab gebruikers is niet voldoende onderbouwd. Het Zorginstituut ziet de kans dat het percentage TE's bij best ondersteunende zorg mogelijk te hoog is ingeschat.

Mortaliteit

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modellering van de mortaliteit, met

name vanwege het gebruik van mediane overlevingscijfer als gemiddelde overlevingscijfer.

Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte kwaliteit van leven waarden. Er bestaat onzekerheid over de validiteit van deze waarden door de beperkte onderbouwing van de uitgangsupiliteiten en door de wijze waarop via disutiliteiten de utiliteiten in geval van complicaties zijn berekend.

Kosten

Het Zorginstituut heeft verschillende bevindingen over de wijze waarop de kosten zijn berekend. De aanvrager gebruikt tarieven, heeft geen uniform prijsjaar en de kosten zijn niet specifiek voor de Nederlandse situatie. Hierdoor zijn de gepresenteerde kosten minder nauwkeurig dan mogelijk. Doordat de prijs van eculizumab dominant is, en over die prijs geen onzekerheid bestaat, kan het Zorginstituut zich ondanks die bevindingen in grote lijnen vinden in de gepresenteerde kosten.

4.4 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyse

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gerapporteerde univariate gevoeligheidsanalyse.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut kan zich niet volledig vinden in de uitgevoerde probabilistische gevoeligheidsanalyses omdat daarbinnen in geval van kosten voor een aantal onderdelen niet op de invoerwaarden, maar op de totaalkosten per gezondheidstoestand wordt gevarieerd.

Scenario-analyses

Het Zorginstituut kan zich niet volledig vinden in de scenario analyse PNH register omdat het geen rekening houdt met de lagere transfusie-afhankelijkheid binnen de patiënten in het register. .

4.5 Resultaten

Incrementele en totale effecten

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde effecten.

Incrementele en totale kosten

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de gepresenteerde kosten. Het meest bepalend voor de kosten is de prijs van eculizumab en daarover bestaat geen onzekerheid.

Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's.

Univariate gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de univariate gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk

dat disconteringsvoet, evenals het aantal TE's bij patiënten die beste ondersteunende zorg krijgen en de leeftijd bij start van de behandeling grote invloed hebben op de resultaten. De analyses maken tevens duidelijk dat de kosten per QALY in alle gerapporteerde gevallen ruim boven de hoogste referentiewaarde van €80.000 vallen. Bij een prijskorting van 77% zouden de kosten ongeveer op deze referentiewaarde uitkomen (berekening ZIN).

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de probabilistische gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk dat bij de drempelwaarde die van toepassing is bij een ernstige ziektelast als bij PNH, € 80.000 per QALY, er een kans van 0% is, dat eculizumab kosteneffectief is.

Scenario-analyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de scenario-analyses. Wel is duidelijk dat al dan niet disconteren grote invloed heeft op de ICER en dat de kosteneffectiviteit binnen de Nederlandse praktijk (gelijk aan het PNH register scenario) ongunstiger is dan binnen het base line scenario.

4.6

Eindconclusie

De aanvrager rapporteert dat eculizumab bij levenslang gebruik extra levensjaren en betere kwaliteit van leven levert, tegen een prijs van meer dan zes miljoen euro per patiënt. Per gewonnen levensjaar zijn de kosten bijna een half miljoen euro en per QALY bijna vierhonderdduizend euro.

Zorginstituut Nederland concludeert dat de ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut heeft daardoor weinig vertrouwen in de gepresenteerde resultaten.

De gerapporteerde € 389.181 per QALY kan, gezien de jaarlijkse kosten van het levenslang te gebruiken geneesmiddel, niet veel lager uitvallen, maar kan het Zorginstituut niet uitsluiten dat deze met een aangepast model en andere parameters een factor twee of meer hoger zal uitvallen. De gerapporteerde ICER lijkt daarmee het best te interpreteren als de ondergrens van wat de ICER mogelijk in de Nederlandse praktijk is.

5 Literatuur

- ¹ EPAR Scientific discussion. EMA Londen. Versie 29 juni 2007.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000791/WC500054212.pdf
- ² Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004; 126: 133-8.
- ³ Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 375-96.
- ⁴ Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
- ⁵ S.T.A. van Bijnen en P. Muus. PNH, een weesziekte; eculizumab, een weesgeneesmiddel.
http://www.hematoslife.org/files/nederland/469_eeenweesziekteeculizumab.pdf
- ⁶ Socie G, Mary JY, de Gramont A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996. 31;348(9027):560
- ⁷ Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004 May;83(3):193-207
- ⁸ Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011 Jun 23;117(25):6786-92.
- ⁹ Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Rother R, Khursigara G, et al. Long-Term Effect of the Complement Inhibitor Eculizumab on Kidney Function in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010 Aug 1;85(8):553-9.
- ¹⁰ Coyle et al. (2014, electronic publication) (Coyle, Doug, Matthew C. Cheung, and Gerald A. Evans. "Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria." *Medical Decision Making* (2014): 0272989X14539731.)
- ¹¹ Johnson SJ, Davis MR, Wang ST. Importance of transparency in assessing the feasibility of modeling rare disease. *Med Decis Making*. 2015 Feb;35(2):143-4. doi: 10.1177/0272989X14563081. Epub 2014 Dec 12.
- ¹² Coyle DA, Cheung MC, Evans GA. The need for transparency and efficiency in reimbursement decisions relating to drugs for rare diseases. *Med Decis Making*. 2015 Feb;35(2):145-7. doi: 10.1177/0272989X14563082. Epub 2014 Dec 10.
- ¹³ Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2013 Apr 25;162(1):62-73.
- ¹⁴ Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 Feb 5;350(6):552-9.
- ¹⁵ Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 335: 1233-43.

¹⁶ Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008 Feb 15;111(4):1840-7.

¹⁷ Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007 Dec 1;110(12):4123-8.

¹⁸ Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, et al. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 656-61.

¹⁹ Extension of indication variation assessment report. EMA Londen. Versie 23 april 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500186127.pdf

²⁰ College voor zorgverzekeringen. Farmcotherapeutisch rapport eculizumab (Soliris®) bij de indicatie paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH). Diemen, 2008. Beschikbaar via www.zorginstituutnederland.nl.

²¹ Calibration factor so that SOC median survival equals 12.5 years, per Hillmen et al. 1995 and Socie et al. 1996

²² Table Source: Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Eculizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012

²³ Aanname is dat het gemiddelde sterftecijfer uit het Nederlandse Nier Register is van toepassing op patiënten met eindstadium nierziekte. Dutch End-Stage Renal Disease Registry (Registratie Nierfunctievervanging Nederland) 2011. Available: <https://www.reninel.nl>

²⁴ http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_life_tables/en/ Downloaded June 26, 2014

²⁵ McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D Instrument: The Potential to Estimate QALYs without Generic Data. *Value in Health* (2009) 12;1:167-171.

²⁶ Arnesen T, Trommald M. Roughly right or precisely wrong? Systematic review of quality-of-life weights elicited with the time trade-off method. *J Health Serv Res Policy*. 2004;9:43-50.

²⁷ Philip A. Mcfarlane, Ahmed M Bayoumi, Andreas Pierratos and Donald A Redelmeier. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis, *Kidney International*. (2003) 64:1004-1011.

²⁸ Website vaccinatiepolicliniek LUMC: www.lumc.nl

²⁹ Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, Evers SM. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors for prevention of diabetic nephropathy in The Netherlands – A Markov model. *Plos ONE* 2011. 6;10:1-10.

³⁰ Estimate of €5,018 per year based on cost receipts for PNH administrations and routine care from Radboud UMC, Department of Hematology.

³¹ Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, Pastrana M, Cabero M, Morillo D, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40-áyr. *Eur J Haematol* 2014 May 1;n/a.

³² College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie Geldig vanaf 1 april 2006; 2006



Bijlage 4

Kostenbeslag eculizumab (Soliris®) bij de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie

onderdeel van de vervolfbeoordeling van medisch
specialistische geneesmiddelen

Datum 22 februari 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2012010206
Volgnummer	2015121271
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	drs. J. J. Enzing
Afdeling	Sector Zorg
Fabrikant	Alexion

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1	Uitgangspunten—7
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—7
1.3	Kosten per patiënt per jaar—8
1.4	Overige kostengegevens—8
1.5	Overzicht aannames—8
2	Kostenbeslag—10
3	Conclusie—11
4	Noten—13

Inleiding

In dit rapport worden de kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, door handhaving van de vergoeding van eculizumab (Soliris®), een middel dat in 2008 commercieel beschikbaar kwam. Uitgangspunten bij deze berekening zijn de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, de werkelijke aantallen patiënten van de afgelopen jaren en de geneesmiddelkosten.

Uit gegaan is van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid behoort tot de stand van wetenschap en praktijk.

Geregistreerde indicatie

Eculizumab (Soliris®) is geregistreerd¹ voor het behandelen van kinderen en volwassenen met de aandoening 'Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie' (PNH).

Patiëntenpopulatie

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat eculizumab bij de behandeling van PNH behoort tot de stand van wetenschap en praktijk.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 februari 2016.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Vanuit studies is geen prevalentie cijfer beschikbaar met betrekking tot PNH in Nederland. Wel bestaat er een studie (Hill 2006 ⁱⁱ) die de prevalentie voor de Britse situatie berekende: 15,9 PNH patiënten per miljoen inwoners. Door dat cijfer te combineren met de omvang van de Nederlandse bevolkingⁱⁱⁱ is het totale aantal Nederlandse PNH patiënten berekend per jaar, voor 2017 betreft dit 270 patiënten (tabel 1). Deze patiënten worden niet allen gediagnosticeerd. De aanvrager neemt aan, door te kijken naar het aantal gediagnosticeerde patiënten in het PNH register^{iv}, dat dit in 2015 bij 50% het geval zal zijn en dat dit percentage gedurende de daarop volgende jaren stijgt.

Niet alle gediagnosticeerde patiënten worden behandeld. De aanvrager neemt, op basis van de behandelstatus zoals geregistreerd in het PNH register ^v, aan dat dit in 2015 bij 43% van hen het geval zal zijn en dat dit percentage iets hoger zal zijn in de daarop volgende jaren.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met PNH dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met eculizumab

	2015	2016	2017
Aantal inwoners Nederland (CBS)	16,9 miljoen	16,9 miljoen	17 miljoen
Prevalentie PNH	15,9 p/mln	15,9 p/mln	15,9 p/mln
Aantal Nederlandse PNH patiënten	268	269	270
% gediagnosticeerd **	50%	56%	64%
Aantal gediagnosticeerde patiënten	134	151	173
% behandeld	43%	45%	45%
Aantal ooit behandelde patiënten	58	68	78
<i>Waarvan nieuwe patiënten*</i>	6	10	10
Aantal stoppers*	0	3	6
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor eculizumab in aanmerking komt	58	65	72

* Uitgesplitst vanwege hun afwijkende kostenbeslag.

** Aaname gebaseerd op ervaring in de Nederlandse markt.

De reeks van het jaarlijks aantal patiënten met PNH behandeld met eculizumab in tabel 1 sluit aan op de geregistreerde gebruikers in het PNH register: dat aantal liep van 17 in 2008 tot 51 in 2014. Het aantal patiënten in 2015 zoals weergegeven in tabel 1, komt overeen met het aantal dat volgens Radboud UMC in december 2015 in Nederland met eculizumab werd behandeld.

1.2 Indicatieverbreding

Eculizumab is zowel geïndiceerd voor het behandelen van volwassenen en kinderen met PNH als voor het behandelen van volwassenen en kinderen met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). Het middel heeft volgens de aanvrager mogelijk ook therapeutische voordelen voor andere complementafhankelijke ziekten. Momenteel wordt eculizumab bij enkele patiënten off label gebruikt bij

andere diagnoses, de fabrikant heeft hiervoor een programma waarbinnen 14 patiënten zijn behandeld.

Naast verbreding naar andere diagnoses, bestaat ook de mogelijkheid dat de indicatiecriteria voor eculizumab bij PNH zullen verruimen. Een dergelijke verbreding van de criteria heeft reeds plaatsgevonden. Op t=0 werd vastgesteld dat eculizumab alleen een therapeutische meerwaarde had bij transfusie-afhankelijke PNH-patiënten. Echter, sinds 23 april 2015 is de indicatie voor eculizumab door de European Medicines Agency (EMA) uitgebreid naar ook niet transfusie-afhankelijke PNH patiënten. Aan deze uitbreiding ging in Nederland een periode met toepassing van eculizumab buiten de geregistreerde indicatie vooraf. Uit de baselinekarakteristieken van het PNH-register blijkt namelijk dat tussen de 30,2% en 36,5% van de patiënten in de laatste twaalf maanden voor de start met eculizumab onafhankelijk was van transfusies. Volgens de data van het PNH expertisecentrum waren 23 van de 63 patiënten voor de start met eculizumab transfusie-onafhankelijk. Wanneer deze patiënten, in de periode voor 23 april 2015, elk gemiddeld vier jaar met eculizumab zijn behandeld, komt dit neer op € 33,2 miljoen euro geneesmiddelenkosten.

1.3 Kosten per patiënt per jaar

Dosering

De aanbevolen dosering voor eculizumab is wekelijks één infusie met 2 flacons (300 mg per flacon) gedurende de eerste 4 weken van de behandeling. Gevolgd door één infusie per twee weken met 3 flacons (300 mg per flacon) gedurende de rest van de behandeling. De duur van gebruik is levenslang.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van eculizumab bij PNH.

	Eculizumab 1^e 12 maanden	Eculizumab overige jaren
Aantal flacons (à 300 mg)	80	78
Kosten per flacon (ex. BTW)	€ 4.600	€ 4.600
Kosten per jaar per patiënt	€ 368.000	€ 358.800

1.4 Overige kostengegevens

Los van het kostenbeslag op het farmaciebudget spelen er andere kosten. Zo is het alternatief voor eculizumab best ondersteunende zorg, bestaande uit behandeling van de symptomen waaronder rode bloedcel transfusies. De aanvrager ziet zowel deze transfusies als de zorg die niet meer nodig is door het uitblijven van complicaties (trombose, eindstadium nierziekte) als gesubstitueerde kosten. Dit betreft € 14.314^{vi} per patiënt. Volgens de aanvrager is dat een onderschatting doordat niet alle complicaties die bij patiënten met PNH voorkomen zijn meegenomen. Daarnaast speelt dat patiënten die worden behandeld met eculizumab bij aanvang van de behandeling een eenmalige meningokokkenvaccinatie krijgen (€80^{vii}) en zijn er jaarlijkse zorgkosten (€5.018) los van het geneesmiddel.

Deze overige kostengegevens vallen buiten het farmaciebudget en zijn daarom niet meegenomen bij de berekening van het kostenbeslag.

1.5 Overzicht aannames

Omdat er geen alternatief geneesmiddel geregistreerd is voor PNH, gaan we ervan

uit dat alle patiënten die voor behandeling in aanmerking komen ook daadwerkelijk behandeld worden.

Bij berekening van het kostenbeslag zijn de volgende aannames gebruikt:

- Nieuwe behandelingen met eculizumab starten halverwege het jaar en betreffen daardoor 41 flacons.
- Gestopte eculizumab behandelingen stoppen halverwege het jaar en betreffen daardoor 39 flacons.
- Bij berekening van het aantal flacons is geen rekening gehouden met het kleinere aantal flacons bij kinderen van minder dan 40 kilo en het tijdelijk hoger aantal flacons bij mensen die een chirurgische operatie ondergaan.

2 Kostenbeslag

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer de vergoeding van eculizumab bij de indicatie PNH gehandhaafd blijft.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van eculizumab aan het behandelarsenaal voor PNH.

jaar	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar eculizumab
2015	58	€ 19.720.115
2016	65	€ 22.087.568
2017	72	€ 24.742.578

Ter referentie staat daaronder in tabel 4 het feitelijk kostenbeslag van de voorgaande jaren, zoals gerapporteerd door de fabrikant.

Tabel 4: Feitelijk kostenbeslag van de toevoeging eculizumab aan het behandelarsenaal voor PNH.

jaar	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar eculizumab
2011	36	€ 11.914.000
2012	38	€ 13.399.800
2013	44	€ 14.664.800
2014	51	-

3 Conclusie

Rekening houdend met 72 behandelde patiënten en rekening houdend met de prijs van €4.600 per flacon zal handhaving van de vergoeding van eculizumab (Soliris®) bij PNH gepaard gaan met totale kosten van € 25 miljoen ten laste van het farmaciebudget in 2017. Hierbij bestaat onzekerheid over mogelijke verruiming van de indicatiestelling.

4 Noten

ⁱ Samenvatting van de productkenmerken. EMA Londen. Versie: 23 april 2015.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf

ⁱⁱ Hill A, P.J.Platts, A.Smith, S.J.Richards, M.J.Cullen, Q.A.Hill, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. Blood 2006 Dec;108(11):985.

ⁱⁱⁱ Aantal inwoners op 2014 volgens CBS (Centraal Bureau voor de Statistiek, <http://www.cbs.nl/en-GB/menu/cijfers/default.htm>, Last accessed 9 Sept., 2014) geëxtrapoleerd naar de daaropvolgende jaren door toepassing van het gemiddelde groeipercentage (periode 2009-2013) vanuit World Bank Data (<http://data.worldbank.org/country/netherlands>).

^{iv} Standard PNH Registry Report (Data Download: 02SEP2014).

^v De behandelstatus in het Standard PNH Registry Report (Data Download: 02SEP2014), geeft indicatie dat ongeveer 43% van de gediagnosticeerde patienten ooit met eculizumab wordt behandeld.

^{vi} Gemiddelde van de niet gediscoteerde kosten in de eerste drie jaren bij best ondersteunende zorg in het PNH kosteneffectiviteit model van de aanvrager (€9.296) + declaraties voor PNH patiënten ("PNH administrations and routine care") van Radboud UMC, afdeling Hematologie (€5.018).

^{vii} Schatting op basis van website vaccinatiepolikliniek LUMC: www.lumc.nl