



> 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

0530.2016132430

Datum 22 november 2016
Betreft Pakketadvies: eculizumab (Soliris®) bij behandeling van aHUS-patiënten

Onze referentie
2016132430

Geachte mevrouw Schippers,

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

Eculizumab (Soliris®) is een weesgeneesmiddel voor de ernstige zeldzame aandoening atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS). Het Zorginstituut heeft de beoordeling van deze indicatie onlangs afgerond. Wij adviseren u om eculizumab bij aHUS vooralsnog alleen nog onder strikte voorwaarden te blijven vergoeden vanuit de basisverzekering. De volgende overwegingen zijn hierbij van doorslaggevend belang geweest:

- Eculizumab is de enige behandelmogelijkheid voor deze patiëntengroep;
- Eculizumab is effectief en laat aanzienlijke verbeteringen van onder andere de mortaliteit en kwaliteit van leven zien;
- De beroepsgroep heeft, ondersteund door de patiëntenverenigingen, een richtlijn opgesteld. Deze bevat een aanpak waarbij een groot deel van de patiënten de behandeling met eculizumab kan staken of de behandelintensiteit kan verminderen. Op deze manier proberen zij de kosten van de behandeling te beperken bij een gelijkblijvende effectiviteit.

Wij adviseren u om de volgende twee voorwaarden te stellen aan de vergoeding van eculizumab vanuit de basisverzekering:

- de aHUS-patiënt dient behandeld te worden conform de Nederlandse richtlijn, waarbij afwijking van de richtlijn mogelijk is indien de indicatiecommissie unaniem is over het behandeladvies.
- zowel de behandelend arts als de patiënt dient volledige medewerking te verlenen aan dataverzameling voor het CUREiHUS onderzoek. Zowel het expertisecentrum als de patiëntenverenigingen hebben hiermee ingestemd.

Mocht u dit advies overnemen, dan zullen wij na overleg met de patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en het expertisecentrum een weesgeneesmiddelen-arrangement afsluiten met de beroepsgroep over start- en stopcriteria, indicatiecommissie en dataverzameling en evaluatie (register) overeenkomstig hetgeen is opgenomen in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. In de jaarlijkse monitor weesgeneesmiddelen zullen we

aandacht besteden aan de tussentijdse resultaten van het onderzoek CUREiHUS.

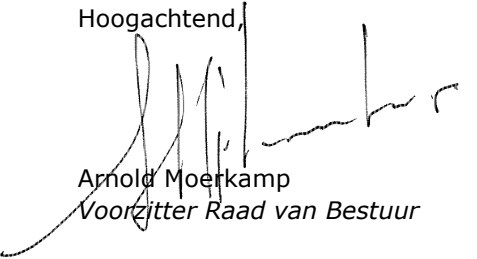
Zorginstituut Nederland
Pakket

De aandoening aHUS is de tweede weesindicatie van eculizumab, waarbij de macrokosten voor de eerste indicatie PNH voor 2017 geschat worden op 25 miljoen euro en voor aHUS op 8 miljoen euro. We weten dat er nog een aantal zeldzame indicaties in onderzoek zijn. Het is onze verwachting dat de fabrikant ook voor de nog komende indicaties dezelfde hoge prijs zal hanteren. In dat geval kan vooraf al gesteld worden dat de kosteneffectiviteit van deze behandelingen in geval van een levenslange behandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY zeer ongunstig is. Omdat handhaving van eculizumab in het verzekerde pakket 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, acht het Zorginstituut prijsonderhandeling op dit moment al aangewezen. Bij deze overweging speelt ook een rol dat de fabrikant, hoewel hiertoe al eerder uitgenodigd door de ACP en het Zorginstituut, geen onderbouwing levert voor zijn hoge prijsstelling.

Datum
22 november 2016

Onze referentie
2016132430

Hoogachtend,



Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

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

Datum 21 november 2016
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2016126292
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 aHUS?—7
- 1.2.2 Incidentie/prevalentie—8
- 1.2.3 Ernst/ziektelast—8
- 1.2.4 Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling—8
- 1.2.5 Eculizumab (Soliris®)—8
- 1.2.6 Geregistreerde indicaties—8
- 1.2.7 Bijzonderheden—8

2 Pakketadvies—11

- 2.1 Inleiding—11
- 2.2 Pakketbeheer weesgeneesmiddelen—11
- 2.3 Conclusies pakketcriteria—11
- 2.4 Pakketadvies—12
- 2.5 Belangrijkste feiten en overwegingen bij de totstandkoming van dit advies—13
- 2.5.1 Noodzakelijkheid (zie ook farmaco-economisch rapport (bijlage 2))—13
- 2.5.2 Effectiviteit (zie ook farmacotherapeutisch rapport (bijlage 1))—14
- 2.5.3 Kosteneffectiviteit (zie farmaco-economisch rapport (bijlage 2))—15
- 2.5.4 Uitvoerbaarheid (zie rapport budget impact analyse (bijlage 3))—15
- 2.5.5 Weging pakketcriteria en overige argumenten—15

3 Advies ACP—17

4 Advies aan de minister—19

Bijlage 1: Farmacotherapeutisch rapport

Bijlage 2: Farmaco-economisch rapport

Bijlage 3: Budget impact analyse

Samenvatting

Pakketadvies

Eculizumab (Soliris®) betreft een weesgeneesmiddel voor de ernstige zeldzame aandoening atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS). Het Zorginstituut heeft de beoordeling van de toepassing van dit weesgeneesmiddel bij de indicatie aHUS onlangs afgerond. Wij adviseren de minister van VWS om eculizumab voor deze indicatie voorsnog alleen nog onder strikte voorwaarden te blijven vergoeden vanuit de basisverzekering. De volgende overwegingen zijn hierbij van doorslaggevend belang geweest:

- Eculizumab is de enige behandelmogelijkheid voor deze patiëntengroep;
- Eculizumab is effectief en laat aanzienlijke verbeteringen van onder andere de mortaliteit en kwaliteit van leven zien;
- De beroepsgroep heeft, ondersteund door de patiëntenverenigingen, een richtlijn opgesteld. Deze bevat een aanpak waarbij een groot deel van de patiënten de behandeling met eculizumab kan staken of de behandelintensiteit kan verminderen. Op deze manier proberen zij de kosten van de behandeling te beperken bij een gelijkblijvende effectiviteit.

De kosteneffectiviteit van levenslange behandeling met eculizumab (overeenkomstig de SmPC) van aHUS-patiënten is gezien de prijs van de behandeling per patiënt per jaar (€478.000) zeer ongunstig. Onduidelijk is echter of de kosteneffectiviteit indien de Nederlandse richtlijn gevolgd wordt in de buurt komt van de referentiewaarde van €80.000 euro per QALY (*Quality adjusted life year*; voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren) die van toepassing is bij deze ernstige aandoening. Wij vinden het initiatief van de behandelaren, ondersteund door de patiënten, veelbelovend en steunwaardig. Wij zijn dan ook van mening dat het expertisecentrum de gelegenheid moet krijgen de (kosten)effectiviteit van eculizumab indien behandeld wordt conform de Nederlandse richtlijn nader te onderbouwen. Deze studie draagt de naam CUREiHUS. Partijen hebben hiervoor reeds een onderzoeksbudget (niet voor de kosten van eculizumab) verworven.

Wij adviseren de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de volgende twee voorwaarden te stellen aan de vergoeding van eculizumab vanuit de basisverzekering:

- de aHUS-patiënt dient behandeld te worden conform de Nederlandse richtlijn, waarbij afwijking van de richtlijn mogelijk is indien de indicatiecommissie unaniem is over het behandeladvies.
- zowel de behandelend arts als de patiënt dient volledige medewerking te verlenen aan dataverzameling voor het CUREiHUS onderzoek. Zowel het expertisecentrum als de patiëntenverenigingen hebben hiermee ingestemd.

Mocht de minister dit advies overnemen, dan zullen wij na overleg met de patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en het expertisecentrum een weesgeneesmiddelen-arrangement afsluiten met de beroepsgroep over start- en stopcriteria, indicatiecommissie en dataverzameling en evaluatie (register) overeenkomstig hetgeen is opgenomen in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Bij het maken van deze afspraken betrekken wij ook de expertise van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). In de jaarlijkse monitor weesgeneesmiddelen zullen we aandacht besteden aan de resultaten van het CUREiHUS.

De aandoening aHUS is reeds de tweede weesindicatie van eculizumab, waarbij de macrokosten voor de indicatie PNH voor 2017 geschat worden op 25 miljoen euro en voor aHUS op 8 miljoen euro. We weten dat er nog een aantal zeldzame indicaties bij zullen komen. Het is onze verwachting dat de fabrikant ook bij de nog komende indicaties dezelfde hoge prijs zal hanteren. In dat geval kan vooraf al gesteld worden dat de kosteneffectiviteit van deze behandelingen in geval van een levenslange behandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY zeer ongunstig is. Omdat handhaving van eculizumab in het te verzekeren pakket 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, acht het Zorginstituut prijsonderhandeling op dit moment al aangewezen. Bij deze overweging speelt ook een rol dat de fabrikant, hoewel hiertoe al eerder uitgenodigd door de ACP en het Zorginstituut, geen onderbouwing levert voor deze hoge prijsstelling.

Inleiding

1.1 Aanleiding

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 vanwege onder meer de aanzienlijke macrokosten, het te verwachten kostenbeslag per patiënt per jaar en de naar verwachting zeer ongunstige kosteneffectiviteitsratio. Dit rapport beschrijft de uitkomsten van die beoordeling voor de indicatie atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS).

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 het wel of niet beschikbaar zijn van een (inter)nationaal register. Tijdens deze bijeenkomst gaf de beroepsgroep aan dat er internationaal discussie bestond over hoe lang een patiënt behandeld zou moeten worden. Daarnaast gaven ze aan te werken aan een richtlijn met daarin start- en stopcriteria en dat er binnenkort een onderzoek gestart zou worden waarbij gekeken ging worden of aanpassing van dosering op geleide van spiegels en effectiviteit mogelijk is. De fabrikant stond op het standpunt (en doet dit nog steeds) dat levenslange behandeling van aHUS-patiënten is aangewezen. De patiënten gaven tijdens deze bijeenkomst aan dat zij de voorkeur gaven aan een levenslange behandeling, omdat stoppen met de behandeling hen onzeker maakt. De onzekerheid en angst dat de aHUS bij zwangerschap of een griepje of infectie in alle hevigheid en me alle gevolgen van dien terug kan komen, nemen de (ouders van) patiënten op de koop toe. Inmiddels zijn de patiëntenverenigingen ervan overtuigd dat stoppen met behandeling veilig en effectief is en hebben alle vertrouwen in het handelen van de beroepsgroep.

1.2 Achtergrond

1.2.1 *Wat is aHUS?*

Atypische HUS wordt veroorzaakt door een abnormale werking van het complementsysteem. Bij patiënten met aHUS is dit systeem ontregeld en overactief, waardoor bloedvaten en bloedcellen worden beschadigd. Dit is vooral het geval in de bloedvaten van de nier (waardoor acuut nierlijden ontstaat), maar kan ook plaatsvinden in kleine bloedvaten van andere organen. De meest voorkomende symptomen van aHUS zijn: vermoeidheid, bloedarmoede, diarree, misselijkheid, kortademigheid en nierfalen. In het farmacotherapeutisch rapport (bijlage 1) (inclusief de bijbehorende referenties) staat de achtergrond van het ziektebeeld uitgebreid beschreven.

1.2.2 *Incidentie/prevalentie*

De inschatting is dat in Nederland de diagnose aHUS 15-20 keer per jaar wordt gesteld (5 kinderen en 10-15 volwassenen). In Nederland lijden ongeveer 100 patiënten aan aHUS. Er worden op dit moment ongeveer 30 aHUS-patiënten behandeld met eculizumab.

1.2.3 *Ernst/ziektebelasting*

Er zijn in de internationale literatuur geen eenduidige data te vinden over de ernst van de aandoening, zoals het risico's op overlijden ten gevolge van aHUS. Ook over de effecten van behandeling met plasmatherapie is de literatuur niet duidelijk. Geconcludeerd kan worden dat het een ernstige aandoening betreft met een hoog risico op overlijden in de acute fase (volgens het expertisecentrum is dit risico tussen de 10-20%) en ontwikkelt volgens de literatuur 50% van de volwassen patiënten eindstadium nierfalen. Spontaan (zeer zelden) of door middel van plasmatherapie kan aHUS in remissie komen. Volgens de literatuur ligt het risico op herhaling van een aHUS rond de 50% (range 10-90%).

Op basis van het farmaco-economische model van de aanvrager bleek het niet mogelijk de ziektebelasting te berekenen. Ondanks het ontbreken van deze berekening acht het Zorginstituut het aannemelijk dat aHUS een hoge ziektebelasting heeft die het gebruik van de hoogste referentiewaarde voor kosteneffectiviteit (€80.000 per QALY) rechtvaardigt.

1.2.4 *Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling*

Tegenwoordig is eculizumab de standaardbehandeling. Andere behandelopties zoals plasmatherapie en nierdialyse 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 indicaties*

Eculizumab is geregistreerd voor onder andere de behandeling van aHUS-patiënten. Daarnaast is eculizumab geregistreerd voor patiënten met de zeldzame aandoening PNH, waarover wij in mei 2016 hebben geadviseerd. Daarnaast heeft eculizumab voor nog enkele andere 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.

1.2.7 *Bijzonderheden*

Eind 2012 is het geneesmiddel eculizumab voor de behandeling van aHUS geregistreerd voor de Nederlandse markt. EMA heeft eculizumab goedgekeurd voor levenslange behandeling van aHUS. Het expertisecentrum is echter van mening dat er geen bewijs is dat levenslange behandeling voor aHUS noodzakelijk is. In het verleden behandelden zij een aanzienlijk aantal aHUS-patiënten slechts tijdelijk met plasmatherapie met goed resultaat en vaak zonder terugkeer van het ziektebeeld. Om die reden heeft de in 2014 opgerichte landelijke aHUS werkgroep een landelijke richtlijn "diagnostiek en behandeling aHUS" opgesteld waarin een restrictief gebruik van eculizumab bij aHUS is opgenomen. Deze richtlijn maakt deel uit van de gezamenlijke bredere richtlijn van de Nederlandse federatie voor Nefrologie en de

Nederlandse Vereniging voor Hematologie getiteld "Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie" (verder: de Nederlandse richtlijn). Deze richtlijn is inmiddels goedgekeurd door de Nederlandse Vereniging van Hematologie en de patiëntenverenigingen en zal naar verwachting in december 2016 door de Nederlandse federatie voor Nefrologen worden vastgesteld. Sinds 1 oktober 2015 behandelen de leden van de landelijke aHUS werkgroep aHUS patiënten in overeenstemming met deze richtlijn. De patiëntenverenigingen hebben aangegeven met vertrouwen de zoektocht van de aHUS werkgroep naar gepast gebruik van eculizumab te volgen. De onzekerheid en angst dat de aHUS bij zwangerschap, een griepje of infectie in alle hevigheid en met alle gevolgen van dien terug kan komen nemen zij als (ouders van) patiënten op de koop toe, om zo een bijdrage te leveren aan het betaalbaar houden van de zorg in Nederland.

Nederland is volgens het expertisecentrum hoogstwaarschijnlijk het enige land dat een richtlijn kent waarin is opgenomen dat indien na drie maanden behandelen aHUS in remissie is er in principe wordt gestopt met eculizumab. Het expertisecentrum heeft aangegeven dat ook Engeland en Frankrijk ervaring aan het opdoen zijn met het staken van de behandeling na een bepaalde periode.

Er is voor de komende vier jaar onderzoeksgeld beschikbaar (dat alleen de onderzoekskosten en niet de kosten van het geneesmiddel omvat) voor het monitoren van uitkomsten in geval van behandeling conform deze richtlijn de komende vier jaar om zo de kosteneffectiviteit hiervan te onderbouwen. Deze studie draagt de naam CUREiHUS.

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 Conclusies pakketcriteria

In paragraaf 2.5 staan per pakketcriterium onze bevindingen uitgebreider beschreven. Hieronder per pakketcriterium de belangrijkste conclusie.

In geval van eculizumab bij aHUS-patiënten is er sprake van medische noodzakelijke (vanwege de ernst van de aandoening) en noodzakelijk te verzekeren zorg (vanwege de prijs van het geneesmiddel). Eculizumab is bij de behandeling van aHUS-patiënten effectief, en voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Het Zorginstituut vindt de door de fabrikant ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit. Gezien de kosten van eculizumab is overduidelijk dat in geval van levenslange behandeling er sprake is van een zeer ongunstige kosteneffectiviteit. De fabrikant was niet bereid om een scenario op te nemen waarbij werd uitgegaan van behandeling conform de Nederlandse richtlijn. Omdat het ingediende model van de fabrikant van onvoldoende methodologische kwaliteit was, was het voor ons niet mogelijk om zelf een realistische inschatting te maken van de kosteneffectiviteit. Op basis van de eerste ervaringen van het expertisecentrum geven zij aan dat de kosten van eculizumab behandeling met 75% gedaald zijn.

De totale geneesmiddelenkosten bedragen naar verwachting in 2017 €8 miljoen euro in geval van behandeling conform de Nederlandse richtlijn en €19 miljoen in geval van levenslange behandeling. Hierbij zijn de besparingen op plasmatherapie en nierdialyse al meegenomen.

2.4

Pakketadvies

Behandeling met eculizumab conform de Nederlandse richtlijn

Het Zorginstituut is van mening dat een nadere onderbouwing van de (kosten)effectiviteit van behandeling met eculizumab conform de Nederlandse richtlijn mogelijk gemaakt zou moeten worden. Wij vinden dat het initiatief van de behandelaren, ondersteund door de patiënten, om de kosten van de behandeling te beperken bij gelijkblijvend effectiviteit gesteund moet worden. De verwachting is dat behandeling conform deze richtlijn zal leiden tot een veel gunstigere kosteneffectiviteit. Onduidelijk is echter of de kosteneffectiviteit in dat geval in de buurt komt van de referentiewaarde van €80.000 euro per QALY die van toepassing is bij deze ernstige zeldzame aandoening.

Het onderzoeksbudget voor dit onderzoek (CUREiHUS) is reeds beschikbaar. Wij adviseren de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om eculizumab beschikbaar te houden, zodat dit onderzoek kan plaatsvinden. Wel zouden we de volgende twee voorwaarden willen koppelen aan vergoeding vanuit de basisverzekering:

- *de patiënt dient behandeld te worden conform de Nederlandse richtlijn, waarbij afwijking van de richtlijn mogelijk is indien de indicatiecommissie unaniem is over het behandeladvies.*
In de huidige richtlijn is opgenomen dat in geval van een recidief een patiënt conform de onderhoudsbehandeling van de fabrikant levenslang elke twee weken eculizumab zal krijgen. Het expertisecentrum heeft aangegeven ook in geval van een recidief te willen proberen de behandeling na drie maanden te staken dan wel de intensiteit van de behandeling te verlagen. Om dit mogelijk te maken hebben we opgenomen dat indien de indicatiecommissie hier in het individuele geval mee instemt vergoeding vanuit de basisverzekering mogelijk is.
- *zowel de behandelend arts als de patiënt dient volledige medewerking te verlenen aan dataverzameling voor het CUREiHUS onderzoek. Zowel het expertisecentrum als de patiëntenverenigingen hebben hiermee ingestemd.*

Mocht de minister dit advies overnemen, dan zullen wij na overleg met de patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en expertisecentrum een weesgeneesmiddelen-arrangement afsluiten met de beroepsgroep over start- en stopcriteria, indicatiecommissie en dataverzameling en evaluatie (register) overeenkomstig hetgeen is opgenomen in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Bij het maken van deze afspraken betrekken wij ook de

expertise van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Deze afspraken zullen we met de beroepsgroep vastleggen in een weesgeneesmiddelen-arrangement. Zo zal de kosteneffectiviteitsanalyse opgesteld dienen te worden overeenkomstig de 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg'¹ en dient er nadere onderbouwing te komen van bijvoorbeeld het aantal patiënten dat een recidief krijgt en de gemiddelde intensiteit van behandelen in geval van een recidief. In de jaarlijkse monitor weesgeneesmiddelen zullen we aandacht besteden aan de resultaten van het CUREiHUS. Afhankelijk van de resultaten van het onderzoek CUREiHUS zullen we op basis van de criteria voor risicogericht pakketbeheer overwegen of een apart pakketadvies is aangewezen of dat door jaarlijkse monitoring de risico's voor de basisverzekering voldoende beheerst worden.

Levenslange behandeling conform behandelingschema SmPC

Alles overwegende adviseert het Zorginstituut de minister van VWS om *levenslange behandeling van eculizumab* overeenkomstig een onderhoudsbehandeling elke twee weken bij aHUS-patiënten niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering. Dit advies kan alleen worden gewijzigd indien inzicht in de kosteneffectiviteit en (in geval van een ongunstige kosteneffectiviteit) transparantie in de prijsopbouw tot een andere conclusie leidt. Alleen dan kan het Zorginstituut oordelen of een eventuele overschrijding van de referentiewaarde acceptabel is of wellicht prijsonderhandeling is aangewezen. 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 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. Tot die tijd adviseert het Zorginstituut om levenslange behandeling conform het behandelingschema van de fabrikant niet langer te vergoeden vanuit de basisverzekering, tenzij na het volgen van de Nederlandse richtlijn is gebleken dat stoppen dan wel een lagere intensiteit van behandeling niet effectief is gebleken.

2.5 Belangrijkste feiten en overwegingen bij de totstandkoming van dit advies

Hieronder beschrijven we per pakketcriterium de belangrijkste feiten. Indien de feiten verschillen tussen levenslange behandeling of behandeling conform de Nederlandse richtlijn is dit aangegeven. Uitgebreide informatie hierover is opgenomen in de rapporten die als bijlagen zijn toegevoegd. Tot slot is de totaalafweging van de criteria gemaakt en zijn overige overwegingen betrokken.

2.5.1 Noodzakelijkheid (zie ook farmaco-economisch rapport (bijlage 2))

De ziekte aHUS is een zeldzame en ernstige aandoening. De ziektelast ligt naar verwachting tussen de 0,71 en 1,00 op een schaal van 0-1. De levenslange behandeling met eculizumab kost ruim €478.000 euro per patiënt per jaar. Indien

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/pakket/werkwijze-pakketbeheer/beoordeling-geneesmiddelen/economische-evaluatie/economische-evaluatie/economische-evaluatie/zinl%3Adocuments/1602-richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg/Richtlijn+voor+het+uitvoeren+van+economische+evaluaties+in+de+gezondheidszorg.pdf>

een patiënt slechts drie maanden behandeld hoeft te worden zijn de kosten eenmalig ongeveer €130.000. Het expertisecentrum schat in dat ook in geval van een recidief (dat opnieuw behandeling noodzakelijk maakt) mogelijk gestopt kan worden met eculizumab of de intensiteit van de onderhoudsbehandeling teruggebracht kan worden. Op het moment dat niet gestopt kan worden met eculizumab liggen de jaarlijkse kosten van de behandeling per patiënt afhankelijk van de intensiteit van de onderhoudsbehandeling tussen de €80.000 (bij een behandelintensiteit van elke twaalf weken) en €478.000 (bij een behandelintensiteit van elke twee weken) per patiënt per jaar. Gezien de hoogte van de ziektebelasting en de kosten van de behandeling is er overduidelijk sprake van noodzakelijk te verzekeren zorg (pakketcriterium noodzakelijkheid).

2.5.2 *Effectiviteit (zie ook farmacotherapeutisch rapport (bijlage 1))*

Eculizumab is bij de behandeling van aHUS-patiënten effectief en voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Er zijn bijna alleen maar onderzoeken gepubliceerd waarbij aHUS-patiënten levenslang behandeld worden. Hieruit blijkt dat bij plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten na ongeveer twee jaar:

- de kans om te komen overlijden nihil is geworden;
- het aantal interventies (plasmatherapie en/of nierdialyse) afneemt van 0.88 behandelingen per dag naar 0;
- de nierfunctie sterk verbeterde, wat bleek uit het feit dat
 - ongeveer 80% van de patiënten met nierdialyse konden stoppen;
 - de gemiddelde nierfunctie uitgedrukt in eGFR (normaal 100) met 37 ml/min/1.73m² verbeterde (uitgangswaarde was gemiddeld 23 ml/min/1.73m²);
 - ongeveer 70% van de patiënten een verbetering van ten minste één stadium lieten zien op de Chronic Kidney Disease schaal (bestaande uit 5 stadia);
- de kwaliteit van leven verbeterde met 0.30 punten ($\Delta 0.06$ is klinisch relevant)

Daarnaast kent eculizumab nauwelijks bijwerkingen. Doordat er geen lange termijn gegevens beschikbaar zijn waarbij eculizumab is vergeleken met best ondersteunende zorg en door de beperkte beschikbaarheid van patiëntengegevens op de lange termijn, kunnen op basis van de resultaten van de observationele studies geen harde conclusies getrokken worden. Echter, we vinden de resultaten op deze klinisch relevante uitkomstmaten overtuigend en de effecten groot genoeg om een positief oordeel te kunnen geven over de effectiviteit. De effecten bij plasmatherapie-sensitieve patiënten zijn kleiner doordat deze groep aHUS-patiënten positief reageert op plasmatherapie en hierdoor het ziektebeeld grotendeels onder controle was.

Ondanks de beperkingen in studieopzet is het Zorginstituut van mening dat er voldoende argumenten zijn om tot de conclusie te komen dat eculizumab voor beide groepen aHUS-patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. Eculizumab is daarmee voor deze patiëntengroep in beginsel een te verzekeren prestatie.

De eerste ervaringen met behandeling conform de Nederlandse richtlijn worden binnenkort gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift *Nephrology Dialysis Transplantation*. Het expertisecentrum heeft aangegeven van mening te zijn dat behandeling conform de Nederlandse richtlijn effectief en veilig is, waarbij sprake was van een mediane follow up van 28 maanden.

2.5.3

Kosteneffectiviteit (zie farmaco-economisch rapport (bijlage 2))

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 € 3600.000 per QALY) in geval van een levenslange behandeling met eculizumab. Het Zorginstituut komt tot de volgende conclusies:

- Ondanks het feit dat het farmaco-economisch model van onvoldoende methodologische kwaliteit is, is het Zorginstituut er zeker van dat de kosteneffectiviteit van levenslange behandeling met eculizumab (conform SmPC) zeer ongunstig is ten opzichte van de referentiewaarde van € 80.000 per QALY. De kans dat levenslange behandeling met eculizumab (intensiteit elke twee weken) 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 van levenslange behandeling conform behandeladvies in SmPC ongunstiger uitvalt.
- Vergoeding van levenslange behandeling met eculizumab vanuit het basispakket leidt tot impliciete verdringing van kosteneffectievere zorg. Op populatieniveau leidt dit tot gezondheidsverlies.
- De fabrikant was niet bereid om een scenario op te nemen waarbij werd uitgegaan van behandeling conform de Nederlandse richtlijn. Omdat het ingediende model van de fabrikant van onvoldoende methodologische kwaliteit was, was het voor ons niet mogelijk om zelf een realistische inschatting te maken van de kosteneffectiviteit. Op basis van de eerste ervaringen van het expertisecentrum geven zij aan dat de kosten van eculizumab behandeling bij patiënten met aHUS met 75% gedaald zijn.

2.5.4

Uitvoerbaarheid (zie rapport budget impact analyse (bijlage 3))

De totale geneesmiddelenkosten voor de indicatie aHUS bedragen naar verwachting in 2017 €8 miljoen euro in geval van behandeling conform de Nederlandse richtlijn oplopend tot €12 miljoen in 2019. In geval van levenslange behandeling met eculizumab bedragen de kosten van eculizumab €19 miljoen en €34 miljoen in respectievelijk 2017 en 2019. Hierbij zijn de besparingen op plasmatherapie en nierdialyse al meegenomen.

2.5.5

Weging pakketcriteria en overige argumenten

Zoals in paragraaf 2.2 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.

Behandeling conform de Nederlandse richtlijn

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 overwogen of we het gerechtvaardigd vinden dat nadere onderbouwing van de (kosten)effectiviteit van behandeling conform de Nederlandse richtlijn gefinancierd zou mogen worden vanuit publieke gelden. Primair is het de verantwoordelijkheid van de fabrikant om de (kosten)effectiviteit van zijn middel aan te tonen. Echter, omdat het in dit geval gaat om een beperkte toepassing van het product lijkt het niet in het belang van de fabrikant om de (kosten)effectiviteit te onderbouwen van het stoppen van de behandeling dan wel toepassing van een lagere intensiteit. Wij zijn van mening dat een fabrikant hierin zijn maatschappelijke verantwoording dient te nemen en een (financiële) bijdrage dient te leveren aan dit onderzoek, waarbij

echter wel de onafhankelijkheid van het onderzoek geborgd blijft. Gezien de hierboven genoemde argumenten en het feit dat de verwachting is dat de kosteneffectiviteit aanzienlijk gunstiger zal zijn dan in geval van levenslange behandeling, adviseren wij de minister de uitvoering van het onderzoek CUREiHUS mogelijk te maken door eculizumab voor de patiënten die deelnemen aan het onderzoek ter beschikking te stellen, ook indien de fabrikant zijn maatschappelijke verantwoordelijkheid niet neemt. We hebben overwogen of eculizumab vanuit de basisverzekering of andere publieke middelen gefinancierd zou moeten worden. We zijn tot de conclusie gekomen dat vergoeding vanuit de basisverzekering de voorkeur heeft, maar dat duidelijk moet zijn dat eculizumab alleen vergoed wordt indien conform de Nederlandse richtlijn behandeld wordt en zowel de artsen als de patiënten verplicht gesteld worden volledige medewerking te verlenen aan het onderzoek CUREiHUS. Zowel het expertisecentrum als de patiëntenverenigingen hebben hiermee ingestemd. Een argument om het buiten de basisverzekering te houden is dat mocht op termijn blijken dat eculizumab toch moet uitstromen, dit tot veel weerstand kan leiden. Echter, ook als het vanuit een subsidieregeling vergoed wordt, zullen de patiënten hierbij hetzelfde gevoel ervaren. Het voordeel van het blijven vergoeden vanuit de basisverzekering is dat na afronding van het CUREiHUS geen aanpassing van wet- en regelgeving dan wel formele beoordeling noodzakelijk is als daartoe geen aanleiding blijkt.

Mocht de minister dit advies overnemen, dan zullen wij na overleg met de patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en expertisecentrum een weesgeneesmiddelen-arrangement afsluiten met de beroepsgroep over start- en stopcriteria, indicatiecommissie en dataverzameling en evaluatie (register) overeenkomstig hetgeen is opgenomen in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Uit de reacties van partijen is gebleken dat veel van deze aspecten reeds zijn georganiseerd en ook het onderzoeksbudget is reeds beschikbaar. In overleg met de Wetenschappelijke Adviesraad en het expertisecentrum zullen we vastleggen welke data verzameld moeten gaan worden en aan welke eisen het model voor de bepaling van de kosteneffectiviteit zal moeten voldoen, zodat er over vier jaar een realistische inschatting van de kosteneffectiviteit ligt indien gehandeld wordt conform de Nederlandse richtlijn.

Levenslange behandeling

Overeenkomstig het pakketadvies over eculizumab bij de indicatie PNH, zijn we 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. We blijven 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. Alles overwegende adviseert het Zorginstituut de minister van VWS om levenslange behandeling met eculizumab bij aHUS-patiënten (tenzij na het volgen van de Nederlandse richtlijn is gebleken dat stoppen dan wel een lagere intensiteit niet effectief is gebleken) 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.

Ook het advies van de ACP is in overeenstemming met deze conclusies. Het volledige ACP advies treft u aan in het volgende hoofdstuk.

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 14 oktober 2016 gesproken over de vraag of het geneesmiddel eculizumab bij de indicatie aHUS moet worden blijven vergoed uit de basisverzekering.

De commissie is overtuigd van de therapeutische meerwaarde van dit geneesmiddel voor patiënten en wil daar niets op af dingen. Echter, gezien de onvoldoende methodologische kwaliteit van het kosteneffectiviteitsmodel van de fabrikant en de (door de zeer hoge kosten per patiënt per jaar) overduidelijk zeer ongunstige kosteneffectiviteit bij een levenslange behandeling, vindt zij een negatief advies over de vergoeding van levenslange behandeling van aHUS met eculizumab uit de basisverzekering gerechtvaardigd.

Behandelaren en patiëntenorganisaties hebben onafhankelijk van de producent een onderzoek gestart naar de kosteneffectiviteit van een kortere behandelduur. De verwachting over de uitkomsten van dit onderzoek is dat een kortere behandelduur een veel gunstigere kosteneffectiviteit oplevert. De commissie ziet het belang dat patiënten hebben bij de uitkomsten van het onderzoek, en waardeert het unieke, gezamenlijke initiatief van behandelaren en patiëntenorganisaties om, onafhankelijk van de producent, te streven naar een betere kosteneffectiviteit. De commissie wil dan ook dat het mogelijk blijft om binnen het onderzoeksprotocol eculizumab bij de indicatie aHUS te vergoeden uit publieke middelen. De commissie ziet uit naar de uitkomsten van het onderzoek voor verdere evaluatie. De commissie vindt dat het hier vertoonde, ongewenst gedrag van fabrikanten (het vragen van bijzonder hoge prijzen zonder goede onderbouwing, ook niet na een eerder verzoek hiertoe; het niet beantwoorden van vragen van het Zorginstituut, het aanleveren van een kosteneffectiviteitsmodel van onvoldoende kwaliteit en het weigeren mee te werken aan een veelbelovend, beter betaalbaar behandelingsregime zoals in Nederland door het, door de minister erkende, expertisecentrum wordt onderzocht) niet mag worden beloond. Daarom adviseert zij de Raad van Bestuur de Minister de volgende vijf punten mee te geven:

- Laat de fabrikant het onderzoek mee financieren.
- Zorg voor betrokkenheid van de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) bij de inrichting en uitvoering van het onderzoek.
- Stel alle bestaande en nieuwe patiënten die daarvoor in aanmerking komen in de gelegenheid mee te doen aan het onderzoek en maak de vergoeding van de behandeling daarvan afhankelijk;
- Wanneer eculizumab opnieuw ter vergoeding wordt voorgelegd bij een andere indicatie (eerder is eculizumab ook al ter vergoeding voorgelegd bij de indicatie PNH), is het wenselijk en logisch dat de prijs van het middel voor alle indicaties die reeds zijn toegelaten wordt verlaagd naar rato van de toename van de

totale patiëntenpopulatie. Wanneer de fabrikant betoogt dat de hoge prijs voor de eerder toegelaten indicaties nodig is om de investeringen terug te verdienen, dan volgt vanzelf uit de eventuele toevoeging van nieuwe indicaties dat er overwinst geboekt wordt. Een prijsverlaging is dan een rechtvaardige maatregel. Overigens geldt dit ook voor andere (dure) weesgeneesmiddelen waarbij in de loop der tijd voor nieuwe indicaties vergoeding wordt gevraagd.

- In aanvulling op bovenstaande is ook de onderhandeling met het bureau financiële arrangementen geneesmiddelen van VWS een optie.

Tot slot verzoekt de Commissie aan de Raad van Bestuur om de Minister wederom op te roepen bij te dragen aan transparantie van de prijs, ook in andere Europese landen. Tevens is het noodzakelijk om (kosteneffectiviteit) studies zoals nu in Nederland gestart, op Europees niveau uit te voeren. Goede Europese samenwerking is noodzakelijk om dit soort geneesmiddelen, vooral weesgeneesmiddelen, beschikbaar en betaalbaar te houden.

4 Advies aan de minister

Het Zorginstituut heeft de beoordeling van de toepassing van het weesgeneesmiddel eculizumab (Soliris®) bij patiënten met indicatie atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS) onlangs afgerond. Wij adviseren de minister van VWS om eculizumab voor deze indicatie vooralsnog alleen nog onder strikte voorwaarden te blijven vergoeden vanuit de basisverzekering. De volgende overwegingen zijn hierbij van doorslaggevend belang geweest:

- Eculizumab is de enige behandelmogelijkheid voor deze patiëntengroep;
- Eculizumab is effectief en laat aanzienlijke verbeteringen van onder andere de mortaliteit en kwaliteit van leven zien;
- De beroepsgroep heeft, ondersteund door de patiëntenverenigingen, een richtlijn opgesteld. Deze bevat een aanpak waarbij een groot deel van de patiënten de behandeling met eculizumab kan staken of de behandelintensiteit kan verminderen. Op deze manier proberen zij de kosten van de behandeling te beperken bij een gelijkblijvende effectiviteit.

De kosteneffectiviteit van levenslange behandeling met eculizumab (overeenkomstig de SmPC) van aHUS-patiënten is gezien de prijs van de behandeling per patiënt per jaar (€478.000) zeer ongunstig. Onduidelijk is echter of de kosteneffectiviteit indien de Nederlandse richtlijn gevolgd wordt in de buurt komt van de referentiewaarde van €80.000 euro per QALY (Quality adjusted life year; voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren) die van toepassing is bij deze ernstige aandoening. Wij vinden het initiatief van de behandelaren, ondersteund door de patiënten, veelbelovend en steunwaardig. Wij zijn dan ook van mening dat het expertisecentrum de gelegenheid moet krijgen de (kosten)effectiviteit van eculizumab indien behandeld wordt conform de Nederlandse richtlijn nader te onderbouwen. Deze studie draagt de naam CUREiHUS. Partijen hebben hiervoor reeds een onderzoeksbudget (niet voor de kosten van eculizumab) verworven.

Wij adviseren de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de volgende twee voorwaarden te stellen aan de vergoeding van eculizumab vanuit de basisverzekering:

- de aHUS-patiënt dient behandeld te worden conform de Nederlandse richtlijn, waarbij afwijking van deze richtlijn mogelijk is indien de indicatiecommissie unaniem is over het behandeladvies.
- zowel de behandelend arts als de patiënt dient volledige medewerking te verlenen aan dataverzameling voor het CUREiHUS onderzoek. Zowel het expertisecentrum als de patiëntenverenigingen hebben hiermee ingestemd.

Mocht de minister dit advies overnemen, dan zullen wij na overleg met de patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en het expertisecentrum een weesgeneesmiddelen-arrangement afsluiten met de beroepsgroep over start- en stopcriteria, indicatiecommissie en dataverzameling en evaluatie (register) overeenkomstig hetgeen is opgenomen in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Bij het maken van deze afspraken betrekken wij ook de expertise van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). In de jaarlijkse monitor weesgeneesmiddelen zullen we aandacht besteden aan de resultaten van het CUREiHUS.

De aandoening aHUS is reeds de tweede weesindicatie van eculizumab, waarbij de macrokosten voor de indicatie PNH voor 2017 geschat worden op 25 miljoen euro en voor aHUS op 8 miljoen euro. We weten dat er nog een aantal zeldzame indicaties bij zullen komen. Het is onze verwachting dat de fabrikant ook bij de nog komende indicaties dezelfde hoge prijs zal hanteren. In dat geval kan vooraf al gesteld worden dat de kosteneffectiviteit van deze behandelingen in geval van een levenslange behandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY zeer ongunstig is. Omdat handhaving van eculizumab bij de huidige prijsstelling bij een in beginsel begrensd budget onvermijdelijk leidt tot verdringing van andere goede zorg, en dus tot verlies aan gezondheid bij patiënten die niet direct in beeld zijn, acht het Zorginstituut prijsonderhandeling op dit moment al aangewezen. Bij deze overweging speelt ook een rol dat de fabrikant, hoewel hiertoe al eerder uitgenodigd door de ACP en het Zorginstituut, geen onderbouwing levert voor deze hoge prijsstelling.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur



Arnold Moerkamp



Zorginstituut Nederland

Bijlage 1

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

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 26 september 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014135011
Volgnummer	2014147202
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 Inleiding 7
- 1.2 Achtergrond 7
- 1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek 11

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15

- 2.1 Zoekstrategie 15
- 2.2 Databases & websites 15
- 2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

- 3.1 Resultaten literatuursearch 17
- 3.2 Beschrijving studieopzet 17
- 3.3 Gunstige effecten 18
- 3.4 Ongunstige effecten 27
- 3.5 Eindconclusie therapeutische waarde 27

4 Stand van de wetenschap en praktijk 29

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Bijlage 4: Patiëntenstroom

Bijlage 5a: GRADE tabel plasmatherapie resistente aHUS patiënten

Bijlage 5b: GRADE tabel plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten

Bijlage 6: Gunstige effecten van eculizumab

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van eculizumab bij de behandeling van atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). Eculizumab is beoordeeld 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 plasmatherapie resistente aHUS patiënten eculizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling (onder andere plasmatherapie). In geval van plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten lijkt er eveneens sprake te zijn van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling, maar zijn de gevonden effecten beduidend kleiner dan bij de plasmatherapie resistente aHUS patiënten.

Vanwege de beperkingen in de studieopzet (de gevonden studies zijn niet vergelijkend van opzet en met een zeer beperkt aantal patiënten) is bij beide groepen patiënten veel onzekerheid over de gevonden effectgrootte. Echter doordat alle uitkomstmaten positieve effecten laten zien hebben we voldoende vertrouwen dat eculizumab leidt tot een positief effect in vergelijking met de standaardbehandeling. We weten echter niet hoe groot dit effect precies is.

Ondanks de beperkingen in studieopzet is het Zorginstituut van mening dat er voldoende argumenten zijn om tot de conclusie te komen dat eculizumab voor beide groepen aHUS patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. Eculizumab is daarmee voor deze patiëntengroep een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 september 2016.

1 Inleiding

1.1 Inleiding

Het Zorginstituut (destijds CVZ) heeft in 2012 besloten de beoordeling van specialistische geneesmiddelen te organiseren volgens de principes van het risicogericht pakketbeheer. Dit houdt in dat het Zorginstituut niet alle nieuwe middelen beoordeelt maar enkele selecteert op basis van prioriteringscriteria en beschikbare informatie. Eculizumab (Soliris®) bij de indicatie aHUS is in 2014 na overleg met belanghebbende partijen langs deze weg geagendeerd vanwege onder meer het te verwachten kostenbeslag per patiënt per jaar en de naar verwachting zeer ongunstige kosteneffectiviteitsratio.

In dit rapport beoordelen we de stand van de wetenschap en praktijk (effectiviteit) van het weesgeneesmiddel eculizumab (Soliris®) bij de indicatie atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Eculizumab is sinds 22 september 2011 door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd voor de indicatie aHUS.

Zoals opgenomen in het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' beoordelen we de effectiviteit van interventies met behulp van de GRADE-methodiek. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. In 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' hebben we ook opgenomen dat we ons bij beoordelingen van weesgeneesmiddelen in principes alleen richten op de gunstige en ongunstige effecten. De paragrafen ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak nemen wij daarom alleen mee indien deze relevant zijn voor onze eindconclusie. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. Daarnaast verwijzen we bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen waar mogelijk naar de bevindingen en/of conclusies van de EMA zoals geformuleerd in de EPAR. De EMA heeft eculizumab bij de indicatie aHUS al in 2011 goedgekeurd. Het Zorginstituut richt zich in deze beoordeling daarom op de lange termijn effecten op de harde klinische relevante uitkomstmaten.

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 beschikbaarheid van een register.

1.2 Achtergrond

1.2.1 *Pathofysiologie aandoening*

Atypische HUS wordt veroorzaakt door een abnormale werking van het complementsysteem. Het complementsysteem is essentieel in de verdediging tegen infecties.¹ Het complementsysteem bevat meer dan 30 verschillende eiwitten, die belangrijk zijn voor het herkennen en opruimen van onder meer bacteriën en virussen. Bij patiënten met aHUS is dit systeem ontregeld en overactief, waardoor schade aan endotheelcellen ontstaat. De eigen bloedvaten en bloedcellen worden daardoor beschadigd. Dit is vooral het geval in de bloedvaten van de nier (waardoor

acuut nierlijden ontstaat), maar kan ook gebeuren in kleine bloedvaten van andere organen. Bloedplaatjes en andere bloedcellen snellen toe in een poging de schade te herstellen door een trombus te vormen. De vorming van trombi waardoor de bloeddorstrooming in de kleine bloedvaten wordt verhinderd, wordt trombotische microangiopathie genoemd (TMA)¹. In de beschadigde bloedvaten worden bovendien de rode bloedcellen kapot gemaakt waardoor hun aantal daalt (anemie of bloedarmoede).² Wanneer de ziekte niet onder controle raakt, kan dit leiden tot onherstelbaar nierfalen. De ziekte kan uitgelokt worden door verschillende factoren, zoals een bovenste luchtweginfectie, maag-darmontsteking, zwangerschap, hoge bloeddruk maar ook door bepaalde medicatie.³ In meer dan de helft van de patiënten met aHUS worden er afwijkingen in het complementsysteem teruggevonden.³ Het hebben van een dergelijke genetische verandering maakt dat men 'vatbaarder' is voor het krijgen van aHUS.⁵ Bepaalde varianten in de genen CFH en MCP regelen de aanwezigheid en ernst van de ziekte.⁴ AHUS onderscheidt zich van de typische vorm van HUS, die wordt veroorzaakt door de shiga toxine producerende E-coli bacterie. Hoewel aHUS hoofdzakelijk een genetische ziekte is, heeft 30-50% van de patiënten geen vast te stellen genetische mutatie. Genetisch onderzoek is daarom een onbetrouwbare optie om de diagnose van de ziekte te stellen.

1.2.2 *Symptomen*

De meest voorkomende symptomen van aHUS zijn: vermoeidheid, bloedarmoede, diarree, misselijkheid, kortademigheid en nierfalen.³

1.2.3 *Diagnose*

Het stellen van de diagnose aHUS is niet eenvoudig. Klinische kenmerken van aHUS zijn TMA en orgaanfunctie. Symptomen worden gekenmerkt door de aanwezigheid van zowel non-immune microangiopathische hemolytische anemie, trombocytopenie als acute nierinsufficiëntie. De hoge niveaus van lactaatdehydrogenase (LDH), niet op te sporen haptoglobine niveaus, en schistocytes bevestigt de aanwezigheid van intravasculaire hemolyse. Arteriële hypertensie is een gemeenschappelijke bevinding, als gevolg van volume overbelasting of vasculaire schade. Omdat meer ziektebeelden TMA en orgaanfunctie vertonen, is het van belang deze andere ziektebeelden (trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en Shiga-toxineproducerende Escherichia coli hemolytisch-uremisch syndroom (STEC-HUS)) uit te sluiten. Een test op ADAMTS13-activiteit kan TTP of aHUS bevestigen en een Shiga-toxinetest kan STEC-HUS opsporen. ADAMTS13-activiteit hoger dan 5% en de afwezigheid van Shiga-toxines in ontlastingsmonsters vergroten de kans op een positieve aHUS-diagnose. In afwachting van de ADAMTS13-uitslag kunnen de serumcreatininespiegel (SCr) en het trombocytenaantal worden gebruikt om de ADAMTS13-activiteit bij patiënten met TMA te voorspellen. Een serumcreatininespiegel >150-200 µmol/l (>1,7-2,3 mg/dl) bij volwassenen of een trombocytenaantal >30.000/mm sluit de diagnose van ernstige ADAMTS13-deficiëntie en daarom TTP vrijwel uit.

1.2.4 *Incidentie / Prevalentie*

De ziekte aHUS komt slechts in 5-10% van alle HUS patiënten voor en wordt zowel bij kinderen als volwassenen gezien. De inschatting is dat in Nederland de diagnose aHUS 15-20 keer per jaar wordt gesteld (5 kinderen en 10-15 volwassenen).⁵ In Nederland lijden ongeveer 100 patiënten aan aHUS.

¹ Bij TMA is sprake van een karakteristiek beschadigingspatroon van het bloedvatenendotheel, gekenmerkt door de lokale vorming van thrombi in kleine vaten en intravasculaire hemolyse, vaak klinisch gepaard gaand met hemolytische anemie en trombocytopenie.

1.2.5 *Ernst*

Er zijn in de internationale literatuur geen eenduidige data te vinden over de ernst van de aandoening, zoals het risico's op overlijden ten gevolge van aHUS en de effecten van behandeling met plasmatherapie. Dit komt omdat aHUS een zeer zeldzame aandoening betreft die zeker in het verleden niet vaak tijdig herkend en gediagnosticeerd werd, patiënten in veel verschillende klinieken zijn opgenomen en zeer uiteenlopend behandeld zijn. Onderstaande data geven een beeld van de ernst van de aandoening

In de acute fase van aHUS overlijdt ongeveer 25% van de patiënten.^{6,13} Ongeveer 50% van de aHUS-patiënten ontwikkelen eindstadium nierfalen.^{6,7} De kans op een relapse was in het onderzoek van Fremeaux et al. (2013) 40%. Campistol et al. (2013) geven in hun publicatie aan dat het risico te overlijden of eindstadium nierfalen te bereiken in het eerste jaar van aHUS afhankelijk van de mutatie tussen de 30 en 70% ligt. Alleen bij mutaties in het MCP-gen lijkt dit lager te liggen, namelijk 0-6%. Volgens deze publicatie ligt het risico op herhaling van een aHUS rond de 50% (range 10-90%). De prognose is het slechts voor patiënten met de CFH mutatie, waarbij 20-30% binnen het eerste jaar overlijdt en 40% van de overlevende eindstadium nierfalen bereikt in het eerste jaar.⁸ AHUS-patiënten met de MCP mutatie en diagnose op de leeftijd tussen de 12-18 jaar hebben de beste prognose. Deze patiënten hebben een terugkerende vorm van aHUS maar een risico van tussen de 15-30% op eindstadium nierfalen na vijf jaar.⁸ Bij patiënten met een CD46 (MCP) mutatie lijdt op de lange termijn 30% van de patiënten aan eindstadium nierfalen.²¹ Van de CFI gemuteerde patiënten bereikt de helft van de patiënten in het eerste jaar eindstadium nierfalen, maar de andere helft herstellen en hebben een gunstige afloop.⁸ In de periode drie tot vijf jaar na de start van aHUS is het risico op overlijden of het ontwikkelen van terminale chronisch nierfalen in de meeste gevallen tussen de 60-75% (range 6-75%). Van te voren is (nog) niet te voorspellen of er sprake is van een eenmalig, enkele keer terugkomend of sterk recidiverende vorm van aHUS. Campistol et al. (2013) geven aan dat er sprake is van klinische heterogeniteit tussen niet-verwante patiënten met dezelfde mutatie. Dit suggereert dat er additionele genetische en omgevingsfactoren moeten bestaan die de ontwikkeling en progressie van de ziekte moduleren.

1.2.6 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Indien de diagnose aHUS sterk wordt vermoed, wordt zo snel mogelijk begonnen met dagelijkse plasmaferese (eigen bloedplasma wordt gewisseld met plasma van donoren, PE) en/of complementremmers. Er zijn twee vormen van plasmatherapie, namelijk plasma-infusie (PI) en plasma-uitwisseling (PE). Daarnaast wordt het acute nierfalen behandeld met nierfunctievervangende therapie (nierdialyse), de hoge bloeddruk met bloeddruk verlagende medicijnen en worden er bloedtransfusies toegediend bij ernstige bloedarmoede. Deze behandelingen zijn empirisch en primair gericht op het stabiliseren van de patiënt en verlichten van onomkeerbare nierschade door het gebruik van plasmatherapie. De rationale voor het gebruik van plasmatherapie in aHUS patiënten is het verwijderen van plasma, welke gemuteerde complement regulerende eiwitten of auto-antilichamen tegen complement regulerende eiwitten bevat, en dit te vervangen door 'fresh frozen plasma' (FFP) van gezonde donoren in een poging tijdelijk de controle van het complementactiviteit te herstellen. Echter, er is slechts beperkte data beschikbaar welke de langetermijneffecten van plasmatherapie steunen en er zijn geen vergelijkende onderzoeken uitgevoerd die de veiligheid en effectiviteit bij aHUS-patiënten bevestigen. Daarnaast is plasmatherapie een intensieve behandeling welke leidt tot een slechte kwaliteit van leven bij patiënten die deze therapie ondergaan. Plasmatherapie is daarnaast geassocieerd met een risico op infecties, allergische reacties, trombose en verlies van vasculaire toegang en biedt een onvolledige

omkering van TMA. AHUS-patiënten ondergaan daarnaast niertransplantaties, echter ondanks de standaardbehandeling, veroorzaakt terugkeer van aHUS opnieuw nierschade in ongeveer 60-90% van de patiënten.⁹ Uit registerdata blijkt dat tussen de 25% en 97% van de aHUS-patiënten, afhankelijk van de genetische afwijking, door plasmatherapie gehele of gedeelte remissie bereikt.⁴

In Nederland werd plasmatherapie bij vrijwel alle patiënten toegepast. Als de plasmatherapie aansloeg en het klinisch beeld van aHUS herstelde, werd de plasmatherapie geleidelijk geheel afgebouwd. Bij aHUS-patiënten die niet herstelden na een periode van vaak 12 weken behandeling met intensieve plasmatherapie, werd de plasmatherapie gestopt. Deze patiënten bleven nierinsufficiënt en dus dialyseafhankelijk. Patiënten die herstelden met plasmatherapie maar waarbij bij het afbouwen de aHUS recidiveerde, bleven chronisch afhankelijk van plasmatherapie. Op deze manier bleef een redelijk tot goede nierfunctie gewaarborgd. Dit betrof in Nederland een minderheid van de aHUS-patiënten (17% van de kinderen en bij volwassenen ligt dit percentage lager).

Effectiviteit plasmatherapie

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij aHUS-patiënten met een CFH mutatie gehele of gedeeltelijke remissie werd gevonden bij 67% van de met plasmatherapie behandelde patiënten. Echter, 30% van de patiënten overleed, 22% bereikte eindstadium nierfalen, 30% lijdt aan chronisch nierfalen en slechts bij 17,5% van de patiënten was sprake van een complete remissie. Interpretatie van deze data wordt bemoeilijkt omdat alle patiënten met aHUS zijn geïncludeerd ongeacht de mate van plasmatherapie en het moment van start van de behandeling. Uit lange termijn gegevens blijkt dat 78% is overleden of eindstadium nierfalen heeft bereikt.⁸ Eveneens uit retrospectief onderzoek is gebleken dat plasmatherapie bij de MCP mutatie waarschijnlijk geen toegevoegde waarde heeft omdat zowel bij behandelde als onbehandelde patiënten remissie optreedt.⁸ Ongeveer 60% van de patiënten met aHUS reageren in het begin op plasmaferese. Historische gegevens suggereren dat 50% van de patiënten uiteindelijk lijden aan chronisch nierfalen.^{10,11,12} De review van Verhave et al. (2014) geeft aan dat verschillende reviews de effecten van plasmatherapie bij patiënten met aHUS hebben beschreven, gebaseerd op studies waarbij het merendeel van de patiënten met een vorm van plasmatherapie werd behandeld. Bij 46% van de patiënten werd, ondanks de behandeling met een vorm van plasmatherapie, in het eerste jaar na diagnose ESRD bereikt en 5-19% van de aHUS-episodes leidde tot de dood.¹³

1.2.7 *Eculizumab (Soliris®)*

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG_{2/4k}-anti-lichaam dat door middel van recombinante DNA-technologie in een NS0-cel lijn wordt geproduceerd. Het betreft een concentraat voor oplossing voor infusie. Behandeling met Soliris wordt volgens de Samenvatting van productkenmerken (SMPC) aanbevolen voor de rest van het leven van de patiënt, tenzij stopzetting van eculizumab klinisch is aangewezen.¹⁴ In de conceptrichtlijn van Nederlandse werkgroep aHUS komt de werkgroep tot de conclusie dat er geen bewijs is voor de noodzaak van levenslange behandeling. Indien er na drie maanden sprake is van normalisatie van TMA kan er in overleg met de werkgroep aHUS gestopt worden met de behandeling met eculizumab. Zorgvuldig monitoren van deze patiënten is dan wel aangewezen.

1.2.7.1 Geregistreerde indicatie

Eculizumab (Soliris®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van patiënten met: atypische hemolytisch-uremisch syndroom.¹⁴

- 1.2.7.2 **Dosering**
Het doseringsschema voor aHUS voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:
- Initiële fase: 900 mg Soliris toegediend via een wekelijkse, 25-45 minuten durende intraveneuze infusie gedurende de eerste vier weken.
 - Onderhoudsfase: 1.200 mg Soliris toegediend via een wekelijkse, 25-45 minuten durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 1.200 mg Soliris toegediend via een 25-45 minuten durende intraveneuze infusie elke 14 ± 2 dagen.
- 1.2.7.3 **Werkingsmechanisme**
Eculizumab is een remmer van het terminale complement, dat met hoge affiniteit specifiek bindt aan het complementeiwit C5, waardoor de splitsing ervan tot C5a en C5b wordt geremd en de vorming van het terminale complementcomplex C5b-9 wordt voorkomen. Bij aHUS-patiënten worden door de behandeling met Soliris® de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde trombotische micro-angiopathie, geblokkeerd.¹⁴
- 1.2.7.4 **Bijzonderheden**
Naast de behandeling van aHUS is Soliris ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Daarnaast heeft eculizumab voor de volgende vijf indicaties het label weesgeneesmiddel gekregen¹⁵:
- 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 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.3.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van eculizumab (Soliris®) bij aHUS vergeleken met de standaardbehandeling (zoals omschreven in paragraaf 1.1.5)?

1.3.2 Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie betreft aHUS-patiënten. Op basis van het feit dat de standaardbehandeling (onder andere plasmatherapie) niet bij alle patiënten tot het gewenste effect leidt, is het mogelijk wenselijk een onderscheid te maken tussen:

- aHUS-patiënten die behandeld worden met plasmatherapie en in remissie komen maar plasmatherapie afhankelijk blijven (plasmatherapie-sensitieve aHUS-patiënten);
- aHUS-patiënten die ondanks plasmatherapie niet in remissie komen en nierinsufficiënt blijven (plasmatherapie resistente aHUS-patiënten).
- aHUS-patiënten behandeld met plasmatherapie die in remissie komen en waarbij plasmatherapie succesvol gestopt kan worden.

Met klinische manifestaties van TMA bij aHUS wordt bedoeld dat er sprake is van een tekort aan bloedplaatjes in het bloed (doordat de bloedplaatjes de schade in de kleine bloedvaten aan het herstellen zijn door een thrombus te vormen), een verhoogd LDH niveau (doordat het LDH dat zich bevindt in de rode bloedcellen door de afbraak van rode bloedcellen in de bloedbaan terecht komt) en acuut nierfalen.

1.3.3 *Interventie*

Behandeling met eculizumab.

1.3.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

De standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) zoals omschreven in paragraaf 1.2.5.

1.3.5 *Relevante uitkomstmaten*

Cruciale uitkomstmaten die klinisch relevant zijn voor de behandeling van aHUS zijn:

- Mortaliteit;
- Nierfunctie;²
- aantal malen dat een TMA interventie per dag noodzakelijk is (PE/PI, dialyse);
- kwaliteit van leven.

Tijdens de startbijeenkomst zijn deze uitkomstmaten ook door de beroepsgroep en de patiëntenvereniging als relevant aangedragen. Daarnaast wegen we de gunstige effecten ten opzichte van de ongunstige effecten (bijwerkingen).

De primaire uitkomstmaten uit de studies (verandering in aantal bloedplaatjes, bloedplaatjes normalisatie, hematologische normalisatie³ en TMA voorvalvrije status⁴) betrekken we niet direct bij de beoordeling, maar dienen ter ondersteuning van de gevonden effecten op de cruciale uitkomstmaten. Dit omdat effectiviteitsgegevens van de gekozen en door partijen gedragen cruciale uitkomstmaten beschikbaar bleken in de literatuur.

1.3.6 *Relevante follow-up duur*

Aangezien aHUS een ziektebeeld is waarbij er sprake is van een grote kans op overlijden of eindstadium nierfalen in het eerste jaar, achten wij een follow-up duur van minimaal een jaar gewenst voor de cruciale uitkomstmaten. Studies met een kortere follow up kunnen ter ondersteuning van het bewijs meegenomen worden.

1.3.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Idealiter zou voor registratie van eculizumab één of meerdere RCT's uitgevoerd zijn. Gezien het aantal patiënten (in Nederland al 100 patiënten (prevalentie), jaarlijks diagnose aHUS bij 3-5 kinderen en 10-15 volwassenen (incidentie)) en het feit dat een effect op de cruciale uitkomstmaten binnen relatief korte termijn aantoonbaar is zou het haalbaar zijn geweest binnen afzienbare tijd de effectiviteit van eculizumab door middel van een RCT aan te tonen. Echter, de EMA heeft de toelating tot de markt goedgekeurd op basis van enkele kleine prospectieve open label onderzoeken waarbij controle heeft plaatsgevonden ten opzichte van een voormeting. Op basis van de checklist 'Passend bewijs' zijn we van mening dat weliswaar een RCT gewenst zou zijn, maar op dit moment niet haalbaar is om de volgende redenen:

- de interventie heeft inmiddels een zodanige reputatie dat de verwachting is dat patiënten en/of behandelaars niet mee willen werken aan randomisatie;
- de interventie is reeds voor een andere indicatie positief beoordeeld en er is sprake van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme;
- het ziektebeeld kent een zeer slechte prognose waardoor randomiseren leidt tot het onthouden van de enige mogelijk effectieve behandeling.

² De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is het totale volume van dat in een gedefinieerde tijdseenheid gefilterd wordt door alle glomeruli van beide nieren en geeft weer hoe de nieren functioneren. Met behulp van de plasmaconcentratie kan de GFR ook worden geschat (eGFR).

³ Hematologische normalisatie is gedefinieerd als normalisatie van het aantal bloedplaatjes en LDH-spiegels die gehandhaafd bleven bij \geq opeenvolgende metingen gedurende ≥ 4 weken

⁴ De afwezigheid gedurende minstens 12 weken van het volgende: daling van het aantal bloedplaatjes met $>25\%$ ten opzichte van de aanvangswaarde, PF/PI en dialyse.

Omdat een RCT niet haalbaar is, zijn we van mening dat we met lagere kwaliteit van bewijs genoeg kunnen nemen. We achten prospectieve cohortstudies en case series met meer dan tien patiënten passend en haalbaar. Publicatie met deze onderzoeksopzet betrekken we bij onze beoordeling.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de EMA. Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: eculizumab en aHUS (voluit en als afkorting), waarbij we de volgende filters geselecteerd hebben clinical trial, systematische review en observationele studie.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is uitgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library op 26 februari 2016. Deze literatuursearch is het uitgangspunt van onze beoordeling.

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

2.3 Selectiecriteria

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.

Selectie van artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden op basis van titel en abstract de potentieel relevante artikelen geselecteerd. Daarna werd aan de hand van de volledige tekst van de overgebleven artikelen bepaald welke artikelen voldeden aan de selectiecriteria.

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

Inclusiecriteria:

- Klinische onderzoeken of observationele onderzoeken (incl. case series van meer dan tien patiënten) naar de effectiviteit van eculizumab bij patiënten met aHUS zoals omschreven in paragraaf 1.2.2.
- De behandelduur of follow up (in geval van tijdelijke behandeling met eculizumab) duur dient langer te zijn dan één jaar voor de cruciale uitkomstmaten. Klinische onderzoeken met kortere follow up periode kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs.
- Studie type: RCT's, prospectieve vergelijkende (cohort) en niet vergelijkende (case series) observationele studies en systematische reviews van deze studie typen.

Exclusiecriteria:

- Case reports
- Conference abstracts

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde tien publicaties op. Zes publicaties zijn geëxcludeerd. In bijlage 2 is opgenomen wat hiervan de reden was. Opvallend is dat er naast de SmPC drie publicaties zijn die dezelfde lange termijn resultaten van de twee fase II studies beschrijven, namelijk Legendre et al. (2013)¹⁶, Rathbone et al. (2013)²¹ en Licht et al. (2015)¹⁷. Omdat de publicatie van Licht et al. (2015) het meest recent en de meeste details geeft, hebben we deze publicatie als uitgangspunt voor de beoordeling genomen. We hebben wel gekeken of de gevonden resultaten in de verschillende publicaties overeen kwamen. Mocht een uitkomstmaat niet gerapporteerd zijn in de publicatie van Licht et al. (2015) maar wel in één van de andere publicaties dan hebben we het resultaat uit de andere publicatie meegenomen. Naast deze publicatie bleek uit de SmPC¹⁴ dat er nog een prospectief onderzoek loopt bij 41 volwassen aHUS-patiënten (C10-004) en 22 pediatrische patiënten en adolescenten (C10-003). Recent zijn hiervan de resultaten na 26 weken gepubliceerd (C10-003: Greenbaum et al., 2016¹⁸ en C10-004: Fakhouri et al., 2016¹⁹). Omdat alleen resultaten na 26 weken behandeling beschikbaar zijn, dient dit onderzoek alleen ter ondersteuning van de beoordeling. Er zijn geen studies gevonden naar het effect van eculizumab bij patiënten die door behandeling met plasmatherapie in remissie komen en waarbij plasmatherapie succesvol gestopt kan worden. De kenmerken van de geselecteerde klinische studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Beschrijving studieopzet

Licht et al. (2015) bevat de lange termijn resultaten van het effect van eculizumab bij aHUS-patiënten. Het betreft de resultaten van twee kleine ongecontroleerde prospectieve pre-post onderzoeken (C08-002A/B en C08-003A/B). Omdat er slechts twee prospectieve studies (fase II studies) beschikbaar zijn, hebben we de kenmerken van deze twee studies weergegeven in bijlage 1. C08-002A/B betreft een populatie aHUS-patiënten waarbij TMA ondanks behandeling met plasmatherapie progressief is of plasmatherapie niet mogelijk is vanwege bijvoorbeeld een allergische reactie (plasmatherapie-resistent) en C08-003A/B betreft aHUS-patiënten die geen TMA progressie vertonen bij behandeling met plasmatherapie (plasmatherapie sensitief). In de C08-002A/B studie werden dan ook patiënten geïnccludeerd die ondanks ten minste vier behandelingen met plasmatherapie binnen één week TMA progressie lieten zien (aantal bloedplaatjes $<150 \times 10^9$ /l, een daling groter dan 25% in bloedplaatjes in vergelijking met de periode voor de laatste TMA en een LDH niveau boven de bovengrens van normaal). In de C08-003A/B studie werden patiënten geïnccludeerd die één tot drie behandelingen plasmatherapie per week ontvingen en er geen sprake was van TMA progressie (geen daling $>25\%$ in bloedplaatjes in de 8 weken voor de start met eculizumab).¹⁷ Patiënten vanaf 12 jaar werden in beide studies gedurende 26 weken met eculizumab behandeld en de meeste patiënten namen deel aan een langdurige, open-label verlengingsonderzoek met een mediane behandelduur van ongeveer twee jaar. Gedurende het onderzoek ontvingen de patiënten geen plasmatherapie of dialyse tenzij dit medisch noodzakelijk was. In beide extensiestudies verlieten patiënten het onderzoek op het moment dat eculizumab commercieel beschikbaar kwam in dat land.

3.3 Gunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Patiëntkenmerken geïnccludeerde studies

C08-002A/B (plasmatherapie-resistente aHUS)

De mediane leeftijd was 28 jaar (spreiding 17-68), 71% was vrouw. Er was één patiënt met het MCP-gen, waarbij sprake is van een gunstigere prognose.⁹ De overige relevante patiëntkenmerken staan beschreven in tabel 1. Bij 12 patiënten (50%) was sprake van ernstige tot zeer ernstige nierinsufficiëntie (CKD 4 en 5). Vier van de 17 patiënten (24%) (C08-002A/B) zijn gestopt met het gebruik van eculizumab. Twee patiënten hebben wel de eerste 26 weken afgemaakt, maar hebben niet deelgenomen aan de extensiestudie. Eén patiënt is zes weken na de start van de behandeling met eculizumab gestopt vanwege gebeurtenissen welke niet gerelateerd waren aan de behandeling met eculizumab. Eén patiënt is na één week gestopt vanwege een protocolovertreding. Toen werd de diagnose SLE gesteld.

Van de 17 patiënten besloten na 26 weken 13 patiënten (76%) om deel te nemen aan de extensiestudie. Op moment van eerste data cut off (64 weken) was de spreiding van de behandelduur tussen de 2-90 weken. Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 11 patiënten eculizumab (5 studiegeneesmiddel, 6 overgestapt naar commercieel, 2 teruggetrokken vanwege verslechtering nierfunctie). De mediane behandelduur was 100 weken (spreiding 2-145). In bijlage 4 zijn de patiëntenstromen schematisch weergegeven.

C08-003A/B (plasmatherapie-sensitieve aHUS)

De mediane leeftijd was 28 jaar (spreiding 13-63), 60% was vrouw. Het merendeel van de patiënten had een bloedplaatjestelling $\geq 150 \times 10^9$ (17/20, 85%) en een normale LDH-spiegel (16/20, 80%) als gevolg van de plasmatherapie. Bij 10 patiënten (50%) was sprake van ernstige tot zeer ernstige nierinsufficiëntie (CKD 4 en 5), waarvan twee patiënten chronische nierdialyse ontvingen. Er was één patiënt met het MCP-gen, waarbij sprake is van een gunstigere prognose.⁹ De overige relevante patiëntkenmerken staan beschreven in tabel 1.

Negentien patiënten bleven na 26 weken eculizumab gebruiken tijdens de extensiestudie (95%). Op het moment van de eerste data cut off (62 weken) was de behandelduur tussen de 26-74 weken. Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 18 patiënten eculizumab (16 studiegeneesmiddel, 2 overgestapt naar commercieel). De mediane behandelduur was 114 weken (spreiding 26-129). In bijlage 4 zijn de patiëntenstromen schematisch weergegeven.

Tabel 1: Patiëntkenmerken

Parameter	C08-002 A/B (n=17)	C08-003 A/B (n=20)
Tijd vanaf eerste diagnose tot screening in maanden, mediaan (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot screening in maanden, mediaan (min, max)	<1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Aantal PF/PI-sessies voor huidige klinische manifestatie van TMA, mediaan (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Aantal PF/PI sessies in 7 dagen voor de eerste dosis eculizumab, mediaan (min; max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)

Aantal bloedplaatjes bij baseline (x 10 ⁹ /l), gemiddelde (sd)#	109 (32)	228 (78)
LDH bij baseline (u/l, gemiddelde (SD)	323 (138)	223 (70)
Patiënten zonder vastgestelde mutatie, n (%)	4 (24)	6 (30)
Patiënten met alleen de MCP mutatie	1	1
Patiënten waarbij sprake is van eerste presentatie van aHUS	7 (41%)	5 (25%)
Patiënten met nierdialyse voor start eculizumab	6 (35%)	2 (10%)
Niertransplantatie ondergaan	7/17 (41%)	8/20 (40%)
CDK stadium 4-5	12/17 (70%)	10/20 (50%)

Normaalwaarde bloedplaatje is 150-400 10⁹

§ Normaalwaarde LDH volwassenen: 135-225 U/L

Risico op bias

Voor bepaling van het risico op bias voor de twee prospectieve studies is gebruik gemaakt van kwaliteitsbeoordelingslijst van case series en pre-post studies⁵. De inclusiecriteria werden in beide studies gerapporteerd. Er staat echter niet beschreven hoe patiënten geselecteerd (wel of niet opeenvolgend) werden en of alle aHUS-patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden geïncludeerd zijn in de studie.²¹ Een ander risico is de beschrijving van statistische analyse, welke onvolledig is. Het is niet duidelijk hoe is omgegaan met de resultaten van patiënten die vanwege het commercieel beschikbaar komen van eculizumab niet langer deel uit maakten van de studie of om een andere reden zijn uitgevallen. Na twee jaar worden gegevens gepubliceerd van respectievelijk 17 en 20 patiënten terwijl slechts respectievelijk 5 en 16 patiënten de data cut off van twee jaar hebben bereikt. Het lijkt erop dat last-observation carried forward is gekozen of wellicht heeft enkel geteld of de patiënt het betreffende resultaat ergens gedurende de periode van twee jaar heeft gehaald. In ieder geval is niet duidelijk of het gevonden effect over de periode van twee jaar behouden blijft.

⁵ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

	Multi-center studie	Doel van het onderzoek in- en exclusiecriteria	Definitie uitkomstmaten	Prospectief	Selectie opeenvolgend	Resultaten beschreven	Gestratificeerd
C08-002A/B	+	+	+	+	?	-	
C08-003A/B	+	+	+	+	?	?	

Cruciale uitkomstmaten

GRADE

Normaal gesproken beschrijven we per uitkomstmaat aan de hand van de GRADE-systematiek wat het niveau van bewijs is. Omdat in dit geval voor alle uitkomstmaten en voor beide studies dezelfde beperkingen van toepassing zijn, hebben we ervoor gekozen deze vooraf te beschrijven. De kwaliteit van het bewijs van de resultaten van alle uitkomstmaten van beide studies is zeer laag. Omdat beide studies niet gerandomiseerd zijn betekent dit dat de kwaliteit van het bewijs laag is. Echter, omdat daarnaast het aantal proefpersonen (n=17 en n=20) zeer laag is, hebben we gedowngrade op imprecisie. De kwaliteit van het bewijs is daarom zeer laag. Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte van alle hieronder beschreven resultaten.

Plasmatherapie resistente aHUS (1 studie: C08-002A/B)

De mediane behandelduur met eculizumab bedroeg ongeveer 100 weken (spreiding 2 tot 145 weken).

Mortaliteit

Tijdens de follow up lijken er geen patiënten overleden. Echter hiervan zijn wij niet helemaal zeker omdat op het moment van data cut off na twee jaar er maar gegevens van vijf patiënten beschikbaar zijn.¹⁷ In de PICO is opgenomen dat wij een follow up van één jaar voldoende achten. Om die reden hebben wij gekeken of er in de periode tussen één en twee jaar meer zekerheid bestaat over de resultaten op mortaliteit. Uit Licht et al. (2015) blijkt dat 13 patiënten in de extensiestudie zijn opgenomen en dat na 72 weken cut off er gegevens bekend zijn van alle 13 patiënten. Oftewel bij een cut off van 72 weken waren in ieder geval nog 13 van de 13 in de extensiestudie opgenomen patiënten nog in leven. De overige vier patiënten zijn gestopt met de behandeling.

Gegevens over het natuurlijk beloop van deze ziekte verschillen enigszins per publicatie maar ook per mutatie. Het risico om te overlijden in de acute fase van aHUS is ongeveer 25%.^{6,13} Probleem is dat we niet met zekerheid kunnen stellen of deze natuurlijk beloop gegevens één op één van toepassing zijn op deze onderzoekspopulatie. Omdat dit een groep patiënten betreft waarbij de ziekte actief is en niet onder controle komt door plasmaferese (zoals bij deze studie het geval) is onze veronderstelling dat risico om in de acute fase te komen overlijden rond die 25% ligt.

Wij hebben het 95% betrouwbaarheidsinterval berekend indien na twee jaar geen van de patiënten zijn overleden (0/17, uitgaande van het geval dat de 4 patiënten die zijn gestopt met eculizumab nog leven). Het betrouwbaarheidsinterval is in dat geval 0 - 0,2292. Indien in de eerste twee jaar geen van de eculizumab-patiënten is overleden kunnen we voorzichtig concluderen dat eculizumab een effect heeft op overleving. Afhankelijk van waar in het betrouwbaarheidsinterval het effect zich bevindt, is dit effect klinisch relevant ten opzichte van het natuurlijk beloop. In het meest ongunstige geval zijn bij een ITT analyse na 72 weken 4 van de 17 patiënten (24%) overleden. In dat geval is het betrouwbaarheidsinterval 0,0782 – 0,5024. In dat geval is het natuurlijk beloop (25%) vergelijkbaar met het gevonden effect en kan niet gesteld worden dat eculizumab effectiever is dan de standaardbehandeling. Omdat patiënten die stopten met eculizumab gedurende acht weken werden gevolgd en deze patiënten niet tijdens deze periode zijn overleden, kan er vanuit worden gegaan dat deze patiënten niet door het gebruik van eculizumab zijn overleden. Uitgaande van een PP analyse zijn na 72 weken geen van de 13 patiënten overleden (95% betrouwbaarheidsinterval 0-0.2834). Ook in dit geval kunnen we voorzichtig concluderen dat eculizumab een effect heeft op overleving.

Om die reden komen we tot de conclusie dat eculizumab mogelijk een klinisch relevant effect heeft op mortaliteit. Door het beperkt aantal patiënten en het feit dat er geen vergelijkende studie heeft plaatsgevonden en onduidelijk is of de natuurlijk beloop gegevens één op één van toepassing zijn, is dit effect zeer onzeker. In termen van GRADE is er sprake van bewijs van zeer lage kwaliteit (zie bijlage 5a en 5b). Er bestaat vanwege genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte op mortaliteit.

Aantal TMA interventies per dag

Het aantal TMA interventies per dag (PE/PI, nierdialyse) verbeterde van een mediaan van 0.88 (min; max: 0.04; 1.59) episodes/patiënt/dag naar 0 (0.00-0.31) episodes/patiënt/dag na 26 weken ($p < 0.001$, $n = 15$). Dit effect bleef bij een mediane follow up van twee jaar behouden.^{14,16} Vier van de vijf patiënten die dialyse nodig hadden bij opname in het onderzoek, konden dialyse stopzetten tijdens de duur van de behandeling met eculizumab en één patiënt had nieuwe dialyse nodig tijdens de eerste 26 weken (patiënt heeft niet deelgenomen aan de extensiestudie).¹⁴ Na 444 dagen is bij nog één patiënt dialyse gestart. Deze patiënt is gestopt met het onderzoek.¹⁷

Bij zowel het aantal TMA interventies per dag als het aantal patiënten dat nierdialyse nodig had is het van belang ook hier te vermelden na bij de data cut off van twee jaar slechts gegevens van vijf patiënten beschikbaar zijn. Zoals bij risk of bias al vermeld is niet duidelijk hoe is omgegaan met de resultaten van de patiënten die zijn uitgevallen.

Het effect van eculizumab op het aantal TMA interventies per dag achten wij klinisch relevant omdat patiënten in plaats van bijna dagelijks een TMA interventie in het ziekenhuis nodig te hebben door gebruik van eculizumab geen TMA interventie meer nodig hebben (behalve eculizumab één keer per twee weken, maar dat kan inmiddels ook in de thuissituatie). Ook als we uitgaan van een effectgrootte van 0,31 (maximum van de range) zijn we van mening dat dit een klinisch relevant effect betreft, omdat patiënten in plaats van bijna dagelijks naar het ziekenhuis nog maar twee dagen per week naar het ziekenhuis hoeven voor een TMA interventie. Echter, door de reeds genoemde beperkingen hebben wij zeer weinig vertrouwen in de schatting van het gemeten effect. Dit bewijs is dan ook van zeer lage kwaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5a).

Nierfunctie

Na 26 weken werd op de uitkomstmaat eGFR een statistisch significante verandering ten opzichte van baseline van 33 ml/min/1,73 m² (sd 33 en p=0.0018) na 26 weken en 37 ml/min/1,73 m² na een mediane behandelduur van twee jaar (sd 30, p=0.0062). Uit de publicatie van Licht et al. (2015) concluderen we dat er op het moment van data cut off na twee jaar nog van 9 patiënten gegevens beschikbaar zijn. Uit figuur 5 van deze publicatie is te halen dat na 88 weken er eGFR-data bekend is van 12 van de 13 patiënten die de extensiestudie zijn ingegaan. De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline bedraagt dan ongeveer 35 ml/min/1.73m². Tijdens de studieperiode van twee jaar hebben 12 van de 17 patiënten (71%, 95% CI 44;90)) een verbetering van ten minste één stadium op de Chronic Kidney Disease (CKD) laten zien.¹⁷ Kijkend naar de gemiddelde verandering in eGFR kan geconcludeerd worden dat de verwachting is dat dit effect in ieder geval gedurende 88 weken behouden is gebleven.

Het natuurlijk beloop laat zien dat ongeveer de helft van de patiënten uiteindelijk eindstadium nierfalen bereiken waarbij afhankelijk van de mutatie 40% van de patiënten in het eerste jaar. Het merendeel van de onderzochte patiënten laat in plaats van een achteruitgang een aanzienlijke vooruitgang zien in nierfunctie tijdens behandeling met eculizumab. De grootte van dit effect achten wij klinisch relevant. Een beperking bij deze resultaten is wel dat na 88 weken van 5 van de 17 patiënten geen data beschikbaar is.

Dit bewijs, dat eculizumab leidt tot een significante en klinisch relevante verbetering van de nierfunctie, is vanwege de eerder genoemde beperkingen van zeer lage kwaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5a). Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte op de nierfunctie.

Kwaliteit van leven

De gemiddelde verandering op de EQ5D ten opzichte van baseline was na 26 weken 0.32 (95% CI 0.24-0.39) (p<0.001) en na 64 weken 0.30 (95% CI 0.25-0.35) (p<0.001).¹⁶ Dit effect bleef behouden gedurende de twee jaar studieperiode. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er bij 80 weken studie kwaliteit van leven gegevens bekend waren van 11 patiënten (van de 13 uit de extensiestudie) en bij 104 weken van 8 patiënten (van de 13).¹⁷ Twaalf van de 17 patiënten (71%) bereikten na 26 weken behandelen een minimal important difference (MID) van 0.06 op de EQ5D, na een follow up van 64 weken was dit het geval bij 13 van de 15 (87%).¹⁶ Het is vreemd dat onder andere Legendre et al. (2013) spreken van 15 patiënten bij een follow up van 64 weken, aangezien er maar 13 patiënten deelnamen aan de extensiestudie. Uit figuur 6 van Licht et al. (2015) is te halen dat er na een mediane behandelduur van 64 weken slechts kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn van 9 patiënten. Wij krijgen de indruk dat er bij 13 van de 15 patiënten op enig moment gedurende de 64 weken sprake was van een klinisch relevante verbetering groter dan 0.06, maar dat niet gesteld kan worden dat na een mediane behandelduur van 64 weken dit het geval was.

Doordat na ruim één jaar het gevonden effect op kwaliteit van leven zo groot is (zelfs de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval ligt zeer hoog) bij in ieder geval 11 van de 17 patiënten concluderen we dat er sprake is van een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Omdat er geen vergelijkende studie heeft plaatsgevonden, er van een deel van de patiënten gegevens ontbreken en er geen kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn over het natuurlijk beloop kunnen er geen harde conclusies getrokken worden. Gezien de ernst van de aandoening en het aantal patiënten dat komt te overlijden, eindstadium nierfalen bereikt of afhankelijk is van plasmatherapie is eerder een afname in kwaliteit van

leven te verwachten dan een toename.

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat eculizumab leidt tot een significante en klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven bij plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten (zie GRADE tabel in bijlage 5a). Er bestaat vanwege eerder genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte van eculizumab op de kwaliteit van leven.

Plasmatherapie sensitieve aHUS (1 studie: C08-003A/B)

De mediane behandelduur met eculizumab bedroeg ongeveer 114 weken (spreiding 26 tot 129 weken).

Mortaliteit

Tijdens de mediane behandelduur van 114 weken is er één patiënt overleden aan een darmbloeding. Bij een mediane behandelduur van 92 weken zijn er kwaliteit van leven gegevens bekend van 18 van de 20 patiënten. Dit betekent dat er op dat moment in ieder geval nog 18 van de 20 patiënten in leven waren. Uitgaande dat slechts 1 van de 20 patiënten (5%) is overleden tijdens de mediane behandelduur van 114 weken, zou het 95% betrouwbaarheidsinterval 0.0026-0.2694 zijn. Omdat één patiënt niet heeft deelgenomen aan de extensiestudie, zou er ook sprake kunnen zijn van twee overleden patiënten (ITT, 10%). In dat geval bedraagt het 95% betrouwbaarheidsinterval 0.0175-0.3313.

Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar naar het effect van plasmatherapie bij aHUS en de resultaten zijn moeilijk te interpreteren vanwege de verschillen tussen het moment van starten van de behandeling en de intensiteit van de behandeling. Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat het risico om te overlijden bij de standaardbehandeling inclusief plasmatherapie 30% is. Dit betreft niet het overlijden in de acute fase, maar er is niet aangegeven of dit het risico op overlijden binnen twee jaar of bijvoorbeeld vijf jaar betreft. Daarnaast is niet duidelijk of bij deze patiëntengroep plasmatherapie tot stabilisatie van de TMA progressie heeft geleid. Verhave et al. (2014) rapporteren in hun review dat 5-19% van de aHUS-episodes in het eerste jaar na diagnose leidde tot de dood. Ook hier speelt dus het probleem dat we niet met zekerheid kunnen stellen of dit natuurlijk beloop één op één van toepassing zijn op deze onderzoekspopulatie. Uitgaande van een overlijdensrisico van 5-19% binnen een jaar na diagnose en 30% na enkele jaren en kijkend naar het percentage patiënten dat is overleden na een mediane behandelduur van 114 weken (5-10%) en de betrouwbaarheidsintervallen heeft eculizumab mogelijk een effect op mortaliteit bij de plasmasensitieve aHUS patiënten. Echter er bestaat veel onzekerheid over het gevonden effect.

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat eculizumab bij patiënten met aHUS die stabiel zijn door toepassing van plasmatherapie mogelijk leidt tot een afname van de mortaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat vanwege genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte op mortaliteit.

Aantal TMA interventies per dag

Het aantal TMA interventies per dag verbeterde van een mediaan van 0.23 (min; max: 0.05; 1.09) episodes/patiënt/dag naar mediaan 0 episodes/patiënt/dag na 26 weken ($p < 0.001$). Dit effect werd over een studieperiode van twee jaar behouden ($p < 0.0001$). Opvallend is dat in geen van de publicaties de range of betrouwbaarheidsintervallen zijn weergegeven. Voor de start van het onderzoek waren twee patiënten afhankelijk van dialyse. Bij de cut off na twee jaar was één patiënt nog steeds afhankelijk van dialyse, de andere patiënt had een

niertransplantatie ondergaan op dag 217. Tijdens de studieperiode van twee jaar was er één nieuwe patiënt die dialyse nodig had (dag 695) tijdens ziekenhuisopname vanwege een darmbloeding en overleed als gevolg van deze complicatie. Wij achten het een klinisch relevante verbetering wanneer patiënten in plaats van één tot twee keer per week een interventie in het ziekenhuis (plasmaferese of dialyse) nodig hebben door gebruik van eculizumab geen interventie meer nodig hebben. Echter, doordat niet duidelijk is wat de range is, zijn we van mening dat eculizumab mogelijk een effect heeft op het aantal TMA interventies.

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat eculizumab patiënten met plasmatherapie sensitieve aHUS mogelijk leidt tot een klinisch relevante verbetering van het aantal TMA interventies (zie GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat vanwege genoemde beperkingen zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte.

Nierfunctie

Na 26 weken werd op de uitkomstmaat eGFR een gemiddelde verandering van 6 ml/min/1,73 m² gevonden (sd 6) (p=0.0003), 7 ml/min/1,73 m² (sd 10) na een jaar (p=0.0057) en na een behandelduur van twee jaar was de gemiddelde verandering 8 ml/min/1,73 m² (sd 17).¹⁷ In vergelijking met baseline is het verschil na twee jaar niet statistisch significant (p=0.0959). Tijdens de mediane behandelduur van twee jaar werd bij 12 van de 20 patiënten (60%, 95% CI 36;81)) een verbetering van ten minste één stadium op de Chronic Kidney Disease (CKD) gevonden.

Uit onderzoeken naar de effectiviteit van plasmatherapie bij aHUS patiënten met een CFH mutatie blijkt dat 22% van de patiënten eindstadium nierfalen bereikt en 30% lijdt aan chronisch nierfalen. Op de lange termijn was 78% overleden of had eindstadium nierfalen bereikt. Er werd niet aangegeven wat deze lange termijn was. Bij aHUS-patiënten met een MCP mutatie is er sprake van eindstadium nierfalen bij 15-30% van de patiënten. Bij volwassenen ligt dit percentage hoger in het eerste jaar. De helft van de patiënten met de C3 of CFB mutatie bereikt eindstadium nierfalen in het eerste jaar.⁸

Van de 20 patiënten laten na 62 weken twee patiënten een achteruitgang in nierfunctie zien (-7 en -5 ml/min/1,73 m²).¹⁶ Er kan geconcludeerd worden dat 90% van de patiënten vooruit gaat of gelijk blijft. Er is weliswaar in vergelijking met baseline geen sprake van een statistisch significant effect. Echter, gegevens over het natuurlijk beloop laten eerder een achteruitgang dan een vooruitgang zien. Gezien het beloop tijdens de standaardbehandeling achten we het gevonden effect klinisch relevant. Echter, dit bewijs is van zeer lage kwaliteit (GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat gezien de genoemde beperkingen grote onzekerheid over de schatting van deze effectgrootte.

Kwaliteit van leven

De gemiddelde verandering op de EQ5D ten opzichte van baseline was na 26 weken 0.10 (95% CI 0.05-0.15) (p<0.001) en na 62 weken 0.13 (95% CI 0.08-0.18) (p<0.001).¹⁶ Dit effect bleef behouden bij een studieperiode van 104 weken (p≤0.001).¹⁷ Acht van de 20 patiënten (40%) bereikten een minimal important difference (MID) van 0.06 op de EQ5D bij zowel een follow up van 26 weken als na een mediane behandelduur van 62 weken. De kwaliteit van leven gegevens zijn tot een studieperiode van 92 weken beschikbaar van 18 van de 20 patiënten (waarvan één patiënt is overleden), bij een studieperiode van 104 weken zijn dit 15 patiënten. Het absolute verschil op de EQ5d is aanzienlijk kleiner dan bij de plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten, maar gemiddeld genomen wel klinisch relevant.

Omdat er geen vergelijkende studie heeft plaatsgevonden en er geen kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn over het natuurlijk beloop kunnen er geen harde conclusies getrokken worden. Gezien de ernst van de aandoening en het aantal patiënten dat overlijdt of eindstadium nierfalen bereikt is eerder een afname in kwaliteit van leven te verwachten dan een toename. Gezien de gevonden significante en klinische relevante toename in kwaliteit van leven in vergelijking met baseline zijn wij van mening dat er sprake lijkt van een positief effect op kwaliteit van leven. Echter vanwege de eerder genoemde beperkingen is dit bewijs van zeer lage kwaliteit (zie GRADE tabel in bijlage 5b). Er bestaat dan ook zeer grote onzekerheid over de schatting van de effectgrootte van eculizumab op kwaliteit van leven.

Ondersteunende studies

C10-004

C10-004 was een niet gecontroleerde open label multicenter onderzoek waarbij volwassen aHUS-patiënten werden behandeld met eculizumab voor een periode van 26 weken, waarbij patiënten konden deelnemen aan een extensiestudie van 1,5 jaar. In dit aHUS-onderzoek werden 41 patiënten opgenomen die verschijnselen hadden van TMA. Inclusiecriteria waren: bloedplaatjes < ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse (zoals een stijging van LDH in serum, een serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse). De mediane leeftijd was 35 jaar (spreiding: 18-80 jaar) en 51% van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie. In totaal ontvingen 35 patiënten plasmatherapie voor de start met eculizumab (de mediane PE/PI intensiteit voor de start met eculizumab was 0,5 behandelingen per dag²⁰). Totaal volbrachten 38 (93%) de eerste studieperiode van 26 weken. Slechts 21 patiënten (51%) continueerde de behandeling tijdens de extensiestudie. Bij 73% was sprake van een eerste manifestatie van aHUS. Gemiddeld aantal bloedplaatjes was 119.1×10^9 (SD 66.1 x 109) en gemiddelde LDH niveau was 492.9 u/l (SD 500.9 u/l). Voor de start met eculizumab waren 24 patiënten afhankelijk van dialyse (59%) en 80% leed aan CKD stadium 4 of 5.²⁰ Van de 24 patiënten die bij baseline dialyse nodig hadden konden er 20 patiënten tijdens de eerste 26 weken met eculizumab de dialyse stopzetten. Van de 17 patiënten die geen dialyse nodig hadden bij de start van het onderzoek behoeften vier patiënten tijdens de 26 weken onderzoek dialyse, waarvan twee nog aan het einde van de 26 weken.¹⁹ Voor de start met eculizumab was het aantal TMA interventies per dag 0.63 (spreiding: 0;1.38). Na 26 weken was het aantal TMA interventies per dag 0 (spreiding: 0;0.58)¹⁴. Er werd een significant verschil gevonden na 26 weken ten opzichte van baseline voor eGFR van 29 ± 24 ml/min/1.73m² ($p < 0.001$ $z = 29$).¹⁹ Na de mediane follow up (range 15-126 weken) bereikten 25 van de 41 patiënten (61%) een verbetering in eGFR van ≥ 15 ml/min/1,73m² ten opzichte van baseline.¹⁴ Na de studieperiode van 26 weken verbeterden 26 patiënten (63%) CKD met minimaal één stadium. Na 26 weken lieten 13 van de 23 geëvalueerde patiënten een klinisch relevante verbetering zien van minimaal 0.06 punten op de EQ5D ($p < 0.001$).¹⁹ De resultaten van deze studie zijn opgenomen in bijlage 6.

C10-003

C10-003 was een niet gecontroleerde open label multicenter onderzoek waarbij n pediatrische en adolescente patiënten (in de leeftijd van 5 maanden tot 17 jaar) aHUS-patiënten werden behandeld met eculizumab voor een periode van 26 weken (n=22), waarna gekozen kon worden de behandeling voort te zetten. In dit onderzoek moesten deelnemende patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum boven de bovengrens van normaal). De mediane leeftijd van de patiënten was 6,5 jaar (spreiding: 5 maanden tot 17 jaar). In totaal kregen 10 patiënten

plasmatherapie voor de start met eculizumab. Bij de start van het onderzoek was het gemiddelde aantal bloedplaatjes 88 (SD 42) en bedroeg het gemiddelde LDH niveau 1944 e/l (SD 1824). De gemiddelde nierfunctie uitgedrukt in eGFR bedroeg 33 ml/min/1,73m² (SD 30). De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, verbeterde significant ($p < 0.0001$) tijdens behandeling met eculizumab. De gemiddelde verandering in nierfunctie bedroeg 64 ml/min/m². Negentien van de 22 patiënten (86%) bereikten een verbetering van de eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² en 17 van de 22 patiënten liet een verbetering groter dan één stadium op de CKD zien. Negen van de 11 patiënten die dialyse nodig hadden bij opname in het onderzoek konden dialyse stopzetten tijdens behandeling met eculizumab.¹⁸ Na een mediane follow up van 55 weken (1 dag tot 107 weken) werden deze effecten behouden of werd nog een verbetering gevonden ten opzichte van 26 weken.¹⁴ De resultaten van deze studie zijn opgenomen in bijlage 6.

3.3.2

Discussie

In deze beoordeling is gekeken naar de gunstige effecten van eculizumab bij patiënten met aHUS. Hierbij hebben we een opsplitsing gemaakt naar aHUS-patiënten waarbij plasmatherapie niet (voldoende) effectief blijkt te zijn (plasmatherapie-resistente aHUS) en patiënten waarbij aHUS effectief behandeld wordt met plasmaferese (plasmatherapie-sensitieve aHUS). Er zijn twee niet vergelijkende pre-post studies (fase II; respectievelijk C08-002A/B en C08-003A/B) beschikbaar die dit effect van eculizumab op klinische relevante eindpunten prospectief hebben onderzocht. In totaal zijn 37 patiënten geïnccludeerd. Daarnaast zijn er gegevens beschikbaar uit een prospectief onderzoeken bij 41 volwassen aHUS-patiënten (behandelduur 26 weken) en 22 kinderen (behandelduur 26 weken).

Idealiter hadden wij graag een RCT gezien of in ieder geval studies met een groter aantal proefpersonen. Alleen in Nederland zijn er al ongeveer 100 aHUS-patiënten waardoor een grotere onderzoekspopulatie, ondanks dat sprake is van een zeldzame ziekte, haalbaar was geweest. Een andere beperking van de beschikbare data is dat er in geval van C08-002A/B uiteindelijk maar van 5 patiënten gegevens en in geval van C08-003A/B van 16 patiënten data beschikbaar zijn bij de data cut off na twee jaar. Dit maakt naast dat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is vanwege gebrek aan vergelijkende gerandomiseerde studies en het beperkt aantal geïnccludeerde patiënten het vertrouwen in het gevonden effect na twee jaar nog lager.

Inmiddels heeft de interventie een zodanige reputatie dat onze verwachting is dat patiënten en behandelaars niet mee willen werken aan randomisatie en de kans klein is dat de studie door de METC wordt goedgekeurd. Aanvullend bewijs op basis van vergelijkende studies is dan ook niet te verwachten. De zeldzaamheid van de aandoening, de ernst van de ziekte (rug tegen de muur situatie), het feit dat eculizumab reeds voor een andere indicatie (PNH) positief is beoordeeld en er sprake is van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme zijn argumenten om met lager niveau van bewijs genoeg te nemen.

3.3.3

Conclusie gunstige effecten

Uit twee niet vergelijkende pre-post studies (C08-002A/B en C08-003A/B) komt naar voren dat eculizumab na een mediane follow up van twee jaar effectiever lijkt dan de standaardbehandeling. De korte termijnresultaten van twee andere pre-post studies (C10-004 en C10-003) ondersteunen deze gevonden effecten. Echter door beperkingen in de studieopzet en de zeer lage aantallen patiënten is het vertrouwen hierin zeer laag.

3.4 Ongunstige effecten

3.4.1 Evidentie

De meest frequente bijwerking van eculizumab (PNH en aHUS (totaal 302 patiënten)) is hoofdpijn (komt meestal in de initiële fase voor), en de meest ernstige bijwerking is meningokokkensepsis. Als gevolg van zijn werkingsmechanisme verhoogt Soliris de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie. Om het risico te verminderen, moeten alle patiënten ten minste twee weken voor toediening van eculizumab worden gevaccineerd. In klinische onderzoeken naar aHUS zijn gevallen van complicaties als gevolg van TMA gemeld bij het overslaan of uitstellen van een dosis eculizumab. Bij aHUS-patiënten komt het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten en adolescenten overeen met wat is waargenomen bij volwassenen.¹⁴

Uit de resultaten van de C08-002A/B en C08-003A/B komt naar voren dat hypertensie, infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en diarree de meest voorkomende bijwerkingen waren (respectievelijk 35, 35, 30 en 32%) en waren allen mild tot matig van ernst.²¹ De bijwerkingen werden tijdens de periode 26 weken tot twee jaar minder vaak gerapporteerd.¹⁷ In beide onderzoeken werden geen gevallen met meningokokkeninfecties gevonden. Er werden geen nieuwe bijwerkingen gerapporteerd na de eerste 26 behandelweken. Het veiligheidsprofiel dat in deze studies gevonden is komt grotendeels overeen met het veiligheidsprofiel dat is gevonden bij PNH patiënten, waarbij inmiddels sprake is van een behandeltermijn van acht jaar.

Tabel 2: Ongunstige effecten van eculizumab vergeleken met placebo bij patiënten met aHUS²¹

	<i>eculizumab</i>
meest frequent	hypertensie, infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en diarree
ernstig	

3.4.2 Conclusie

Hypertensie, infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en diarree zijn de meest voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd zijn in de studies bij aHUS. Deze bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Het veiligheidsprofiel van eculizumab voor aHUS komt grotendeels overeen met het veiligheidsprofiel eculizumab bij behandeling van PNH patiënten.

3.5 Eindconclusie therapeutische waarde

In beginsel leidt bewijs van zeer lage kwaliteit op cruciale uitkomstmaten tot een negatief standpunt, omdat de betrouwbaarheid van de resultaten uiterst gering is. Echter, in dit geval hebben we besloten hiervan af te wijken om de volgende redenen. In geval van de plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten, is er geen andere behandeloptie beschikbaar, lijken de effecten van eculizumab op cruciale (harde klinische) uitkomstmaten mortaliteit, aantal TMA interventies, nierfunctie en kwaliteit van leven allen groot en klinisch relevant. Ondanks dat er door de beperkingen in de studieopzet (de gevonden studies zijn niet vergelijkend van opzet en met een zeer beperkt aantal patiënten) veel onzekerheid is in de schatting van de effectgrootte, hebben we, doordat alle uitkomstmaten grote positieve effecten laten zien, voldoende vertrouwen dat eculizumab leidt tot een positief effect in vergelijking met de standaardbehandeling. We weten echter niet hoe groot dit effect precies is. Ook de korte termijn resultaten van de C10-004 en de C10-003 studies

laten vergelijkbare effecten zien. Daarnaast speelt bij deze afweging mee dat het een ernstige zeldzame aandoening betreft, er sprake is van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme, de werkzaamheid (uitkomstmaten als bloedplaatjes normalisatie en hematologische normalisatie) bij aHUS-patiënten is aangetoond en het feit dat eculizumab veilig en effectief is gebleken bij PNH-patiënten (acht jaar ervaring). Alles afwegende komt het Zorginstituut tot de conclusie dat eculizumab bij plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

De effecten zijn duidelijk minder groot voor de aHUS-patiënten die wel voldoende baat hebben bij plasmatherapie. Dit is te verklaren doordat deze groep aHUS-patiënten al enige tijd behandeld werden met plasmatherapie en hierdoor het ziektebeeld grotendeels onder controle was. De EMA concludeert in de EPAR dat eculizumab bij deze groep patiënten geen opvallende resultaten laat zien op basis van de gegevens na 26 weken. Met de update van gegevens tot 62 weken twijfelt de EMA niet langer of het gevonden klinisch relevante effect (normalisatie bloedplaatjes, behoud bloedplaatjes niveau en TMA voorvalvrije status) behouden blijft. Om die reden beschouwt de EMA eculizumab als een alternatieve behandeling voor plasmaferese, met mogelijk een groter effect op nierfunctie. Wij zijn van mening dat ook bij deze patiëntengroep grotendeels dezelfde argumenten om met een lager niveau van evidence genoeg te nemen van toepassing zijn, behalve dat er bij deze groep wel sprake is van een alternatieve behandeling. Bij deze groep zijn de effecten van eculizumab weliswaar op alle uitkomstmaten positief, maar minder groot dan bij plasmatherapie-resistente aHUS-patiënten. Om die reden zijn we er minder zeker van dat de gevonden effecten ook gevonden worden in een kwalitatief beter onderzoek en zijn we er ook minder zeker van dat de gevonden effecten klinisch relevant zijn. Wij zijn het daarom eens met de EMA dat eculizumab bij plasmatherapie-sensitieve patiënten een alternatief is voor plasmaferese. Mede doordat er sprake is van een plausibel pathofysiologisch werkingsmechanisme, de werkzaamheid (uitkomstmaten als bloedplaatjes normalisatie en hematologische normalisatie) is aangetoond en alle resultaten richting een positief effect wijzen (ook de resultaten van de C10-003 en C10-004), concludeert het Zorginstituut dat er mogelijk sprake is van een therapeutisch meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling bij plasmatherapie-sensitieve aHUS-patiënten.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Het Zorginstituut concludeert dat eculizumab een therapeutische meerwaarde kent ten opzichte van de standaardbehandeling en voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aHUS-patiënten waarbij plasmatherapie niet (voldoende) effectief is gebleken (plasmatherapie resistente aHUS-patiënten). Vanwege de beperkingen in de studieopzet (niet-vergelijkend en een zeer beperkt aantal patiënten) bestaat er grote onzekerheid over de grootte van het effect van eculizumab.

Het Zorginstituut deelt de conclusie van de EMA dat eculizumab een alternatief is bij plasmatherapie sensitieve aHUS-patiënten. Eculizumab lijkt een therapeutische meerwaarde te hebben ten opzichte van de standaardbehandeling. Echter de effecten bij deze groep patiënten zijn wel minder groot, omdat het ziektebeeld door plasmatherapie bij deze groep patiënten grotendeels onder controle is. Ook hiervoor geldt dat er grote onzekerheid bestaat over de grootte van de gunstige effecten vanwege de beperkingen in de studieopzet.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
C08-002A/B	Prospectief, open label, single arm, multicenter, 26 weken + extensie (mediaan 64 weken, range 2 tot 90)), ITT	17 (16 volwassenen en 1 adolescent) 13 patiënten in extensie (76%)	<ul style="list-style-type: none"> - volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - vroege stadium aHUS met bewijs van ernstige TMA met acute verslechtering nierfunctie. - pas gediagnosticeerd met aHUS of die een terugval ervaren of in geval van herhaling ziekte na transplantatie - PT resistent - zie voetnoot# - een bloedplaatjestelling van $\leq 150 \times 109/l$, ondanks PF/PI, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrenzen. 	<p>Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken.</p> <p>Vergelijking met baseline</p> <p>Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingend medische noodzaak.</p>	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verandering aantal bloedplaatjes - normalisatie bloedplaatjes - hematologische normalisatie (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie) <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA interventie rate - TMA voorvalvrije status - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine - complete TMA respons - veiligheid 	hoog

C08-003A/B	Prospectief, open label single arm, ITT, 26 weken + extensie (mediaan 62 weken, range 26 tot 74), ITT	20 (15 volw en 5 adolescenten) 19 patiënten in extensie (95%)	- volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - chronische stadium aHUS met ogenschijnlijke controle van TMA door gebruik PT. - aanhoudend aangetaste nierfunctie - PT: ≥ 1 PT per 2 weken en niet meer dan 3 PT's/week voor ten minste 8 weken voor de eerste dosis eculizumab. - geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van TMA	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken. Vergelijking met baseline Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.	Primair: - TMA voorvalvrije status - aantal patiënten dat hematologische normalisatie bereikten (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie)* Secundair: - TMA interventie rate - vermindering van TMA - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine niveau - LDH respons - complete TMA respons* - veiligheid	hoog
C10-004	Prospectief, open label single arm, multicenter	41	Volwassen patiënten, bloedplaatjes < ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse (zoals een stijging van LDH in serum, een serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse).	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken.	- bloedplaatjes - hematologische normalisatie - complete TMA respons - TMA voorvalvrije status - aantal TMA interventies - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m ²	Hoog
C10-003	Prospectief, open label single arm, multicenter	22	Pediatrische en adolescentie patiënten	Afhankelijk van het gewicht	- toename aantal bloedplaatjes - bloedplaatjes normalisatie - hematologische normalisatie - complete TMA respons - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m ²	Hoog

vertoonden een afname in het aantal bloedplaatjes ondanks ten minste 4 PT's in één week voor screening. Op moment van screening was het aantal bloedplaatjes <150 x 10⁹/L en ten minste 25% lager dan het gemiddelde van drie bloedplaatjes tellingen verkregen tijdens de meest recente TMA remissie en ten minste 1 maand minstens een maand uit elkaar tijdens die remissie voorafgaand aan screening. Als historische tellingen niet beschikbaar waren, diende het aantal bloedplaatjes aan het begin van de huidige aHUS exacerbatie $\leq 75 \times 10^9/l$ en de bloedplaatjes telling op moment van screening $\leq 100 \times 10^9/l$ ondanks PT behandeling van ten minste 4PT's in de week voor de screening.

* deze uitkomstmaat is opgelegd door de EMA. Op het moment dat de primaire uitkomstmaat TMA voorvalvrije fase statistisch significant was in vergelijking met baseline, werd een aanvullende primaire uitkomstmaat geëvalueerd, namelijk hematologische normalisatie.

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Noris et al., 2014	Geen onderzoek naar de effectiviteit van eculizumab bij aHUS. ^f
Nayer et al., 2016	Review
Campistol et al.,	Verslag consensus conferentie in Barcelona
Zuber et al., 2012	Beschrijving 28 case studies
Pickering et al., 2011	Review
Taylor et al., 2010	Guideline Engeland 2010
C09-001r	Retrospectief

^f We studied 44 aHUS patients and their relatives to (1) test new assays of complement activation, (2) verify whether such abnormality occurs also in unaffected mutation carriers, and (3) search for a tool for eculizumab titration.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken eculizumab
EMA / CBG		European Public Assessment Report (EPAR) eculizumab

Bijlage 4: Patiëntenstroom

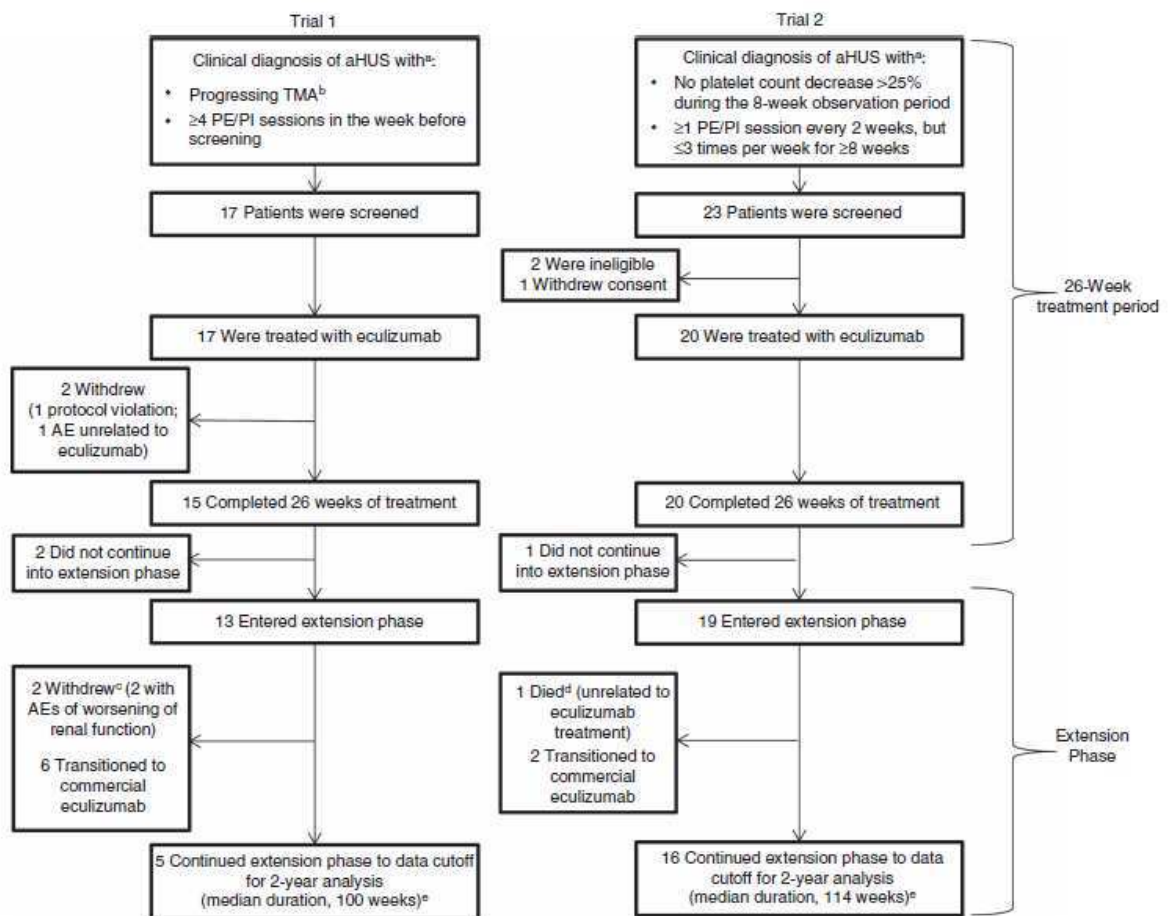


Figure 1 | Patient disposition in trial 1 and trial 2. ^aAdditional inclusion and exclusion criteria were reported previously.²¹ ^bMeasured by low platelet count ($<150 \times 10^9/l$) and a decrease of at least 25% lower than the average of three measures before the most recent TMA complication. ^cBoth patients who withdrew during the extension study had a history of kidney transplant, poor renal function, and CKD at the start of eculizumab treatment. These patients discontinued from the study after 67 and 82 weeks of treatment because of worsening of severe CKD due to aHUS before eculizumab initiation. ^dThe patient was hospitalized for pyrexia; while hospitalized, the patient experienced intestinal hemorrhage (distal ileum), which was considered a severe adverse event unrelated to eculizumab. The exact cause of the intestinal hemorrhage remains unknown. The patient died 37 days after admission. ^ePatients may have had greater than 104 weeks of data at the time of the cutoff. AE, adverse event; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CKD, chronic kidney disease; PE/PI, plasma exchange/plasma infusion; TMA, thrombotic microangiopathy.

Licht et al. 2015: Patiëntenstroomschema.

Bijlage 5a: GRADE tabel plasmatherapie resistente aHUS patiënten

Question: Should eculizumab compared with usual care be used for plasmapheresis-resistant aHUS patients

Number of patients: 17 started the 26 week eculizumab study. 13 patients entered the extension study after 26 weeks. During the extension study two withdrew and six transitioned to commercial eculizumab.

Follow up: median 100 weeks, range 2-145 weeks

No of studies		Quality assessment										Results		Quality	Importance	
		Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Eculizumab	Standard care					
Mortaliteit																
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,5}	serious ^{6,14}	none		11	17	0/17 (0.0%, 95% CI 0-0.2292) 4/17 (24%, 95% CI 0.0782-0.5024) 0/13 (0.0%, 95% CI 0-0.2834)	25% 25% 25%		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL		
Aantal interventies (afname aantal interventie voor start behandeling in vergelijking met de periode voor eculizumab, n, mediaan).																
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,8}	serious ^{6,7}	none		11	17	0.0 (min,max 0-0.31)	0.88 (min,max 0.04-1.59)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL		
Nierfunctie eGFR uitgedrukt in ml/min/1.73m² in vergelijking met baseline, gemiddelde toename																
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,9}	serious ^{6,7,10}	none		9	17	37 (SD 30) ↑	↓		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL		

№ of studies	Study design	Quality assessment						№ of patients		Results		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Eculizumab during extension	At start	Eculizumab	Standard care			
Kwaliteit van leven gemeten met de EQ5D in vergelijking met baseline (follow up: median 64 weeks; 0.06 is een klinisch relevante verbetering)													
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,11}	serious ^{6,7,10}	none	17	0	0.30 (95% CI 0.25-0.35)	↓	⊕○○○	VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval

- Er bestaat enig risico op bias om uit de publicatie niet blijkt dat alle patiënten opeenvolgend geselecteerd zijn. Daarnaast is de beschrijving van de statistische analyse onvolledig. Het is niet duidelijk hoe is omgegaan met de resultaten van patiënten die vanwege het commercieel beschikbaar komen van eculizumab niet langer deel uit maakten van de studie of om een andere reden zijn uitgevallen. Na twee jaar zijn gegevens gepubliceerd van 17 patiënten terwijl slechts 5 patiënten de data cutt off van twee jaar bereikten. Omdat we bij imprecision al downgraden voor het zeer beperkte aantal patiënten hebben we besloten hier niet nog een keer voor te downgraden bij risk of bias.
- Omdat er maar 1 studie beschikbaar is, is er niet downgrade voor inconsistentie.
- P: De onderzochte patiëntenpopulatie komt grotendeels overeen met de P uit de PICO. Alleen kinderen tot 12 jaar ontbreken, echter uit de onderzoeken bij jonge kinderen met aHUS blijkt dat er vergelijkbare resultaten gevonden worden. Om die reden opeenvolgend zijn geselecteerd (zie risk of bias). Op dit moment hebben we hiervoor nog niet downgrade.
- We wilden een follow up van ten minste een jaar en er zijn gegevens beschikbaar over een periode van twee jaar. Weliswaar hebben niet alle 17 patiënten een behandelduur van twee jaar, maar omdat de mediane behandelduur 100 weken is, ligt de gemiddelde behandelduur boven een jaar. Om die reden hebben we niet downgrade voor indirectness.
- Mortaliteit is een harde uitkomstmaat
- Vanwege het kleine aantal patiënten dat is onderzocht hebben we één keer downgrade.
- Omdat we van mening zijn dat het effect klinisch relevant is hebben we niet downgrade. Een nadere onderbouwing hiervan is opgenomen in het FT rapport.
- Verandering van het aantal noodzakelijke interventies is een objectieve uitkomstmaat. Wij achten deze uitkomstmaat voldoende direct. We verwachten wel dat als deze uitkomstmaat een positief effect laat zien dit ook zichtbaar zou moeten zijn in de kwaliteit van leven, omdat plasmaterese en/of nierdialyse nogal een impact hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.
- Nierfunctie uitgedrukt in eGFR is weliswaar een geschatte maat voor het functioneren van de nieren. We vinden echter niet dat hiervoor een heel punt downgrade hoeft te worden.
- Bij de cut off van 2 jaar zijn van aanzienlijk minder patiënten gegevens beschikbaar. Omdat bij meerdere metingen met een langere mediane follow up dan 60 weken van bijna alle patiënten uit de extensie studie data beschikbaar is en die vergelijkbaar is met het gevonden op 100 weken vonden we het te zwaar om hier een heel punt te downgraden.
- Kwaliteit van leven is een subjectieve uitkomstmaat. In het onderzoek is de gevalideerde vragenlijst EQ5d gebruikt om de kwaliteit van leven in kaart te brengen. Om die reden hebben we niet downgrade.
- Er is mogelijk sprake van een groot effect, echter doordat er zoveel onzekerheid is vanwege de beperkingen in de studieopzet, is dit effect te weinig onderbouwd. Daarnaast hebben we reeds downgrade en uitgangspunt is dat we dan in principe niet meer upgraden.
- Er zijn geen dose response studies uitgevoerd, om die reden hebben we niet geupgrade (bovendien upgraden we in principe niet als we reeds downgrade hebben).
- Omdat we niet zeker zijn dat de natuurlijk beloop gegevens toepasbaar zijn op deze selectie van patiënten en we niet met zekerheid kunnen stellen dat er van de 17 patiënten geen zijn overleden, concluderen we dat er mogelijk sprake is van een klinisch relevant effect. Dit is echter onzeker, echter we vinden het te zwaar om hiervoor een volledig punt te downgraden.

Bijlage 5b: GRADE tabel plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten

Question: Eculizumab compared to usual care for plasmatherapy-sensitive aHUS

Number of patients: 20 started the 26 week eculizumab study. 19 patients entered the extension study after 26 weeks. During the extension study one died and two transitioned to commercial eculizumab

Follow up: median 114 weeks (range 26-129 weeks)

№ of studies	Quality assessment							№ of patients		Results		Quality	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	During extension	At start	Eculizumab	Standard care			
Mortaliteit													
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,5}	serious ^{6,7,8}	none	19	20	1/20 (5%, 95% CI 0.0026-0.2694) 2/20 (10%, 95% CI 0.0175-0.3313)	30%	30%	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Aantal interventies (afname aantal interventie voor start behandeling in vergelijking met de periode voor eculizumab, n, mediaan).													
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,9}	serious ^{6,8}	none	19	20	0	0.23 (min,max 0.05-1.09)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Nierfunctie eGFR uitgedrukt in ml/min/1.73m² in vergelijking met baseline, gemiddelde toename													
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,10}	serious ^{6,7}	none	19	20	8 (SD 17)	↓		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

№ of studies	Study design	Risk of bias	Quality assessment					№ of patients			Results		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	During extension	At start	Eculizumab	Standard care				
kwaliteit van leven waarde gemeten met de EQ5D in vergelijking met baseline (follow up: median 62 weeks; 0.06 is een klinisch relevante verbetering)														
1	Prospectieve niet vergelijkende studie	not serious ¹	not serious ²	not serious ^{3,4,11}	serious ^{6,7}	none	19	20	0.13 (95% CI 0.08-0.18)	↓	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL		

CI: Confidence interval.

- Er bestaat enig risico op bias om uit de publicatie niet blijkt dat alle patiënten opeenvolgend geselecteerd zijn. We vonden het echter te zwaar om hiervoor één punt te downgraden.
- De afspraak is dat als er maar één studie beschikbaar is, we niet downgraden voor inconsistentie.
- De onderzochte patiëntenpopulatie komt grotendeels overeen met de P uit de PICO. Alleen kinderen tot 12 jaar ontbreken: echter uit de onderzoeken bij jonge kinderen met aHUS blijkt dat er vergelijkbare resultaten gevonden worden. Om die reden hebben we niet downgrade voor indirectness. Een ander punt is dat niet duidelijk is of de resultaten van de onderzochte populatie één op één van toepassing zullen zijn voor de Nederlandse populatie. Te meer omdat onduidelijk is of patiënten opeenvolgend zijn geselecteerd (zie risk of bias). Op dit moment hebben we hiervoor nog niet downgrade. Mocht blijken dat de Nederlandse populatie niet vergelijkbaar is, zullen we hiervoor downgraden.
- We wilden een follow up van ten minste één jaar en er zijn gegevens beschikbaar over een mediane behandelperiode van 2 jaar. Dit betreft weliswaar een mediane behandelduur van 114 weken, maar gemiddeld genomen is er sprake van een behandelduur langer dan één jaar. Om die reden hebben we niet downgrade voor indirectness.
- Mortaliteit is een directe uitkomstmaat (harde uitkomstmaat)
- Vanwege het kleine aantal patiënten dat is onderzocht hebben we één keer downgrade.
- Omdat we van mening zijn dat het effect klinisch relevant is hebben we niet downgrade. Een nadere onderbouwing hiervan is opgenomen in het FT rapport.
- Mogelijk is er sprake van een klinisch relevant effect (zie FT rapport). Dit is echter onzeker, maar we vinden het te zwaar om hiervoor een volledig punt te downgraden
- Verandering van het aantal noodzakelijke interventies is een objectieve uitkomstmaat. Wij achten deze uitkomstmaat voldoende direct. We verwachten wel dat als deze uitkomstmaat een positief effect laat zien dit ook zichtbaar zou moeten zijn in de kwaliteit van leven, omdat plasmafereze en/of nierdialyse impact hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.
- Nierfunctie uitgedrukt in eGFR is weliswaar een geschatte maat voor het functioneren van de nieren. We vinden echter niet dat hiervoor een heel punt downgrade hoeft te worden
- Kwaliteit van leven is een subjectieve uitkomstmaat. In het onderzoek is de gevalideerde vragenlijst EQ5d gebruikt om de kwaliteit van leven in kaart te brengen. Omdat een relevante en valide vragenlijst is gebruikt hebben we niet downgrade.
- Vanwege de beperkingen in de studie-opzet, kunnen we geen uitspraak doen of er sprake is van een groot effect. Daarnaast is in principe het uitgangspunt dat niet meer upgraden als we al hebben downgrade.
- Er zijn geen dose response studies uitgevoerd. Om die reden hebben we niet geupgrade (daarnaast hebben we afgesproken in principe niet te upgraden als we al downgrade hebben)

Bijlage 6: Gunstige effecten van eculizumab

Tabel 1: Gunstige effecten van eculizumab vergeleken met baseline bij patiënten met aHUS

	eculizumab voormeting (n =)	Verandering na 26 weken tov baseline	Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (<i>legendre et al., 2013</i>)	Follow up 2 jaar	p
<i>primaire eindpunt</i>					
Mortaliteit	trial 1: C08-002A/B N=17	0/17 (0%)	Trial 1: 13 patiënten bleven eculizumab ontvangen tijdens extensie (76%). Op moment van data cut off (64 weken) was de behandelduur tussen de 2- 90 weken. Trial 2: 19 patiënten bleven eculizumab gebruiken tijdens extensie (95%). Op het moment van data cut off (62 weken) was de behandelduur tussen de 26- 74 weken.	Trial 1: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 11 patiënten eculizumab (5 studiegenesmiddel, 6 overgestapt naar commercieel, 2 teruggetrokken vanwege verslechtering nierfunctie). De mediane behandelduur was 100 weken (spreiding 2-145). Trial 2: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 18 patiënten eculizumab (16 studiegenesmiddel, 2 overgestapt naar commercieel). De mediane behandelduur was 114 weken (spreiding 26-129).	
	trial 1: C08-003A/B N=20	0/20 (0%)	0/13 en 4 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek	0/11 (0%) en 6 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek	
	trial 1: C08-003A/B N=20	0/20 (0%)	0/20 (0%) of 0/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek	1/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek	
	C10-004 ¹⁴ N=41	0/41 (0%)			
	C10-003 ¹⁴ N=22	0/22 (0%)			

<i>eculizumab voormeting (n =)</i>	<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>	<i>p</i>
Geschatte gemiddelde GFR (ml/min/1.73m ²) ¹⁷				
trial 1: C08-002A/B	19 ml/min/1.73 m ² (spreiding 5-59)	25 ml/min/1.73 m ² (sd 30) (n=12)	37 ml/min/1.73 m ² (SD: 30) (n=9)	Alle meetpunten P<0.0164
trial 2: C08-003A/B	28 ml/min/1.73 m ² (spreiding 6-72)	7 ml/min/1.73 m ² (sd 10) (n=17)	Median 11 ml/min/1.73 m ² (spreiding - 42 ;30) ¹⁴ Mean 2 jaar: 8 ml/min/1.73 m ² (sd 17) (n=15)	P<0.01 (26 wk en 1 jaar) p=0.0959
C10-004	n=29 Mean: 29.0 ml/min/1.73 m ² (SD : 24))			P<0.001
C10-003	Mean: 64 ml/min/1.73m ²			P<0.0001
<i>Verbetering in CKD van ten minste 1 stadium</i> ^{17 14}				
trial 1: C08-002A/B	10/17 (59%) (95% CI; 33-82)	11/17 (65%)	12/17 (71%) (95% CI; 44-90)	
trial 2: C08-003A/B	7/20 (35%) (95% CI; 15-59)	9/20 (45%)	12/20 (60%) (95% CI; 36-81)	
C10-004	n=41 26 (63%)			
C10-003	17/22 (77%)			
<i>Aantal interventies (PE/PI en/of dialyse)mediaan, (min;max)</i>				
trial 1: C08-002A/B	0.88 (0.04;1.59)	0 (0;0.31)	0 (0;0.31)	<0.0001
trial 2: C08-003A/B	0.23 (0.05;1.09)	0	0	<0.0001
C10-004	24 afhankelijk van dialyse	20/24 gestopt met dialyse (83%)		
		2 van de 4 gestart tijdens eerste 26 weken ook aan het einde van de 26 weken nog dialyse nodig		

C10-003 0.4 (0;1.7) 0 (0; 1.01)

	<i>eculizumab voormeting</i>	<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>	<i>p</i>
<i>Gemiddelde verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D)*¹⁶</i>	trial 1: C08-002A/B Niet gerapporteerd	0.32 (95% CI 0.24-0.39)	0.30 (95% CI 0.25-0.35) (64 weken)	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	trial 2: C08-003A/B Niet gerapporteerd	0.10 (95% CI 0.05-0.15)	0.13 (95% CI 0.08-0.18) (62 weken)#	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	C10-004 Niet gerapporteerd	QoL significantly improved			
<i>Aantal patiënten met verbetering in KvL >0.06¹⁷</i>	trial 1: C08-002A/B	12/15 (80%) 2 onbekend	13/15 (87%) 2 onbekend	Niet beschikbaar	
	trial 2: C08-003A/B	8/11 (73%) 9 onbekend	8/11 (73%) 9 onbekend		
	C10-004 N=23	13/23 (57%)			<0.001

* Er is sprake van een klinisch relevant verschil bij een verandering van 0.06

Data were calculated with the use of an index scored according to the tim-tradeoff value set for the United States.

& Data van 11 personen kon worden geanalyseerd.

¹ Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2013; 33(1): 27-45.

² <http://nl.medipedia.be/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom/bagripen/wat-zijn-de-gevolgen-van-ahus-voor-de-organen>

³ <https://www.uzleuven.be/ahus>, geraadpleegd op 24 november 2015

⁴ Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2013; 33(1): 27-45.

⁵ <https://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom-%28ahus%29> , geraadpleegd op 24 november 2015.

⁶ Norris M and Remuzzi G. Genetics and Genetic Testing in Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Seminars in Nephrology, vol 30, 4, July 2010; 395-408.

⁷ Fremaux-Bacchi V, Garnier A, Bienaime F et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uraemic syndrome : a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 8:april 2013; 1-9.

⁸ Loirat CMD, Garnier AMD, Sellier-Leclerc AMD et al. Plasmatherapy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2010; 36(6): 673-81.

⁹ EPAR

¹⁰ Clark W. Trombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial* 2012 23; 25: 214-19.

¹¹ Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Sousaan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:23-25.

¹² Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:687-96.

¹³ Verhave JC, Wetzels JFM, Van der Kar NCAJ. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dia Transplant* 2014; 29: iv131-iv141.

¹⁴ SMPDC

¹⁵ 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.

¹⁶ Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2013; 368(23): 2169-81.

¹⁷ Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical haemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney International* 2015; 87: 1061-73.

¹⁸ Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney International* 2016; 89:701-11.

¹⁹ Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(1):84-93.

²⁰ Cofiel R, Kukreja A, Bedard K et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 2015; 125(21): 3253:62.

²¹ Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3: e003573.



Zorginstituut Nederland

Bijlage 2

Farmaco-economisch rapport voor eculizumab (Soliris®) bij de behandeling van aHUS

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 29 september 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014135011
Volgnummer	2015139168
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	drs. J.J. Enzing, P. Makai PhD
Afdeling	Sector Zorg
Fabrikant	Alexion

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.2.1	Pathofysiologie aandoening—11
1.2.2	Symptomen—12
1.2.3	Standaardbehandeling—12
1.3	Ziektebelasting—13
1.4	Epidemiologie—14
1.5	Onderzoeksvraag—14
2	Methoden—15
2.1	Literatuurstudie—15
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—18
2.3	Analyse techniek—18
2.3.1	Soort analyse—18
2.3.2	Economisch model—18
2.3.3	Modelaanname—19
2.3.4	Cyclusduur—21
2.3.5	Tijdshorizon—21
2.3.6	Perspectief—21
2.3.7	Discontering—22
2.4	Inputgegevens—22
2.4.1	Studiepopulatie—22
2.4.2	Effectiviteit—23
2.4.2.1	Klinische effecten—23
2.4.2.2	Transitiekansen—29
2.4.2.3	Kwaliteit van leven (Utiliteiten)—33
2.4.3	Kosten—35
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—39
2.5.1	Validatie—39
2.5.2	Gevoeligheidsanalyses—39
2.5.3	Univariate gevoeligheidsanalyses—39
2.5.4	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—41
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—45
3.1	Incrementele en totale effecten—45
3.2	Incrementele en totale kosten—45
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—46
3.4	Gevoeligheidsanalyses—46
3.4.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—46
3.4.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—49
3.4.3	Scenario-analyses—51
4	Discussie en Conclusies—53
4.1	Vergelijkende behandeling—53
4.2	Analysetechniek—53
4.3	Inputgegevens—53

4.4	Validatie en gevoeligheidsanalyses—54
4.5	Resultaten—54
4.6	Eindconclusie—55
5	Bijlage Baselines van de studies—57
6	Literatuur—61

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 standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) voor patiënten met atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS).

Over de effectiviteit concludeert het Zorginstituut in het separate Farmacotherapeutisch rapport dat bij de behandeling van plasmatherapie resistente aHUS patiënten eculizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling. In geval van plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten lijkt er eveneens sprake te zijn van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling, maar is het gevonden relatieve effect beduidend kleiner dan bij de plasmatherapie resistente aHUS patiënten. Vanwege de beperkingen in de studieopzet hebben we bij beide groepen patiënten zeer weinig vertrouwen in de gevonden effectgrootte. Eculizumab bij aHUS voldoet daarom voor beide groepen aHUS patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij de indicatie aHUS 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 3 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode. De analyse is uitgevoerd vanuit perspectief van het Nederlandse zorgstelsel (directe 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 standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie).

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 27,79 QALY per patiënt door inzet van eculizumab. De incrementele gezondheidswinst is volgens de aanvrager 22,01 QALY per patiënt ten opzichte van standaardbehandeling. In termen van levensjaren rapporteert de aanvrager 40,06 LYG per patiënt door inzet van eculizumab. In vergelijking met standaardbehandeling rapporteert de aanvrager een incrementele winst van 29,86 LYG per patiënt.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten opgenomen, maar niet de directe niet-medische kosten noch de indirecte niet-medische kosten. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 8.850.851. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 7.914.826 ten opzichte van de kosten bij standaardbehandeling.

De aanvrager is uitgegaan van levenslange behandeling met eculizumab. Levenslang behandelen wijkt af van de Nederlandse richtlijn, waarin staat dat na 3 maanden behandeling wordt beoordeeld of staken van de behandeling mogelijk is en of bij kinderen kan worden overgegaan op verlengde doserings-interval. Aangezien de duur van de behandeling, vanwege de hoge kosten van het geneesmiddel, van grote invloed is op de kosteneffectiviteit van de behandeling, heeft het uitgangspunt van levenslang behandelen een grote invloed op de gerapporteerde resultaten.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICERs) van € 265.074 per LYG en van € 359.575 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling.

De univariate gevoeligheidsanalyses van de aanvrager laten zien dat de ICER vooral gevoelig is voor variatie van leeftijd, medicijnkosten, de gebruikte studiepoupopulatie en het percentage sterfte aan niet niergerelateerde complicaties bij standaardbehandeling (in het model "excess death").

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de aanvrager laten zien dat de kans 0% is, dat eculizumab bij levenslang gebruik kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling bij een grens van €80.000/QALY. De gemiddelde ICER op basis van de 1000 simulaties die ZIN uitvoerde met het model van de aanvrager was € 356.229.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van eculizumab bij de behandeling van aHUS van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

Analyse techniek

- Niet-niergerelateerde complicaties ontbreken in de modelstructuur, terwijl deze ernstig en veelvoorkomend zijn.
- Binnen een deel van de aHUS patiënten treedt remissie op, ook bij standaardbehandeling, dit is niet verwerkt in het model.
- De analyse gaat uit van levenslang gebruik van eculizumab, terwijl de beroepsgroep ervan uit gaat dat discontinuering mogelijk is bij patiënten die na drie maanden een stabiele remissie hebben.
- Het model beperkt zich tot direct medische kosten en heeft daarmee geen maatschappelijk perspectief.

Inputgegevens

- De gebruikte gewichtsverdeling (die relevant is voor de dosering van eculizumab) is niet plausibel voor een populatie van 28 jarigen zoals het model gebruikt; 40% van hen zou volgens de gebruikte verdeling minder dan 40 kilo wegen.
- Zorginstituut Nederland heeft in het "Farmacotherapeutisch rapport eculizumab bij de behandeling van aHUS" geconcludeerd dat er een therapeutische meerwaarde is, maar dat ze zeer weinig vertrouwen heeft in de schattingen van

de uitkomstmaten. Hieruit volgt grote onzekerheid over de kosteneffectiviteitsresultaten.

- De effectiviteitsgegevens zijn gebaseerd op alle aHUS patiënten en houden geen rekening met heterogeniteit, zoals tussen patiënten die wel of niet sensitief zijn voor plasmatherapie, terwijl de kosteneffectiviteitsresultaten tussen deze groepen mogelijk sterk verschillen.
- Door zowel te werken met transities naar gezondheidstoestanden met lagere utiliteiten, als met een algemene decrement op de utiliteiten bij standaardbehandeling, is dubbeltelling van het effect van eculizumab niet uit te sluiten en zelfs aannemelijk.
- De gebruikte utiliteiten zijn niet plausibel, zo hebben patiënten met beperkt functieverlies door chronisch nierfalen in het model een utiliteit van 1, wat staat voor perfecte gezondheid.
- De kosten zijn gebaseerd op expert opinie en niet op kostenonderzoek.
- In het model zijn voor achtergrondsterfte per half jaar, achtergrondsterfte getallen per jaar gebruikt, waardoor deze sterfte in het model een factor 2 te hoog is.

Het Zorginstituut heeft gezien deze kritiepunten geen vertrouwen in de gepresenteerde effecten en kosteneffectiviteitsratio's.

De gerapporteerde kosteneffectiviteit van levenslange behandeling met eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg bij aHUS is zeer ongunstig. Mocht in de toekomst een farmaco-economisch model beschikbaar komen waarbinnen ervaringen met een kortere behandelperiode zijn meegenomen, dan zullen we deze opnieuw bezien. Onze verwachting is dat de kosteneffectiviteit dan gunstiger zal uitvallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 september 2016.

Afkortingen

aHUS	atypical Hemolytic Uremic Syndrome
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
Kvl	Kwaliteit van leven
LYG	Life years gained
QALY	Quality adjusted life years

1 Inleiding

Het Zorginstituut (destijds CVZ) heeft in 2012 besloten de beoordeling van specialistische geneesmiddelen te organiseren volgens de principes van het risicogericht pakketbeheer. Dit houdt in dat het Zorginstituut niet alle nieuwe middelen beoordeelt maar enkele selecteert op basis van prioriteringscriteria en beschikbare informatie. Eculizumab (Soliris®) bij de indicatie aHUS is in 2014 na overleg met belanghebbende partijen langs deze weg geagendeerd ondermeer vanwege het te verwachten kostenbeslag per patiënt per jaar en de naar verwachting zeer ongunstige kosteneffectiviteitsratio.

In dit rapport beoordelen we de kosteneffectiviteit van het weesgeneesmiddel eculizumab (Soliris®) bij de indicatie atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Dit doen we conform de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor eculizumab is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Het Zorginstituut heeft de initiële 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 kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de voortzetting van vergoeding van eculizumab middels het basispakket te komen.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij aHUS patiënten met de geregistreerde indicatie voor eculizumab. Eculizumab (Soliris®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van patiënten met atypische hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)ⁱ.

Daarnaast is eculizumab ook geïndiceerd voor gebruik voor de behandeling van patiënten met 'Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH).

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

1.2.1 *Pathofysiologie aandoening*

Atypische HUS wordt veroorzaakt door een abnormale werking van het complementsysteem. Het complementsysteem is essentieel in de verdediging tegen infecties.ⁱⁱ Het complementsysteem bevat meer dan 30 verschillende eiwitten, die belangrijk zijn voor het herkennen en opruimen van onder meer bacteriën en virussen. Bij patiënten met aHUS is dit systeem ontregeld en overactief. De eigen bloedvaten en bloedcellen worden daardoor beschadigd. Dit is vooral het geval in de bloedvaten van de nier (waardoor acuut nierlijden ontstaat), maar kan ook gebeuren in kleine bloedvaten van andere organen. Bloedplaatjes en andere bloedcellen snellen toe in een poging de schade te herstellen door een trombus te vormen. De vorming van trombi waardoor de bloeddoorstroming in de kleine

bloedvaten wordt verhinderd, wordt trombotische microangiopathie genoemd (TMA)¹. In de beschadigde bloedvaten worden bovendien de rode bloedcellen kapot gemaakt waardoor hun aantal daalt (anemie of bloedarmoede).ⁱⁱⁱ Wanneer de ziekte niet onder controle raakt, kan dit leiden tot onherstelbaar nierfalen. De ziekte kan uitgelokt worden door verschillende factoren, zoals een bovenste luchtweginfectie, maag-darmontsteking, zwangerschap, hoge bloeddruk maar ook door bepaalde medicatie.^{iv} In meer dan de helft van de patiënten met aHUS worden er afwijkingen in het complementsysteem teruggevonden.^{iv} Het hebben van een dergelijke genetische verandering maakt dat men 'vatbaarder' is voor het krijgen van aHUS.^v Bepaalde varianten in de genen CFH en MCP regelen de aanwezigheid en ernst van de ziekte.^{vi} AHUS onderscheidt zich van de typische vorm van HUS, die wordt veroorzaakt door de shiga toxine producerende E-coli bacterie.

1.2.2 *Symptomen*

De meest voorkomende symptomen van aHUS zijn: vermoeidheid, bloedarmoede, diarree, misselijkheid, kortademigheid en nierfalen.^{iv}

1.2.3 *Standaardbehandeling*

Indien de diagnose aHUS sterk wordt vermoed, wordt zo snel mogelijk begonnen met dagelijkse plasmaferese (eigen bloedplasma wordt gewisseld met plasma van donoren, PE) en/of complementremmers. Er zijn twee vormen van plasmatherapie, namelijk plasma-infusie (PI) en plasma-uitwisseling (PE). Daarnaast wordt het acute nierfalen behandeld met nierfunctievervangende therapie, de hoge bloeddruk met bloeddruk verlagende medicijnen en worden er bloedtransfusies toegediend bij ernstige bloedarmoede. Deze behandelingen zijn empirisch en primair gericht op het stabiliseren van de patiënt en verlichten van onomkeerbare nierschade door het gebruik van plasmatherapie. De rationale voor het gebruik van plasmatherapie in aHUS patiënten is het verwijderen van plasma, welke gemuteerde complement regulerende eiwitten of auto-antilichamen tegen complement regulerende eiwitten, door dit te vervangen door 'fresh frozen plasma' (FFP) van gezonde donoren in een poging tijdelijk de controle van het complementactiviteit te herstellen. Echter, er is slechts beperkte data beschikbaar welke de langetermijneffecten van plasmatherapie steunen en er zijn geen vergelijkende onderzoeken uitgevoerd die de veiligheid en effectiviteit bij aHUS-patiënten bevestigen. Daarnaast is plasmatherapie een intensieve behandeling welke leidt tot een slechte kwaliteit van leven bij patiënten die deze therapie ondergaan. Plasmatherapie is daarnaast geassocieerd met een risico op infecties, allergische reacties, trombose en verlies van vasculaire toegang en biedt een onvolledige omkering van TMA. AHUS-patiënten ondergaan daarnaast niertransplantaties, echter ondanks standaardbehandeling, veroorzaakt terugkeer van aHUS opnieuw nierschade in ongeveer 60-90% van de patiënten.^{vii} Uit registerdata blijkt dat tussen de 25% en 97% van de aHUS-patiënten, afhankelijk van de genetische afwijking, door plasmatherapie gehele of gedeelte remissie bereikt.^{vi}

In Nederland werd plasmatherapie bij vrijwel alle patiënten toegepast. Als de plasmatherapie aansloeg en het klinisch beeld van aHUS herstelde, werd de plasmatherapie geleidelijk geheel afgebouwd. Bij aHUS-patiënten die niet herstelden na een periode van vaak 12 weken behandeling met intensieve plasmatherapie, werd de plasmatherapie gestopt. Deze patiënten bleven nierinsufficiënt en dus dialyseafhankelijk. Patiënten die herstelden met plasmatherapie maar waarbij bij het afbouwen de aHUS recidiveerde, bleven chronisch afhankelijk van plasmatherapie. Op deze manier bleef een redelijk tot goede nierfunctie

¹ Bij TMA is sprake van een karakteristiek beschadigingspatroon van het bloedvatenendotheel, gekenmerkt door de lokale vorming van thrombi in kleine vaten en intravasculaire hemolyse, vaak klinisch gepaard gaand met hemolytische anemie en thrombocytopenie.

gewaarborgd. Dit betrof in Nederland een minderheid van de aHUS-patiënten (17% van de kinderen en bij volwassenen ligt dit percentage lager).

Effectiviteit plasmatherapie

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij aHUS-patiënten met een CFH mutatie gehele of gedeeltelijke remissie werd gevonden bij 67% van de met plasmatherapie behandelde patiënten. Echter, 30% van de patiënten overleed, 22% bereikte eindstadium nierfalen, 30% lijdt aan chronisch nierfalen en slechts bij 17,5% van de patiënten was sprake van een complete remissie. Interpretatie van deze data wordt bemoeilijkt omdat alle patiënten met aHUS zijn geïnccludeerd ongeacht de mate van plasmatherapie en het moment van start van de behandeling. Uit lange termijn gegevens blijkt dat 78% is overleden of eindstadium nierfalen heeft bereikt.^{xiv} Eveneens uit retrospectief onderzoek is gebleken dat plasmatherapie bij de MCP mutatie waarschijnlijk geen toegevoegde waarde heeft omdat zowel bij behandelde als onbehandelde patiënten remissie optreedt.^{xiv} Ongeveer 60% van de patiënten met aHUS reageren in het begin op plasmaferese. Historische gegevens suggereren dat 50% van de patiënten uiteindelijk lijden aan chronisch nierfalen.^{viii,ix,x} De review van Verhave et al. (2014) geeft aan dat verschillende reviews de effecten van plasmatherapie bij patiënten met aHUS, gebaseerd op studies waarbij het merendeel van de patiënten met een vorm van plasmatherapie werd behandeld. Bij 46% van de patiënten werd, ondanks de behandeling met een vorm van plasmatherapie, in het eerste jaar na diagnose ESRD bereikt en 5-19% van de aHUS-episodes leidde tot de dood.^{xi}

1.3 Ziektebelasting

Er zijn in de internationale literatuur geen eenduidige data te vinden over de ernst van de aandoening, zoals het risico's op overlijden ten gevolge van aHUS en de effecten van behandeling met plasmatherapie. Dit komt omdat aHUS een zeer zeldzame aandoening betreft die zeker in het verleden niet vaak tijdig herkend en gediagnosticeerd werd, patiënten in veel verschillende klinieken zijn opgenomen en zeer uiteenlopend behandeld zijn. Onderstaande data geven een beeld van de ernst van de aandoening.

In de acute fase van aHUS overlijdt ongeveer 25% van de patiënten.^{xii} Ongeveer 50% van de aHUS-patiënten ontwikkelen eindstadium nierfalen.^{xii, xiii} De kans op een relapse was in het onderzoek van Fremeaux et al. (2013) 40%. Campistol et al. (2013) geven in hun publicatie aan dat het risico te overlijden of eindstadium nierfalen te bereiken in het eerste jaar van aHUS afhankelijk van de mutatie tussen de 30 en 70% ligt. Alleen bij mutaties in het MCP-gen lijkt dit lager te liggen, namelijk 0-6%. Volgens deze publicatie ligt het risico op herhaling van een aHUS rond de 50% (range 10-90%). De prognose is het slechts voor patiënten met de CFH mutatie, waarbij 20-30% binnen het eerste jaar overlijdt en 40% van de overlevende eindstadium nierfalen bereikt in het eerste jaar.^{xiv} AHUS-patiënten met de MCP mutatie en diagnose op de leeftijd tussen de 12-18 jaar hebben de beste prognose. Deze patiënten hebben een terugkerende vorm van aHUS maar een risico van tussen de 15-30% op eindstadium nierfalen na vijf jaar.^{xiv} Bij patiënten met een CD46 (MCP) mutatie lijdt op de lange termijn 30% van de patiënten aan eindstadium nierfalen.^{xv} Van de CFI gemuteerde patiënten bereikt de helft van de patiënten in het eerste jaar eindstadium nierfalen, maar de andere helft herstellen en hebben een gunstige afloop.^{xiv} In de periode drie tot vijf jaar na de start van aHUS is het risico op overlijden of het ontwikkelen van terminale chronisch nierfalen in de meeste gevallen tussen de 60-75% (range 6-75%). Van te voren is (nog) niet te voorspellen of er sprake is van een eenmalig, enkele keer terugkomend of sterk recidiverend vorm van aHUS. Campistol et al. (2013) geven aan dat er sprake is van klinische heterogeniteit tussen niet-verwante patiënten met dezelfde mutatie. Dit

suggereert dat er additionele genetische en omgevingsfactoren moeten bestaan die de ontwikkeling en progressie van de ziekte moduleren.

Om de relevante referentiewaarde voor de ICER te bepalen, kwantificeren we de ziektelast. Kwantitatief wordt ziektelast vastgesteld met de proportional shortfall methode. Volgens deze benadering wordt ziektelast uitgedrukt met de volgende formule:

$$1 - (\text{Resterende QALY met aHUS} / \text{Resterende QALY voor een gezond persoon})$$

Of anders geformuleerd:

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

Op dit moment beschikken we niet over waarde van de gemiddelde kwaliteit van leven onder patiënten met aHUS, noch over de gemiddelde levensverwachting van patiënten met aHUS. Deze waarden zouden uit een methodologisch voldoende farmaco-economisch model kunnen worden afgeleid, maar daarover beschikt het Zorginstituut niet. Wel weten we dat een deel van de aHUS patiënten overlijdt aan de ziekte en dat een groot deel eindstadium nierfalen ontwikkeld (ziektelast eindstadium nierfalen met nierdialyse: 0,290^{xvi}). Gegeven de grote onzekerheid over het natuurlijk ziekteverloop van aHUS, en gegeven de verhoogde sterfte en de ernstige complicaties, werken we voorlopig met een scenario waarbij de ziektelast valt tussen 0,71-1,0.

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

Daaruit volgt dat we de maximale referentiewaarde van € 80.000/QALY gebruiken, tot nadere informatie beschikbaar is.

1.4 **Epidemiologie**

De ziekte aHUS komt slechts in 5-10% van alle HUS patiënten voor en wordt zowel bij kinderen als volwassenen gezien. De inschatting is dat in Nederland de diagnose aHUS 15-20 keer per jaar wordt gesteld (5 kinderen en 10-15 volwassenen).^v In het Radboudumc expertisecentrum Zeldzame Nierziekten zijn meer dan 100 patiënten met de diagnose aHUS bekend.

1.5 **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van eculizumab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat 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 van eculizumab ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van het door de aanvrager ingediende dossier "Initial Pharmacoeconomic Evaluation and design of Outcomes Research Dossier for eculizumab (Soliris) for the treatment of: atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)" (15 oktober 2014).

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

- "atypical hemolytic uremic syndrome" & "quality of life"
- "atypical hemolytic uremic syndrome" & "cost"

De aanvrager gaf aan geen voor het model relevante publicaties gevonden te hebben. (In tabel 1 staan de studies die de aanvrager heeft verwerkt in het model. Dit zijn geen studies gericht op kosteneffectiviteit).

Het Zorginstituut kan zich vinden in deze zoektermen en heeft de literatuursearch in PubMed herhaald om eventuele nieuwe studies te vinden. Daarbij kwamen publicaties (Ardissino et al. 2014^{xvii}, Ardissino et al. 2015^{xviii}, Wetzels et al. 2015^{xix}) naar voren over de discontinuering van eculizumab. De resultaten van deze studies, gebaseerd op enkele patiënten, lijken aan te sluiten bij de concept richtlijn van de aHUS werkgroep^{xx} die discontinuering na een periode van gebruik, gevolgd door strikte monitoring op terugval, aanbeveelt voor patiënten met aHUS die een stabiele remissie hebben bereikt.

Discussie

De publicaties over discontinuering zijn niet verwerkt in het dossier van de aanvrager. Discontinuering van eculizumab heeft, door de hoogte van de geneesmiddelenkosten, wel een grote invloed op de kosteneffectiviteit.

Naast de publicaties over discontinuering is een studie gevonden (Gatault et al. 2015^{xxi}) die suggereert dat meer op het individu afgestemde doseringen van eculizumab kunnen leiden tot meer doelmatige inzet van het middel.

Tabel 1. Door de aanvrager gebruikte studies (overgenomen uit Farmacotherapeutisch rapport)

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
C08-002A/B	Prospectief, open label, single arm, multicenter, 26 weken + extensie (mediaan 64 weken, range 2 tot 90)), ITT	17 (16 volwassenen en 1 adolescent) 13 patiënten in extensie (76%)	<ul style="list-style-type: none"> - volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - vroege stadium aHUS met bewijs van ernstige TMA met acute verslechtering nierfunctie. - pas gediagnosticeerd met aHUS of die een terugval ervaren of in geval van herhaling ziekte na transplantatie - PT resistent - zie voetnoot# - een bloedplaatjestelling van $\leq 150 \times 10^9/l$, ondanks PF/PI, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrenzen. 	<p>Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken. Vergelijking met baseline</p> <p>Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.</p>	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verandering aantal bloedplaatjes - normalisatie bloedplaatjes - hematologische normalisatie (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie) <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA interventie rate - TMA voorvalvrije status - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine - complete TMA respons - veiligheid 	hoog

C08-003A/B	Prospectief, open label single arm, ITT, 26 weken + extensie (mediaan 62 weken, range 26 tot 74), ITT	20 (15 volw en 5 adolescenten) 19 patiënten in extensie (95%)	- volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - chronische stadium aHUS met ogenschijnlijke controle van TMA door gebruik PT. - aanhoudend aangetaste nierfunctie - PT: ≥ 1 PT per 2 weken en niet meer dan 3 PT's/week voor ten minste 8 weken voor de eerste dosis eculizumab. - geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van TMA	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken. Vergelijking met baseline Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.	Primair: - TMA voorvalvrije status - aantal patiënten dat hematologische normalisatie bereikten (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie)* Secundair: - TMA interventie rate - vermindering van TMA - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine niveau - LDH respons - complete TMA respons* - veiligheid	hoog
C10-004	Prospectief, open label single arm, multicenter	41	Volwassen patiënten, bloedplaatjes < ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse (zoals een stijging van LDH in serum, een serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse).	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken.	- bloedplaatjes - hematologische normalisatie - complete TMA respons - TMA voorvalvrije status - aantal TMA interventies - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m ²	Hoog
C10-003	Prospectief, open label single arm, multicenter	22	Pediatrische en adolescenten patiënten	Afhankelijk van het gewicht	- toename aantal bloedplaatjes - bloedplaatjes normalisatie - hematologische normalisatie - complete TMA respons - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m ²	Hoog

vertoonden een afname in het aantal bloedplaatjes ondanks ten minste 4 PT's in één week voor screening. Op moment van screening was het aantal bloedplaatjes <150 x 10⁹/L en ten minste 25% lager dan het gemiddelde van drie bloedplaatjes tellingen verkregen tijdens de meest recente TMA remissie en ten minste 1 maand minstens een maand uit elkaar tijdens die remissie voorafgaand aan screening. Als historische tellingen niet beschikbaar waren, diende het aantal bloedplaatjes aan het begin van de huidige aHUS exacerbatie $\leq 75 \times 10^9/l$ en de bloedplaatjes telling op moment van screening $\leq 100 \times 10^9/l$ ondanks PT behandeling van ten minste 4PT's in de week voor de screening.

* deze uitkomstmaat is opgelegd door de EMA. Op het moment dat de primaire uitkomstmaat TMA voorvalvrije fase statistisch significant was in vergelijking met baseline, werd een aanvullende primaire uitkomstmaat geëvalueerd, namelijk hematologische normalisatie.

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

In de farmaco-economische analyse bestaat standaardbehandeling uit plasmatherapie. Dialyse en transplantatie zijn ook deel van het model, namelijk als zorg in geval van bepaalde complicaties.

Conclusie

Het Zorginstituut kan zich in de keuze van vergelijkende behandeling vinden.

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.

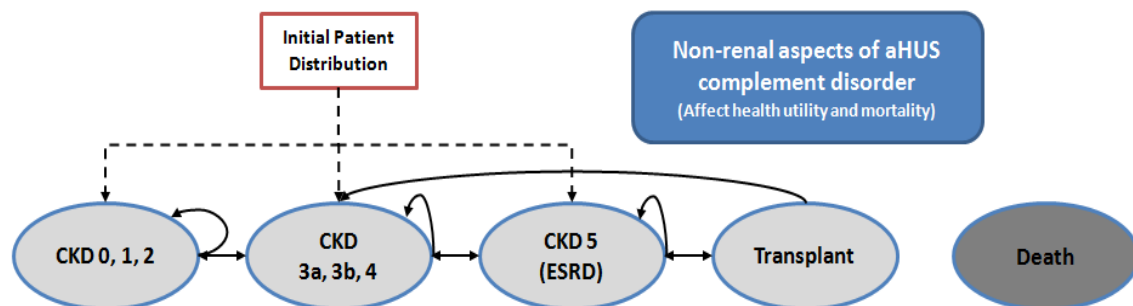
Conclusie soort analyse

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 cyclusblijftijd van zes maanden en een tijdshorizon van levenslang.

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



Figuur 1 geeft een schematische weergave van de modelstructuur. De modelstructuur brengt het ziekteverloop van aHUS terug tot het hebben van chronisch nierfalen (chronic kidney disease, CKD) in een bepaalde stadium (0 tot en met 5). Complicaties anders dan nierziekte zijn niet expliciet gemodelleerd in gezondheidstoestanden, maar komen terug als een vast halfjaarlijks aanvullend sterftepercentage (excess mortaliteit) in het model. Het model kent de volgende vijf gezondheidstoestanden:

1. CKD-stadium 0,1 of 2 (geen tot beperkt functieverlies);
2. CKD-stadium 3a, 3b of 4 (middel tot zwaar functieverlies);
3. CKD-stadium 5 (eindstadium nierfalen, ESRF);
4. Niertransplantatie;
5. Overlijden.

Figuur 1 geeft niet alle mogelijke overgangen binnen het model weer. De overgang van elke gezondheidstoestand naar gezondheidstoestand "5. Overlijden" is voor de overzichtelijkheid in het figuur weggelaten.

De patiënten starten in het model verdeeld over de eerste vier gezondheidstoestanden, allen met dezelfde leeftijd. Het model maakt geen onderscheid tussen patiënten die wel of niet sensitief zijn voor plasmatherapie, ook maakt het geen onderscheid tussen patiënten met verschillende genetische mutaties.

Discussie model

- Door TMA lopen patiënten continue risico op orgaanschade, aan hun nieren, maar ook aan hun hersenen, hart, longen, maag en darmen. Deze complicaties, zoals bijvoorbeeld CVA's, leiden tot ziekte en voortijdige sterfte. De aanvrager geeft aan door gebrek aan data complicaties anders dan nierziekte niet expliciet gemodelleerd te hebben. Deze mogelijke complicaties zijn impliciet verwerkt in de utiliteiten bij standaardbehandeling en in excess mortaliteit bij standaardbehandeling. Die excess mortaliteit bij standaardbehandeling is 1,2% per half jaar in het Excel model, voor eculizumab gebruik is er geen excess mortaliteit gerekend in het model. De complicaties zijn zeer bepalend voor de resultaten, maar zijn niet expliciet in de modelstructuur verwerkt.
- Het is aannemelijk dat door de clustering van CKD-stadia het model minder nauwkeurig is. Door deze clustering kent het model aan iemand zonder nierziekte dezelfde utiliteit en kosten toe, als aan iemand met beperkt verlies van nierfunctie.

Conclusie model

Zorginstituut Nederland kan zich niet vinden in het gebruikte model omdat niet alle ernstige complicaties expliciet in het model verwerkt zijn. Daardoor geeft het model mogelijk geen goed beeld van de kosteneffectiviteit van de behandeling van aHUS met eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling.

2.3.3

Modelaannames

Het model gaat uit van de volgende aannames (tabel 2):

Tabel 2. Overzicht modelaannames

	<i>Aanname</i>	<i>Bron</i>
1	Patiënten karakteristieken in de trials komen overeen met de daadwerkelijke patiëntenpopulatie in Nederland.	Aanname
2	Eculizumab blijft effectief zolang de behandeling wordt voortgezet; patiënten krijgen levenslang behandeling.	Klinische trials en SMPc label.
3	Gedurende de gemodelleerde periode komt er geen biosimilar beschikbaar die eculizumab kan vervangen.	Aanname
4	De gemiddelde mortaliteit van alle patiënten met eindstadium nierfalen in de registratie Nierfunctievervanging Nederland is van toepassing op patiënten met eindstadium nierfalen door aHUS.	Aanname
5	Patiënten die standaardbehandeling ontvangen hebben wel kans om te overlijden aan complicaties anders dan eindstadium nierfalen, patiënten die eculizumab gebruiken hebben die kans niet.	Aanname
6	Er bestaan geen relevante subgroepen van aHUS patiënten waartussen het natuurlijk verloop van aHUS afwijkt: de populatie met aHUS patiënten is homogeen.	Aanname
7	Het absolute verschil in kwaliteit van leven tussen patiënten met en zonder eculizumab, is binnen elke gezondheidstoestand gelijk.	Aanname
9	Patiënten die standaardbehandeling krijgen kunnen geen verbetering van hun nierfunctie krijgen (lager CKD-stadium), patiënten die eculizumab gebruiken kunnen dat wel.	Klinische trials
10	De utiliteiten en kosten tussen CKD-stadia 0 t/m 2 zijn onderling vergelijkbaar. Evenals de utiliteiten en kosten tussen CKD-stadia 3a t/m 4.	Aanname
11	Er is geen sprake van (spontane) genezing (remissie) van aHUS.	Aanname
12	Alleen niergerelateerde complicaties zijn relevant bij het goed modelleren van de ziekte aHUS.	Aanname
13	De overgangskansen (leeftijdsafhankelijke achtergrondsterfte uitgezonderd) tussen gezondheidstoestanden zijn stabiel door de tijd.	Aanname
14	Eculizumab gebruikers ondergaan geen niertransplantaties.	Klinische trials

Deze aannames komen deels verderop ter sprake.

Discussie modelaannames

- Naar aanleiding van aanname 2. In de richtlijn van werkgroep aHUS komt de werkgroep tot de conclusie dat er geen bewijs is voor de noodzaak van levenslange behandeling. Indien er na drie maanden sprake is van normalisatie van TMA kan er in overleg met de werkgroep aHUS gestopt worden met de behandeling met eculizumab. Zorgvuldig monitoren van deze patiënten is dan wel aangewezen. Dit wijkt af van de levenslange behandeling met eculizumab in het model van de aanvrager.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd met de beroepsgroep een scenario te ontwikkelen waarbinnen eculizumab niet levenslang gebruikt wordt, maar waarbinnen het merendeel van de patiënten na drie maanden gebruik stopt, gevolgd wordt en voor een beperkt deel weer start met eculizumab. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

- Naar aanleiding van aanname 5. Het lijkt niet direct aannemelijk dat eculizumab gebruikers geen kans op complicaties hebben.
- Naar aanleiding van aanname 6. Uit de studies (C08-002A/B en C08-003A/B) komt naar voren dat de effectiviteit van eculizumab mogelijk verschilt tussen de patiëntengroep die wel sensitief is voor plasmatherapie en de patiëntengroep die dat niet is. Het lijkt voor de farmaco-economische analyse zinnig wel subgroepen te onderscheiden. Mogelijk is ook onderscheid in subgroepen per genetische mutaties zinvol.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd onderscheid te maken tussen enerzijds patiënten die sensitief zijn voor plasmatherapie en anderzijds patiënten die dat niet zijn, en voor beide groepen de resultaten van de economische evaluatie beschikbaar te stellen. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

- Naar aanleiding van aanname 9. Het lijkt niet direct aannemelijk dat er geen patiënten zijn met standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) die een verbetering van nierfunctie krijgen.
- Naar aanleiding van aanname 11. Binnen een deel van de aHUS-patiënten treedt remissie op, ook bij standaardbehandeling, deze remissies zijn niet verwerkt in het model. Het is aannemelijk dat deze invloed hebben op de resultaten.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd in het model te verwerken dat bij een deel van de patiënten bij standaardbehandeling remissie optreedt. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie modelaannames

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modelaannames zoals het niet onderscheiden van subgroepen en het niet modelleren van remissie bij standaardbehandeling. De aanname van de noodzaak van levenslange behandeling sluit niet aan bij de Nederlandse richtlijn.

2.3.4 *Cyclusduur*

De aanvrager heeft een cyclusduur van half jaar gebruikt.

2.3.5 *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 sluit de levenslange tijdshorizon goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

2.3.6 *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 (mantelzorg, reiskosten) en de indirecte niet medische kosten (productiviteitsverliezen) vormen geen onderdeel van het model.

Discussie

Door het beperkte perspectief zijn niet alle relevante kosten zichtbaar, zoals de

kosten van mantelzorg en de reiskosten van de patiënten die regelmatig naar het ziekenhuis moeten voor plasmatherapie en dialyse, en productiviteitsverliezen. Door het ontbreken van productiviteitsverliezen wordt niet gekwantificeerd wat eculizumab mogelijk opbrengt door hogere arbeidsparticipatie. Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd productiviteitsverliezen op te nemen in het model, zodat de eventuele economische effecten door meer of minder deelname aan het arbeidsproces gekwantificeerd worden. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie perspectief

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

2.3.7 *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%.

2.4 **Inputgegevens**

2.4.1 *Studiepopulatie*

De patiënten starten in het model van de aanvrager met een leeftijd van 28 jaar (deze leeftijd bepaalt ondermeer de achtergrondsterfte), dit is de mediane leeftijd zowel in studie C08-002A/B als in studie C08-003A/B (zie bijlage). C08-002A/B betreft een populatie aHUS-patiënten waarbij TMA ondanks behandeling met plasmatherapie progressief is (plasmatherapie-resistent) en C08-003A/B betreft aHUS-patiënten die geen TMA progressie vertonen bij behandeling met plasmatherapie (plasmatherapie sensitief).

De verdeling over de gezondheidstoestanden in het model zijn gebaseerd op de baseline van diezelfde studies (de Estimated GFR bepaalt het CKD-stadium): een klein deel van hen (6%) start in gezondheidstoestand 1, 46% in gezondheidstoestand 2 en de overige 48% in gezondheidstoestand 3.

In het model wordt uitgegaan dat 60% van de patiënten op baseline, dus bij een leeftijd van 28 jaar, meer dan 40 kilo weegt, 10% tussen de 5 en 10 kilo, 10% tussen 10 en 20 kilo, 10% tussen 20 en 30 kilo en 10% tussen 30 en 40 kilo. Deze gewichtsverdeling is gebaseerd op de gebruikscijfers van eculizumab binnen patiënten met aHUS in Europa.

Het model van de aanvrager baseert de effectiviteit van eculizumab op de transitie op patiëntniveau zoals waargenomen binnen vier eenarmige trials C08-002A/B, C08-003A/B, C10-003 en C10-004 (voor baselines zie bijlage). De aanvrager geeft aan dat het bij de laatste twee trials interim data uit lopende prospectieve studies betreft. Studie C10-003 includeerde kinderen (n=22) met aHUS en verschijnselen van TMA. Studie C10-004 includeerde volwassen patiënten (n=41) met verschijnselen van TMA, zonder de noodzaak van chronische dialyse.

Het ziekteverloop bij standaardbehandeling is gebaseerd op de studies C08-002A/B en C08-003A/B, namelijk door te kijken naar de periode voor start met eculizumab..

Discussie

- Naar aanleiding van de farmaco-therapeutische beoordeling van het Zorginstituut wordt het expertisecentrum gevraagd of de baselinekarakteristieken overeen komen met de aHUS-patiëntenpopulatie in

Nederland om te kunnen oordelen of de resultaten van de onderzoeken te generaliseren zijn naar de Nederlandse populatie.

Het aHUS expertise centrum heeft aangegeven dat de baseline karakteristieken gebruikt in de gerapporteerde studies van Licht et al en Rathbone et al grotendeels overeenkomen met de kenmerken van de Nederlandse aHUS populatie.

- Het lijkt niet aannemelijk dat 40% van een groep van patiënten met een leeftijd van 28 minder weegt dan 40 kilo. De gebruikte gewichtsverdeling lijkt die van een populatie van alle leeftijden, waarvan 28 jaar mogelijk de mediaan is. Een dergelijke benadering levert foutieve resultaten, bijvoorbeeld doordat de toegepaste achtergrondsterfte geen rekening houdt met een dergelijke impliciete leeftijdsverdeling. De gewichtsverdeling leidt tot een onderschatting van de geneesmiddelenkosten.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een gewichtsverdeling toe te passen die onderbouwd is voor een Nederlandse populatie van 28 jarigen met aHUS. Dit heeft de aanvrager niet gedaan, wel leverden ze een gevoeligheidsanalyse waaruit blijkt dat de ICER met ruim €20.000 per QALY stijgt wanneer in het model de patiënten allen een volwassen gewicht hebben.

- Gezien dat de relatieve effectiviteit van eculizumab gunstiger lijkt bij patiënten die niet plasmasensitief zijn, dan bij patiënten die dat wel zijn, en verschil in zorgverlening in geval van standaardbehandeling, lijkt het onwenselijk om de studiepopulaties van patiënten die sensitief zijn voor plasmatherapie samen te voegen met de studiepopulatie van patiënten die dat niet zijn.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd het ziekteverloop bij standaardbehandeling apart te bepalen voor patiënten die sensitief zijn voor plasmatherapie enerzijds en voor patiënten die niet sensitief zijn voor plasmatherapie anderzijds en daarmee aparte analyses uitvoeren voor elk van deze twee subgroepen. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

- Het ziekteverloop bij standaardbehandeling is alleen gebaseerd op volwassenen (C08-002A/B en C08-003A/B), mogelijk is het model hierdoor niet bruikbaar voor kinderen.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager de effectiviteit van de standaardbehandeling (wat neerkomt op het ziekteverloop zonder eculizumab behandeling) bij kinderen te onderbouwen. De aanvrager reageerde hierop met een onderbouwing dat kinderen met aHUS met eculizumab behandeld dienen te worden, maar gaf geen informatie over het ziekteverloop bij kinderen.

2.4.2 Effectiviteit

2.4.2.1 Klinische effecten

Tabel 3 geeft een samenvatting van de gunstige effecten van eculizumab bij aHUS. In het model zijn studiegegevens op patiëntniveau verwerkt om het verloop bij gebruik van eculizumab te modelleren vanuit de waargenomen transitie tussen gezondheidstoestanden bij de patiënten. Daarbij zijn waarnemingen over een periode van 6 tot 42 maanden (per patiënt verschillend) geëxtrapoleerd naar de volledige levensduur van de gemodelleerde patiënten.

Discussie

- Uit de farmaco-therapeutische beoordeling van het Zorginstituut blijkt dat er zeer weinig vertrouwen bestaat in de schatting van de effectgrootte van de uitkomstmaten (mortaliteit, TMA interventies per dag, nierfunctie, kwaliteit van leven).

Conclusie

Uit de onzekerheid over de effectgrootte volgt logischerwijs dezelfde onzekerheid

over de kosteneffectiviteit.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager, vanwege het weinige vertrouwen in de schattingen van de effectgrootte, de gevoeligheidsanalyses met bovengemiddeld ruime bandbreedtes uit te voeren. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Tabel 3. Gunstige effecten van eculizumab vergeleken met baseline bij patiënten met aHUS (overgenomen uit Farmacotherapeutisch rapport)

	<i>eculizumab voormeting (n =)</i>	<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>	<i>p</i>
<i>primaire eindpunt</i>					
Mortaliteit	trial 1: C08-002A/B	N=17 0/17 (0%)	Trial 1: 13 patiënten bleven eculizumab ontvangen tijdens extensie (76%). Op moment van data cut off (64 weken) was de behandelduur tussen de 2-90 weken. Trial 2: 19 patiënten bleven eculizumab gebruiken tijdens extensie (95%). Op het moment van data cut off (62 weken) was de behandelduur tussen de 26-74 weken.	Trial 1: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 11 patiënten eculizumab (5 studiegenesmiddel, 6 overgestapt naar commercieel, 2 teruggetrokken). De mediane behandelduur was 100 weken (spreiding 2-145). Trial 2: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 18 patiënten eculizumab (16 studiegenesmiddel, 2 overgestapt naar commercieel). De mediane behandelduur was 114 weken (spreiding 26-129).	
	trial 1: C08-003A/B	N=20 0/20 (0%)	0/13 en 4 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek	0/11 (0%) en 6 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek	
	C10-004 ¹	N=41 0/41 (0%)	0/20 (0%) of 0/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek	1/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek	
	C10-003 ¹	N=22 0/22 (0%)			

	<i>eculizumab voormeting</i> (n =)	<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>	<i>p</i>
Geschatte gemiddelde GFR (ml/min/1.73m ²) ^{xxii}	trial 1: C08-002A/B	19 ml/min/1.73 m ² (spreiding 5-59)	25 ml/min/1.73 m ² (sd 30) (n=12)	37 ml/min/1.73 m ² (SD: 30) (n=9)	Alle meetpunten P<0.0164
	trial 2: C08-003A/B	28 ml/min/1.73 m ² (spreiding 6-72)	7 ml/min/1.73 m ² (sd 10) (n=17)	Median 11 ml/min/1.73 m ² (spreiding - 42 ;30) Mean 2 jaar: 8 ml/min/1.73 m ² (sd 17) (n=15)	P<0.01 (26 wk en 1 jaar) p=0.0959
	C10-004	Mean: 26.1 ml/min/1.73 m ² (95% CI 19.8; 32.4)			P<0.0001
	C10-003	Mediaan : 58 (spreiding 0-146)			
<i>Verbetering in CKD van ten minste 1 stadium</i> ^{xxii i}	trial 1: C08-002A/B	10/17 (59%) (95% CI: 33-82)	11/17 (65%)	12/17 (71%) (95% CI: 44-90)	
	trial 2: C08-003A/B	7/20 (35%) (95% CI: 15-59)	9/20 (45%)	12/20 (60%) (95% CI: 36-81)	
	C10-004	26 (63%)			
	C10-003	17/22 (77%)			
<i>Aantal interventies (PE/PI en/of</i>	trial 1: C08-002A/B	0 (0;0.31)	0 (0;0.31)	0 (0;0.31)	<0.0001
	trial 2: C08-003A/B	0.88 (0.04;1.59)			

<i>dialyse)mediaan, (min;max)</i>	trial 2: C08-003A/B	0.23 (0.05;1.09)	0	0	0	<0.0001
	C10-004	24 afhankelijk van dialyse	20/24 gestopt met dialyse (83%)	2 gestart tijdens eerste 26 weken		
	C10-003	0.4 (0;1.7)	0 (0; 1.01)			
	<i>eculizumab voormeting (n =)</i>					
		<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>		<i>p</i>
<i>Gemiddelde verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D)*^{xxiii}</i>	trial 1: C08-002A/B	Niet gerapporteerd	0.32 (95% CI 0.24-0.39)	0.30 (95% CI 0.25-0.35) (64 weken)	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	trial 2: C08-003A/B	Niet gerapporteerd	0.10 (95% CI 0.05-0.15)	0.13 (95% CI 0.08-0.18) (62 weken)#	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	C10-004	Niet gerapporteerd	QoL significantly improved			
<i>Aantal patiënten met verbetering in KVL >0.06^{xxii}</i>	trial 1: C08-002A/B		12/15 (80%) 2 onbekend	13/15 (87%) 2 onbekend	Niet beschikbaar	
	trial 2: C08-003A/B		8/11 (73%) 9 onbekend	8/11 (73%) 9 onbekend		

* Er is sprake van een klinisch relevant verschil bij een verandering van 0.06

Data were calculated with the use of an index scored according to the tim-tradeoff value set for the United States.

& Data van 11 personen kon worden geanalyseerd.

2.4.2.2

Transitiekansen

In tabel 4 staan de transitiekansen, zoals gebruikt in het model. Deze zijn gebaseerd op gegevens uit verschillende studies en aannames, zoals genoemd in de laatste kolom van de tabel.

Tabel 4. Transitiekansen binnen het model van de aanvrager

<i>Transitiekans</i>	<i>Waarde</i>	<i>Onderbouwing</i>
Eculizumab CKD transitions	Zie tabel 5	Zie de toelichting na deze tabel.
Eculizumab transition from ESRF to kidney transplant	0%	No patient had a transplant that was not already scheduled in the clinical trials.
Eculizumab transition from CKD 5/ESRF to Death for eculizumab	8.0%	Age-adjusted mortality rate based on Dutch End-Stage Renal Disease Registry (Registratie Nierfunctieovergang Nederland) 2011. Available: https://www.renine.nl/page?id=home&lang=en .
Eculizumab excess death	0%	Zero deaths out of 37 patients was observed in the first year of the eculizumab trials (Legendre et al.); model predicts 4% of ecu treated patients will have died at the end of one year from ESRD in the absence of an excess death rate.
BSC excess death (except from transplant/ESRF), 6-month period	1.2%	Coppo et al., 2010, all patients
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month period	36.7%	Data analysis C08-002 and 003 of pre-treatment period
BSC likelihood of a 30 point EGFR drop, 6-month tp	0.0%	Data analysis C08-002 and 003 of pre-treatment period
BSC likelihood of a kidney transplant conditional in being in ESRF	34.9%	Pre-treatment period, C08-002 and C08-003.
BSC transplant success rate	25.0%	Legendre et al NEJM 2013; Zuber, Nat Rev Nephrol 2011; Le Quintrec M, J Transplant 2013; Noris et al 2010
BSC transplant excess mortality rate	5.0%	Expert opinion in personal communication on September 29: "Prof. Wetzels noted separately that patients on dialysis (non-transplant) have

		a 10% mortality rate vs transplant patients after 1 year who have a 5% mortality rate"
BSC ESRD excess mortality rate	8.0%	Age-adjusted mortality rate based on Dutch End-Stage Renal Disease Registry (Registratie Nierfunctievervanging Nederland) 2011. Available: https://www.renine.nl/page?id=home&lang=en . Per personal communication on September 29: "Using this source is conservative", according to Prof. Wetzels, who stated that "it would be a little bit higher for aHUS", but he could not quantify.
Background mortality for BSC and eculizumab patients	Variable	Age adjusted and based on Netherlands life tables

Toelichting "Eculizumab CKD transitions" (Ziekteverloop bij eculizumab behandeling)
 De "Eculizumab CKD transitions" gebruikt in het model zijn gebaseerd op de transities tussen CKD stadia die patiënten doormaakten tijdens de studies. Vanuit de studies werd één Markov matrix voor eculizumab opgesteld door het gewogen gemiddelde te nemen van zeven Markov matrixen, die elk een bepaalde tijdsperiode in de studies betroffen (baseline tot week 26, week 26 tot 42, week 52 tot 78, week 78 tot 104, week 104 tot 130, week 130 tot 156, week 156 tot 182). Het resultaat staat in tabel 5, waarin patiënten in de donkere cellen zijn verslechterd, patiënten in de lichtere cellen zijn verbeterd.

Tabel 5. Transitiekansen bij gebruik eculizumab binnen model van de aanvrager

:		To:						
		CKD 0	CKD 1	CKD 2	CKD 3a	CKD 3b	CKD 4	CKD 5
From	CKD 0	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	CKD 1	2.4%	42.9%	9.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	CKD 2	3.2%	11.3%	40.3%	9.7%	3.2%	0.0%	1.6%
	CKD 3a	0.0%	6.0%	22.0%	38.0%	6.0%	0.0%	0.0%
	CKD 3b	1.3%	3.9%	3.9%	13.2%	50.0%	6.6%	0.0%
	CKD 4	0.0%	3.1%	6.2%	1.5%	16.9%	47.7%	7.7%
	CKD 5	0.0%	8.1%	11.6%	8.1%	5.8%	10.5%	38.4%

Discussie ziekteverloop bij eculizumab behandeling

- Op basis van enkele jaren behandeling met een beperkt aantal patiënten voor de laatste datapunten is het effect van eculizumab geëxtrapoleerd naar levenslang. Dit geeft een overschatting van de effecten, in het geval dat de positieve effecten in de beginperiode relatief groot zijn.
- Deze aanpak heeft de achterliggende aanname dat de transitiekansen stabiel zijn door de tijd, dat wil zeggen dat de kans op verbetering niet verandert wanneer iemand ouder wordt.

Toelichting "BSC excess death"

Per jaar wordt 2,4% (2 x 1,2%) sterfte toegevoegd (bovenop sterfte aan nierziekte en transplantatie) bij standaardbehandeling. Dit is gedaan door toe te rekenen naar

de 13% sterfte (7 van de 54 patiënten) bij 18 maanden follow-up in de Coppo (2010) studie. Het toegepaste sterftepercentage voor complicaties is binnen elke gezondheidstoestanden hetzelfde.

Discussie

- Omdat het ziekteverloop bij standaardbehandeling op een beperkt aantal patiënten is gebaseerd, is het extra wenselijk om deze transitie op externe data te valideren, bijvoorbeeld uit registraties om een beeld te krijgen van de betrouwbaarheid van deze aantallen voor de andere populaties.

Toelichting "BSC likelihood of a 15 point EGFR drop " (Ziekteverloop bij standaardbehandeling)

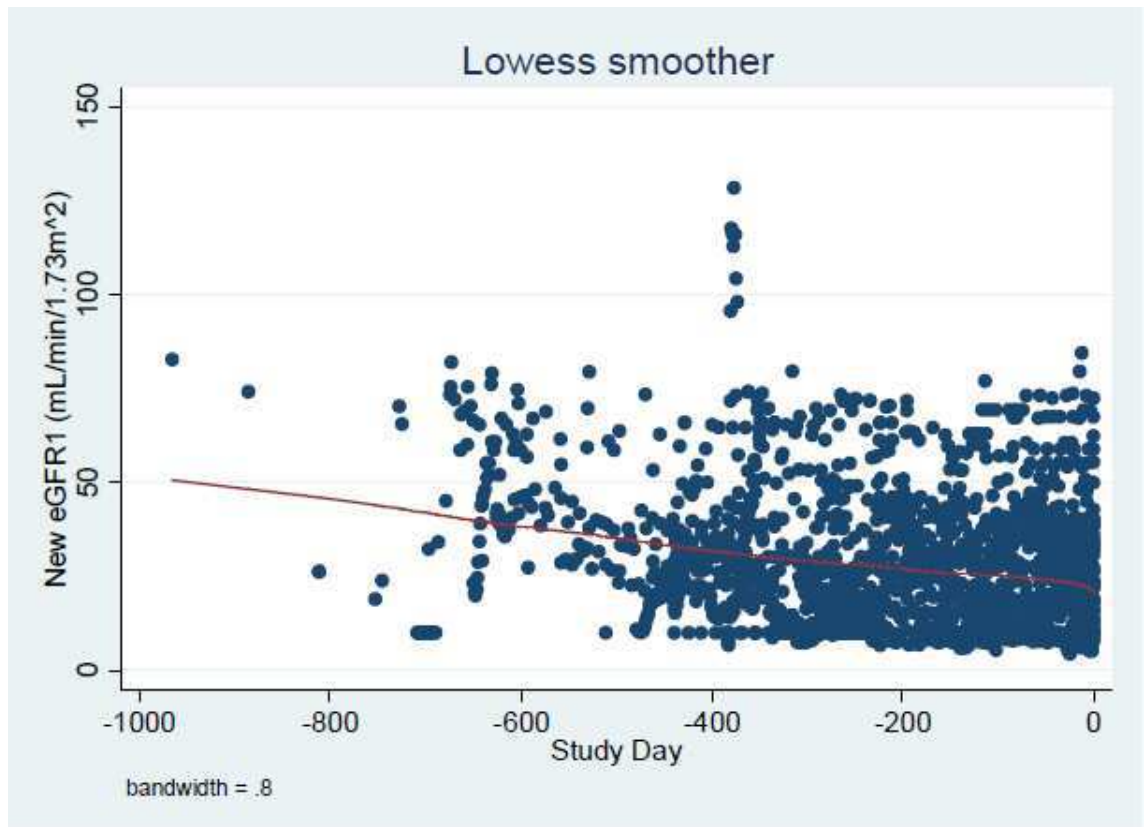
Het ziekteverloop bij standaardbehandeling werd vastgesteld door te kijken naar de eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) afname bij chronische aHUS patiënten in de periode van diagnose tot start van behandeling met eculizumab. (Legerde 2013 studies C08-002A/B en C08-003A/B, zie tabel 1). Het GFR niveau is bepalend voor in welk van de vijf verschillende CKD-stadia de patiënt zich bevindt. Via een (regressie)analyse van de relatie tussen eGFR en "tijd sinds diagnose" vond men een 36,7% kans op afname van 1 CKD stadium per half jaar, uitgaande van "fixed-effect" regressie. De resultaten van de regressieanalyse staan in tabel 6.

Tabel 6. Resultaten regressieanalyse eGFR waarde en tijd

Model & Specification	Coefficient on days	Standard Error	p value	Constant
OLS regression				
(1)	-0.024	0.002	0.000	22.505
Random-effects GLS regression				
(2)	-0.031	0.006	0.000	24.302
(3)	-0.031	0.006	0.000	28.095
Fixed-effects regression				
(4)	-0.030	0.003	0.000	20.884

Figuur 2 geeft een beeld van de waarnemingen waarop de coëfficiënt bepaald is.

Figuur 2. LOWESS smoothing regression effects on eGFR and days in the pre-treatment period.



Discussie ziekteverloop bij standaardbehandeling

- Het ziekteverloop is bepaald door de plasmatherapie sensitieve en de niet plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten te combineren en te komen tot één parameter voor de kans op achteruitgang van CKD/stadium. Hierdoor is het niet mogelijk voor beide groepen een aparte analyse uit te voeren. Dit punt, en de behoefte aan aparte ziekteverloop paramaters en aparte analyses per groep, is eerder in dit document benoemd.
- Het is de vraag of de beperkte periode tussen diagnose en start behandeling met eculizumab representatief is voor de rest van het leven van de aHUS patiënt.
- Door deze wijze van modelleren kan het niet voorkomen dat een patiënt met standaardbehandeling een verbetering heeft van diens CKD-stadium. Het is de vraag of dat plausibel is.
- Alle meetpunten van alle patiënten zijn samengenomen in de analyse. In figuur 2 zien we dat van dit geheel de trend neerwaarts is. Maar dat het gemiddelde daalt, wil niet zeggen dat elke patiënt daalt. De heterogeniteit (zoals patiënten met remissie) valt hierdoor weg.
- Het is de vraag of de afname van eGFR door de tijd lineair verloopt. Mogelijk verloopt de afname via een curve.
- Indien gekozen wordt voor het samennemen van de twee studies in één regressie analyse, zou een random-effects regressie passender zijn dan een fixed-effect regressie. Een random-effects regressie geeft een grotere standaard fout, en is daarmee conservatiever, doordat het aanneemt dat beide studies niet exact hetzelfde meten. Dat lijkt, gezien de afwijkende studie populaties, een geldige aanname.

Conclusie ziekteverloop bij standaardbehandeling

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de wijze waarop het ziekteverloop bij standaardbehandeling is gemodelleerd omdat de benadering geen recht doet aan de heterogeniteit.

Toelichting Background mortality for BSC and eculizumab patients (achtergrond sterfte)

In het model zijn leeftijdsspecieke gegevens van de WHO over mortaliteit in Nederland gebruikt om achtergrondsterfte mee te modelleren.

Discussie achtergrondsterfte

In het Excel model zijn voor achtergrondsterfte per half jaar, de sterftes binnen een geheel jaar gebruikt, waardoor deze sterfte in het model een factor 2 te hoog.

Conclusie achtergrondsterfte

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de wijze waarop achtergrondsterfte in het Excel model is verwerkt.

2.4.2.3

Kwaliteit van leven (Utiliteiten)

Het effect van de behandeling met eculizumab, ten opzichte van standaardbehandeling, op de kwaliteit van leven van de patiënten is gebaseerd op Legerde (2013). In dat artikel staan de veranderingen in EQ-5D scores voor twee (niet Nederlandse) trials na een mediane behandelduur van 64 (trial 1) dan wel 62 (trial 2) weken. Voor het model is een gewogen gemiddelde bepaald waarmee gerekend wordt, zie tabel 7. Aangenomen wordt dat dit verschil in kwaliteit van leven levenslang blijft, aanvullend is op verbeteringen door overgang naar een gunstiger gezondheidstoestand, en dat dit verschil binnen elke gezondheidstoestand gelijk is.

Tabel 7.

	Delta EQ-5D baseline to week 64 (a) [mean (SD)]	Sample Size (b)	(a*b)
Trial 1 (C08-002)	0.30 (0.05)*	17*	0.138
Trial 2 (C08-003)	0.13 (0.025)*	20*	0.070
		37	$\Sigma(a*b)$
Increment for eculizumab in all states			0.208

* = Gerapporteerd in Legendre et al. 2013, tabel 2.

Discussie

- Binnen de studie van Legendre staat niet beschreven dat personen die een verbeterde nierfunctie hebben, uitgesloten zijn bij het bepalen van het verschil in kwaliteit van leven. Het is daarmee aannemelijk dat het berekende verschil in kwaliteit van leven (0,208) deels voortkomt uit verbetering van de nierfunctie (en de mogelijke overgang naar een ander CKD stadium). Het model gaat er echter vanuit dat het verschil (de decrement van 0,208) geen verbetering van de nierfunctie bevat: binnen het model leidt aHUS bij standaardbehandeling tot transitie naar ongunstige gezondheidstoestanden met lagere utiliteiten én daarnaast wordt per gezondheidstoestand een decrement toegepast (zie tabel 8). Hierdoor is (gedeeltelijke) dubbeltelling van utiliteiten een reëel risico. Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd toe te lichten op welke wijze

zekerheid gekregen kan worden over het al dan niet dubbel tellen van het effect op utiliteit van eculizumab. En dus het gebruik van disutiliteiten beter te motiveren. De aanvrager heeft geen toelichting gegeven gericht op het wegnemen van het vermoeden van dubbel telling. Wel gaven ze aan dat bij het alleen werken met gezondheidswinst door verbetering van CKD-stadium een aantal belangrijke andere aspecten zou negeren.

- aHUS patiënten die plasmasensitief zijn en patiënten die dat niet zijn, hebben als groepen duidelijk afwijkende kwaliteit van leven waardes (zie tabel 7). Het levert verlies van nauwkeurigheid op om deze groepen samen te nemen.
- Wanneer toch gekozen wordt voor combineren van de twee groepen lijkt het logischer om de weging van de twee utiliteiten te doen op basis van de omvang van de twee subgroepen in Nederland in plaats van op basis van de steekproefgrootte per studie.
- De beroepsgroep heeft aangegeven dat de kwaliteit van leven gegevens bepaald zijn bij levenslange behandeling en daarmee niet conform de Nederlandse praktijk (met minder dagopnames door stoppen met eculizumab) zijn.

In het model zijn voor eculizumab utiliteiten (52 weken na baseline) gebruikt vanuit C08-002 en C08-003 trials, aangepast met behulp van de Engelse tarieven (UK tariffs). Voor standaardbehandeling zijn de utiliteiten bepaald door de increment van de eculizumab utiliteiten af te trekken (zie tabel 8).

Tabel 8. In model gebruikte utiliteiten

<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>Utiliteit eculizumab</i>	<i>decrement</i>	<i>Utiliteit standaardbehandeling</i>
CKD 0, 1, 2	1.000	-0,208	0.792
CKD 3a, 3b, 4	0.870	-0,208	0.662
Eindstadium nierfalen	0.867	-0,208	0.659

De kwaliteit van leven na een transplantatie cyclus is gelijk gesteld aan die van CKD 3a, en daarmee aan gezondheidstoestand CKD 3-4.

Discussie

- Het lijkt niet plausibel dat mensen met CKD-1 en CKD-2 een utiliteit van 1 ("perfecte gezondheid") hebben, dit is hoger dan binnen de normale Nederlandse populatie. Ook de eculizumab utiliteiten bij de andere gezondheidstoestanden zijn erg hoog, zoals 0,867 bij eindstadium nierfalen, vergelijkbaar met de gemiddelde Nederlander zonder aHUS. Dit betreft namelijk mensen die praktisch allemaal bijwerkingen rapporteren en die regelmatig een behandeling moeten ondergaan waarbij ze een infuus te krijgen, wat ook met substantieel disutiliteiten gepaard gaat. Ook het minimale verschil in utiliteit tussen "CKD 3a, 3b 4" (0,87) en "Eindstadium nierfalen" (0,867) is niet plausibel.
Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd om meer plausible utiliteiten te gebruiken. De aanvrager heeft geen aanpassingen gedaan.
- De absolute eculizumab utiliteiten zijn niet terug te vinden in het artikel van Legendre, noch in de bijlage van dat artikel.
Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een gepubliceerde bron te verschaffen waarin de gebruikte eculizumab utiliteiten expliciet vermeld staan. De aanvrager heeft deze gegevens beschikbaar gesteld.
- In het model zijn utiliteiten berekend op basis van EQ-5D waarnemingen aangepast met Engelse tarieven (standaardbehandeling) en Amerikaanse tarieven (eculizumab).

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd utiliteiten te berekenen met Nederlandse tarieven in plaats van met Engelse of Amerikaanse. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie kwaliteit van leven

Er zijn geen Nederlandse utiliteiten voor de patiëntenpopulatie bepaald. De gebruikte eculizumab utiliteiten zijn niet plausibel, en hebben geen bron waarin ze expliciet zijn terug te vinden. Mogelijk is er dubbelrekening doordat zowel een decrement is toegepast als dat daarnaast met overgangen naar gezondheidstoestanden wordt gewerkt. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteiten.

2.4.3

Kosten

De kosten zijn uitgedrukt in euro's, komen uit bronnen (voor een groot deel persoonlijke communicatie) 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 voor eculizumab de geneesmiddelenkosten en de overige kosten van behandeling meegenomen. Voor standaardbehandeling zijn de kosten van PLEX therapie (plasmatherapie) meegenomen. Voor beide zijn daarnaast voor de verschillende gezondheidstoestanden in het model jaarbedragen ("health state costs") gebruikt.

Geneesmiddelenkosten eculizumab

Eculizumab kost € 4.600 per tube. Er is verschil in dosering tussen de startfase (maximaal de eerste vier weken van behandeling) en de onderhoudsfase. Daarnaast hangt de dosering af van het gewicht van de patiënt. In tabel 9 staat het aantal benodigde tubes per fase, per lichaamsgewicht berekend per modelcyclus van zes maanden.

Tabel 9. Aantal tubes en kosten per modelcyclus van zes maanden

<i>Lichaamsgewicht</i>	<i>Aantal tubes startfase</i>	<i>Kosten tubes startfase</i>	<i>Aantal tubes onderhoudsfase</i>	<i>Kosten tubes onderhoudsfase</i>
5 - <10kg	10	€ 46.000	8	€ 36.800
10 - <20kg	15	€ 69.000	13	€ 59.800
20 - <30kg	28	€ 128.800	26	€ 119.600
30 - <40kg	40	€ 184.000	39	€ 179.400
≥40 kg	56	€ 257.600	52	€ 239.200

In het model is uitgegaan van de gewichtsverdeling binnen de populatie op basis van eculizumab gebruikers in Europa (zie tabel 10), niet specifiek voor de leeftijd van 28 jaar. Daarbij is aangenomen dat patiënten onder de 18 jaar minder dan 40 kilo wegen, vanuit de gedachte dat kinderen met aHUS waarschijnlijk minder wegen dan gezonde kinderen. Het model houdt rekening met gewichttoename gedurende de tijd.

Tabel 10. Gewichtsverdeling binnen de populatie

<i>Lichaamsgewicht</i>	<i>Verdeling binnen de populatie</i>
Kind, 5 - <10kg	10%
Kind, 10 - <20kg	10%
Kind, 20 - <30kg	10%
Kind, 30 - <40kg	10%
Volwassen gewicht (≥40 kg)	60%

Vanuit die gewichtverdeling volgen het gemiddeld aantal tubes en de gemiddelde geneesmiddelkosten op baseline in tabel 11.

Tabel 11. Gemiddeld aantal tubes en kosten per eculizumab patiënt, per halfjaar

	<i>Startfase</i>	<i>Onderhoudsfase</i>
Aantal tubes	42.90	39.80
Geneesmiddelkosten per patiënt	€ 197.340	€ 183.080

Discussie geneesmiddelenkosten eculizumab

- Het lijkt niet logisch in het model, dat uitgaat van de leeftijd van 28 op baseline, de verdeling van het gewicht onder alle leeftijden aHUS patiënten te gebruiken. Dit leidt tot een onderschatting van de kosten: bij 100% patiënten van > 40 kilo stijgt het aantal tubes met 30%. In andere woorden: het is niet aannemelijk dat 40% van een populatie van 28 jaar minder weegt dan 40 kilo. (Dit punt is eerder besproken onder 2.4.1 studiepopulatie).
- De aanvrager is uitgegaan van levenslange behandeling met eculizumab. Levenslang behandelen wijkt af van de Nederlandse richtlijn, waarin staat dat na 3 maanden behandeling wordt beoordeeld of staken van de behandeling mogelijk is en of bij kinderen kan worden overgegaan op verlengde doseringsinterval. Aangezien de duur van de behandeling, vanwege de hoge kosten van het geneesmiddel, van grote invloed is op de kosteneffectiviteit van de behandeling, heeft het uitgangspunt van levenslang behandelen een grote invloed op de gerapporteerde resultaten.

Overige kosten van behandeling met eculizumab

Naast de geneesmiddelenkosten zijn er ook overige kosten van behandeling met eculizumab. Op basis van declaraties van ziekenhuiszorg voor patiënten met PNH (een andere aandoening die ook met eculizumab wordt behandeld) is hiervoor €5.018 per jaar gerekend. Daarnaast krijgen eculizumab patiënten een meningitis vaccinatie in het eerste jaar van behandeling, deze kost €80.

Het model berekent geen kosten voor het behandelen van bijwerkingen, omdat deze niet ernstig zouden zijn.

Kosten PLEX therapie bij standaardbehandeling

Aangenomen is dat bij standaardbehandeling 32,5 PLEX therapieën per half jaar ondergaan worden in CKD-stadia 0-4. In de gezondheidstoestand eindstadium nierfalen betreft dit 4,5 PLEX therapieën per half jaar. Dit is gebaseerd op expert opinie.

Discussie Kosten PLEX therapie bij standaardbehandeling

- In de studies verschilde het aantal PLEX therapieën aanzienlijk tussen patiënten die wel danwel niet sensitief zijn voor plasmatherapie (zie bijlage). In het model wordt dit onderscheid niet gemaakt.

Een eenheid plasma kost € 181 en per sessie worden ongeveer 10 eenheden gebruikt. Hieruit volgt € 1810 per PLEX therapie. Uitgegaan wordt van gelijke kosten voor kinderen en volwassenen, hoewel de PLEX kosten in het Verenigd Koninkrijk bij kinderen 1,45 maal hoger zijn dan bij volwassenen.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd toe te lichten waarom het model gelijke kosten voor kinderen en volwassenen gebruikt (modelomschrijving pagina 29), terwijl bekend is dat (in het Verenigd Koninkrijk) die van kinderen 1,45 maal hoger zijn vergeleken met volwassenen. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Voor de patiënten in CKD-stadium 0-4 zijn de kosten van PLEX per zes maanden € 58.825. De kosten voor PLEX in gezondheidstoestand eindstadium nierfalen € 8.145.

(Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd discrepanties op het gebied van PLEX kosten binnen de modelomschrijving weg te nemen. Op pagina 15 van het dossier staat "BSC therapy cost (PLEX), child € 87.805". Op pagina 29 staat "BSC therapy cost (PLEX), child € 61.334". (€ 58825 + (€ 5018/2)). De aanvrager heeft dit niet gedaan)

Naast de kosten van PLEX therapie zijn er ook overige kosten bij standaardbehandeling. Op basis van declaraties van ziekenhuiszorg voor patiënten met PNH (een andere aandoening die ook met eculizumab wordt behandeld) is hiervoor, conform eculizumab, € 5.018 per jaar gerekend.

Kosten per gezondheidstoestand

Tabel 12 geeft de algemene halfjaarmedragen per gezondheidstoestand, zoals de aanvrager die heeft gerapporteerd in het document. Deze bedragen zijn exclusief de hierboven besproken specifieke kosten voor eculizumab en standaardbehandeling.

Tabel 12. Algemene kosten per gezondheidstoestand per cyclus van 6 maanden

<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>Kosten</i>	<i>Bron</i>
CKD 0, 1, 2 care costs	€1,000	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September
CKD 3a, 3b, 4 care costs	€1,250	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September
ESRF	€47,701	Refer section entitled "Costs of end stage renal failure"
Transplant cost	€48,292	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September
Transplant success (kidney function restored to CKD 3a), ongoing	€2,500 (p. 28) €1.000 (p. 15)	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September

- De kosten van CKD-stadium 0-2 zijn gebaseerd op gemiddeld vier routine bezoeken van € 250.
- Die van CKD-stadium 3a-4 op gemiddeld vijf bezoeken van € 250.
- Voor de kosten van behandeling van de complicatie eindstadium nierfalen gaat het model uit van € 79.112, de jaarkosten van dialyse ^{xxiv} (gebruikt voor Nederlandse situatie).
- De kosten van een transplantatie bij een aHUS patiënt zijn geraamd op €34.146 aan ziekenhuiskosten (29-56 dagen; care code 979002161) plus €14.146 (care code 979002141) voor de transplantatiechirurgie; gezamenlijk € 48.292.
- Voor de periode na een geslaagde transplantatie staat een bedrag van € 1000 of 2.500 per half jaar geraamd.

Discussie direct medische kosten

- Voor de kosten in het half jaar na niertransplantatie staan in de modelomschrijving van de aanvrager op verschillende plaatsen verschillende bedragen.
Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd duidelijkheid te geven over het juiste kostenbedrag voor de kosten na niertransplantatie dat nu niet consistent gebruikt wordt (€ 1000 op de ene plaats, €2500 op de andere). De aanvrager heeft dit niet gedaan.
- Het werken met niet uitgesplitste jaarbedragen is onwenselijk, deze maken het doen van een goede PSA onmogelijk.
- De kosten zijn afkomstig van expert opinie van behandelend artsen. Het is mogelijk om veel betrouwbaardere kostenbronnen te gebruiken.
Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd de kosten voor CKD stadia en de kosten van complicaties te verzamelen vanuit de literatuur. De aanvrager heeft dit niet gedaan.
- De vraag is of in de Nederlandse praktijk mensen levenslang behandeld worden, de beroepsgroep geeft aan dat dit niet het geval zal zijn. In dat geval zullen de kosten van het geneesmiddel eculizumab lager zijn.

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 en mantelzorg. De aanvrager heeft deze 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 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.

Conclusie

De aanvrager voldoet niet aan het maatschappelijk perspectief en geeft hierdoor geen volledig beeld van alle de relevante maatschappelijk kosten. De gebruikte kostengegevens zijn niet afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen. Binnen de kosten zijn de geneesmiddelenkosten dominant. Deze hangen af van de gewichtsverdeling binnen de populatie, over de gebruikte verdeling bestaat twijfel. Daarboven hangen ze vooral sterk af van de gemiddelde behandelduur die volgens experts (werkgroep aHUS) in de Nederlandse praktijk sterk zal verschillen van de gemodelleerde levenslange behandeling. Daardoor kan het Zorginstituut zich niet

vinden in de gerapporteerde kosten.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

2.5.1 Validatie

Interne validatie

Gezien het ontbreken van een beschrijving van het validatie proces en het ontbreken van een validatie rapport concluderen we dat er geen expliciete technische validatie heeft plaatsgevonden. Inconsistenties binnen het dossier versterken deze conclusie.

Externe validatie

De aanvrager beschrijft een validatie van de niergerelateerde sterfte in het model met TMA register data (Coppo et al 2010, Hovinga et al 2010). Deze registers zijn niet specifiek voor aHUS patiënten. De mortaliteit in de registers over een periode van vijf jaar loopt redelijk gelijk aan de niet niergerelateerde sterfte in het model.

Discussie

In het model bestaat naast niergerelateerde sterfte ook aanvullende sterfte ("excess death") aan overige complicaties (2,4% per jaar). De totale sterfte in het model zal dan ook afwijken van die in de TMA registers. Alleen wanneer de patiënten in de TMA registers niet anders sterven dan aan niergerelateerde ziekten is de door de aanvrager gemaakte vergelijking een logische validatie.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd te onderbouwen of patiënten in de TMA registers al dan niet aan andere oorzaken kunnen sterven dan aan niergerelateerde ziekten, bijvoorbeeld aan een CVA. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Naast de vergelijking met TMA registers deed de aanvrager een vergelijking met drie aHUS registers. De vijfjaarssterfte en eindstadium nierfalen cijfers in die registers zijn lager dan die in het model. De aanvrager acht dit verschil mogelijk te verklaren doordat artsen patiënten die kort na start van de zorgverlening stierven mogelijk niet opnamen in het register, doordat artsen patiënten met andere orgaanschade mogelijk uit het register hebben gelaten, doordat artsen patiënten die dialyse ondergingen mogelijk niet meer konden volgen in de follow-up. De TMA registers zouden die beperkingen niet hebben.

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.

2.5.3 Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft een aantal univariatie gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. De scenario's die zijn onderzocht door de aanvrager staan beschreven in tabel 13.

Tabel 13. Parameters en ranges van de univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Eculizumab trial data	from all trials	From each individual trial	From each individual trial	Legendre et al., C10 study
Age	28	12	45	Trials data +/- 50%
BSC excess death, 6-month tp (+/- 50%)	0.04	0.02	0.06	
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month tp (+/- 50%)	0.367	0.183	0.55	Trials data +/- 50%
BSC transplant success rate (+/- 50%)	0.25	0.125	0.375	Legendre et al.
Health state costs (+/- 50%)	base	-50%	50%	Expert opinion data +/- 50%
Eculizumab vial price (+/- 10%)	€ 4,600	€ 4,140	€ 5,060	Assumption
Plasma exchange six-month price (+/- 50%)	€ 61,334	€ 30,667	€ 92,001	Expert opinion data +/- 50%
BSC health utility (Ecu health increment)	0.208	0.104	0.312	Trials data +/- 50%
ECU health utility (+/- 10%)	base	-10%	10%	Trials data +/- 10%
ESRF excess mortality rate	0.080	0.040	0.121	Dutch Renal Registry data +/-50%

Discussie univariate gevoeligheidsanalyse

- Het variëren van de leeftijd zonder daarbij de gewichtverdeling aan te passen geeft geen logisch resultaat.
- De base case van "BSC excess death" binnen de gevoeligheidsanalyse (4%) wijkt af van de standaard waarde in het model (1,2%).
- Het Zorginstituut ziet grote onzekerheid op het gebied van effectiviteit. Daarom vragen we ruime gevoeligheidsanalyses rond parameters op dat vlak: natuurlijk beloop van aHUS ("BSC likelihood of a 15 point EGFR drop"), de utiliteiten ("BSC health utility" en "ECU health utility") en sterfte aan niet niergerelateerde

complicaties bij standaardbehandeling ("BSC excess death").

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een aantal analyses toe te voegen: een analyse zonder decrement op de utiliteiten van standaardbehandeling (Ecu health increment = 0) en een analyse zonder niet niergerelateerde sterfte bij standaardbehandeling (BSC excess death = 0). De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie univariate gevoeligheidsanalyse

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gerapporteerde univariate gevoeligheidsanalyse.

2.5.4 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses*

Tabel 14 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 14. parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Gemiddelde	Sample size, SD	Varied in PSA and distribution assumed	Bron
Baseline CKD distribution				
CKD 2	0.054	N=37	Yes, C08-002 and C08-003 patients were bootstrapped with replacement, which varied the baseline distribution	Prospective trials, C08-002 and C08-003, at baseline
CKD 3a	0.081	N=37		
CKD 3b	0.270	N=37		
CKD 4	0.297	N=37		
CKD 5	0.297	N=37		
Eculizumab efficacy, progression through CKD stages	See Markov Matrix	Bootstrap with replacement, non-parametric variation	Yes, C08-002 and C08-003 patients were bootstrapped with replacement	Prospective trials, C08-002 and C08-003; See Markov Ecu
BSC excess death (except from transplant/ESRF), 6-month transitional probability	0.012	N=54	Yes, beta distribution, N=54, 13% mortality at 17.8 months	Coppo et al. 2010 (based on 13% mortality at 17.8 months)
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month transitional probability	0.367	Standard error (SE) in regression	Yes, normal distribution, mean=coefficient, Standard Deviation (SD)=SE	Data analysis C08-002 and C08-003 of pretreatment period

Parameter	Gemiddelde	Sample size, SD	Varied in PSA and distribution assumed	Bron
BSC likelihood of a kidney transplant conditional in being in ESRF	0.349	N=37	Yes, beta distribution, N=37, 25 event per 352*37 days	Pretreatment period, C08-002 and C08-003. In the pretreatment period, there were (352*37) days of observation time. 25 transplants were recorded in 16 patients.
BSC transplant success transitional probability	0.25	NA	Yes, uniform distribution between 40% and 10%	Midpoint of "Graft failure is reported in 60 to 90% of patients within 1 year", (Legendre et al 2013; Zuber, 2011; Le Quintrec 2013; Noris et al 2010)
Health State Costs				
CKD 0, 1, 2 care costs	€ 1,000	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September
CKD 3, 4 care costs	€ 1,250	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September. Range of 5-8 consults given; we assume 5 consults.
ESRF	€ 39.556	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	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.
Transplant cost	€ 48,292	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September

Parameter	Gemiddelde	Sample size, SD	Varied in PSA and distribution assumed	Bron
Transplant success (kidney function restored to CKD 3a), ongoing	€ 2,000	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September
Health utility increase from Ecu	0.208	N=37	Yes, based on means and SDs reported in Legendre et al. for each trial	Legendre et al. (2013), at week 64
Eculizumab Health Utility (annual increments)				
ecu + CKD 0, 1, 2	1	0	Yes, beta	prospective trials, C08-002 and C08-003, at week 52
ecu + CKD 3, 4	0.870	0.189	Yes, beta	prospective trials, C08-002 and C08-003, at week 52
ecu + ESRF	0.867	0.18	Yes, beta	prospective trials, C08-002 and C08-003, at week 52

Discussie probabilistische gevoeligheidsanalyses

- De EGFR verlaging neemt de onzekerheid niet voldoende mee, omdat gekozen is voor een fixed-effect schatting (en de daaruit volgende standaarddeviatie). Een random effect schatting levert een grotere standaarddeviatie op en zou waarschijnlijk passender zijn omdat twee verschillende subgroepen gecombineerd zijn (zie *Toelichting "BSC likelihood of a 15 point EGFR drop "*).
- Het variëren op totale kostenbedragen per gezondheidstoestand, in plaats van op eenheden en prijzen per eenheid is niet ideaal.

Conclusie probabilistische gevoeligheidsanalyses

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

Scenarioanalyses

Er is een scenarioanalyse uitgevoerd, zonder discontering.

- Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een scenario toe te voegen voor

het alleen behandelen van plasmasensitieve aHUS patiënten. En om daarbij niet alleen te variëren op trial data maar ook op de EGFR daling binnen die specifieke groep en op andere relevante parameters. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

- Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een scenario toe te voegen voor het alleen behandelen van *niet* plasmasensitieve aHUS patiënten. En om daarbij niet alleen te variëren op trial data maar ook op de EGFR daling binnen die specifieke groep en op andere relevante parameters. De aanvrager heeft dit niet gedaan.
- Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een scenario toe te voegen waarin een deel van de patiënten na drie maanden eculizumab gebruik stopt met eculizumab en daarmee weer start na een eventuele terugval. Met andere woorden, een scenario dat aansluit bij de richtlijn vanuit de aHUS werkgroep. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses

Er ontbreekt een expliciete interne validatie. Er ontbreken een aantal gewenste scenarioanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Dit hoofdstuk geeft de door de aanvrager gerapporteerde resultaten weer, deze gaan uit van levenslange behandeling met eculizumab. Wanneer uitgegaan zou zijn van de behandelduur die de aHUS werkgroep voorstaat zouden de kosten sterk afwijken.,

Behandeling met eculizumab resulteert volgens de aanvrager in een overlevingswinst en in winst in kwaliteit van leven ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 15). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheidswinst van 27,8 QALY per patiënt door inzet van eculizumab. De incrementele gezondheidswinst is volgens de aanvrager 22,0 QALY en 29,9 LYG ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Tabel 15. Incrementele effecten van behandeling met eculizumab versus standaardbehandeling, discontering 1,5%

	<i>eculizumab</i>	<i>vergelijking</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	40,06	10,2	29,86
QALYs	27,79	5,78	22,01

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 € 8 miljoen incrementele kosten (gedisconteerd). Zie tabel 16 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 16. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van eculizumab versus standaardbehandeling, discontering 4%

	<i>eculizumab</i>	<i>vergelijking</i>	<i>incrementeel</i>
Directe medische kosten	€ 8.850.851	€ 936.025	€ 7.914.826
<i>Waarvan geneesmiddelenkosten</i>	<i>€ 8.749.931</i>	<i>€ 0</i>	<i>€ 8.749.931</i>
Directe niet-medische kosten	Onbekend	Onbekend	Onbekend
Indirecte kosten	Onbekend	Onbekend	Onbekend
Totale kosten	Onbekend	Onbekend	Onbekend

Conclusie incrementele en totale kosten

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gepresenteerde kosten. Het meest bepalend zijn de geneesmiddelenkosten. Deze hangen af van de prijs van eculizumab, de dosering en de gebruiksduur. De gebruikte dosering is afhankelijk van het gewicht en de door de aanvrager gebruikte gewichtverdeling is niet plausibel. De gemodelleerde gebruiksduur (levenslang) komt niet overeen met de gebruiksduur in

de Nederlandse richtlijn. De overige kosten zijn gebaseerd op expert opinie en daardoor zwak onderbouwd, maar deze staan niet in verhouding tot de geneesmiddelenkosten.

Verder ontbreken de directe niet-medische en de indirecte kosten. Het is niet aannemelijk dat de directe niet-medische kosten (reiskosten e.d.) en de indirecte kosten (productiviteitsverliezen volgens frictiekostenmethode) qua kosten van betekenis zijn ten opzichte van de geneesmiddelenkosten. Maar het is wel een gemis om tijdens eventuele maatschappelijke discussies niet over de kwantificering daarvan te beschikken.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 265.074 per LYG en € 359.575 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 17).

Tabel 17. Incrementele kosteneffectiviteit van eculizumab versus standaardbehandeling (model aanvrager) (discounted)

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 265.074/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 359.575/QALY

Conclusie incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's. Wel is duidelijk dat de ICER bij levenslange behandeling met eculizumab boven de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY uitkomt.

3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

De aanvrager heeft een univariate gevoeligheidsanalyse uitgevoerd waarvan de resultaten staan in tabel 18.

Tabel 18. Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses (in geel de grootste absolute beïnvloeders van de ICER)

Parameter	Base case	Sensitivity	BSC Costs	Ecu Costs	Incremental Costs	BSC Benefits	ECU Benefits	Incremental QALYs	Incremental LYs	ICER
Base case	All	None	€ 936,025	€ 8,850,851	€ 7,914,826	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 359,575
Age	28	45	€ 881,022	€ 6,986,071	€ 6,105,050	5.330	19.625	14.295	16.493	€ 427,091
	28	12	€ 946,640	€ 9,843,478	€ 8,896,838	5.883	33.957	28.074	43.151	€ 316,906
Include all trial patients (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	All trials	C08-002 & C08-003	€ 963,046	€ 8,978,794	€ 8,015,748	5.921	27.889	21.968	30.553	€ 364,880
Include C08-002 patients only	All trials	only 002	€ 931,730	€ 8,912,553	€ 7,980,823	5.723	28.644	22.921	30.705	€ 348,187
Include C08-003 patients only	All trials	only 003	€ 989,664	€ 9,163,950	€ 8,174,286	6.090	27.694	21.604	31.371	€ 378,372
Include C10-003 patients only	All trials	only C10-003	€ 966,642	€ 9,190,868	€ 8,224,226	6.014	30.414	24.399	31.769	€ 337,071
Include C10-004 patients only	All trials	only C10-004	€ 895,211	€ 8,089,474	€ 7,194,263	5.523	23.594	18.070	24.858	€ 398,127
BSC excess death, 6-month tp (+/- 50%)	0.04	0.06	€ 867,937	€ 8,850,851	€ 7,982,914	5.277	27.790	22.514	30.819	€ 354,583
	0.04	0.02	€ 974,996	€ 8,850,851	€ 7,875,855	6.071	27.790	21.719	29.291	€ 362,625
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month tp (+/- 50%)	0.367	0.550	€ 830,375	€ 8,850,851	€ 8,020,476	4.970	27.790	22.820	31.398	€ 351,465
	0.367	0.183	€ 1,076,531	€ 8,850,851	€ 7,774,321	6.939	27.790	20.851	27.542	€ 372,849
BSC transplant success rate (+/- 50%)	0.25	0.375	€ 1,050,164	€ 8,850,851	€ 7,800,687	6.693	27.790	21.097	28.027	€ 369,752
	0.25	0.125	€ 865,677	€ 8,850,851	€ 7,985,174	5.227	27.790	22.563	30.943	€ 353,910
BSC transplant excess mortality rate (+/- 50%)	0.051	0.076	€ 853,935	€ 8,313,632	€ 7,459,697	5.171	25.954	20.783	28.220	€ 358,924
	0.051	0.025	€ 984,380	€ 9,164,610	€ 8,180,230	6.146	28.870	22.725	30.802	€ 359,972
Health state costs (+/- 50%)	base	50%	€ 1,403,385	€ 8,946,941	€ 7,543,556	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 342,708

Parameter	Base case	Sensitivity	BSC Costs	Ecu Costs	Incremental Costs	BSC Benefits	ECU Benefits	Incremental QALYs	Incremental LYs	ICER
Eculizumab vial price (+/- 10%)	base € 4,600	-50% € 5,060	€ 468,665 € 936,025	€ 8,754,761 € 9,716,710	€ 8,286,096 € 8,780,685	5.779 5.779	27.790 27.790	22.012 22.012	29.859 29.859	€ 376,442 € 398,912
Plasma exchange six-month price (+/- 50%)	€ 4,600 € 61,334	€ 4,140 € 92,001	€ 936,025 € 1,197,570	€ 7,984,992 € 8,850,851	€ 7,048,967 € 7,653,282	5.779 5.779	27.790 27.790	22.012 22.012	29.859 29.859	€ 320,239 € 347,693
BSC health utility (Ecu health increment)	€ 61,334 0.208 0.208	€ 30,667 0.312 0.104	€ 674,480 € 936,025	€ 8,850,851 € 8,850,851	€ 8,176,371 € 7,914,826	5.779 4.870	27.790 27.790	22.012 22.920	29.859 29.859	€ 371,457 € 345,324
ECU health utility (+/- 10%)	base base	10% -10%	€ 936,025 € 936,025	€ 8,850,851 € 8,850,851	€ 7,914,826 € 7,914,826	6.687 6.538	27.790 27.790	21.103 21.252	29.859 29.859	€ 375,053 € 372,426
ESRF excess mortality rate	0.080 0.080	0.121 0.040	€ 766,379 € 1,226,837	€ 8,850,851 € 8,850,851	€ 8,084,473 € 7,624,014	4.555 8.047	27.790 27.790	23.235 19.743	32.177 25.311	€ 347,936 € 386,167

De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse laten zien dat de ICER vooral gevoelig is voor leeftijd bij start van de behandeling, voor medicijnkosten, gebruikte studie populatie en excess death bij standaardbehandeling.

Discussie

Het model biedt de mogelijkheid te selecteren welke studie(s) gebruikt wordt/worden als input voor de effectiviteit van eculizumab. Bij het selecteren van trials worden andere parameters echter niet aangepast (BSC excess mortality rate, BSC likelihood of a 15 point EGFR drop) en dus levert de selectie van de trial geen volwaardig scenario analyse op voor de populatie vanuit de geselecteerde trial(s).

Conclusie univariate gevoeligheidsanalyses

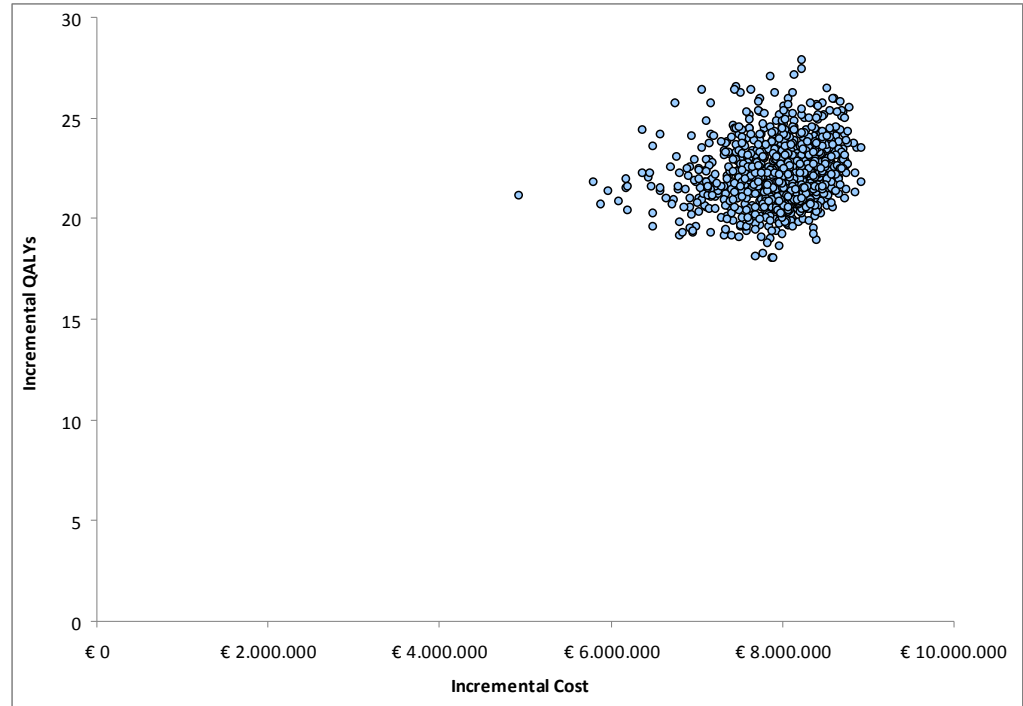
Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de univariate gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk dat leeftijd, medicijnkosten, studiepopulatie en excess death bij standaardbehandeling grote invloed hebben op de resultaten.

3.4.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

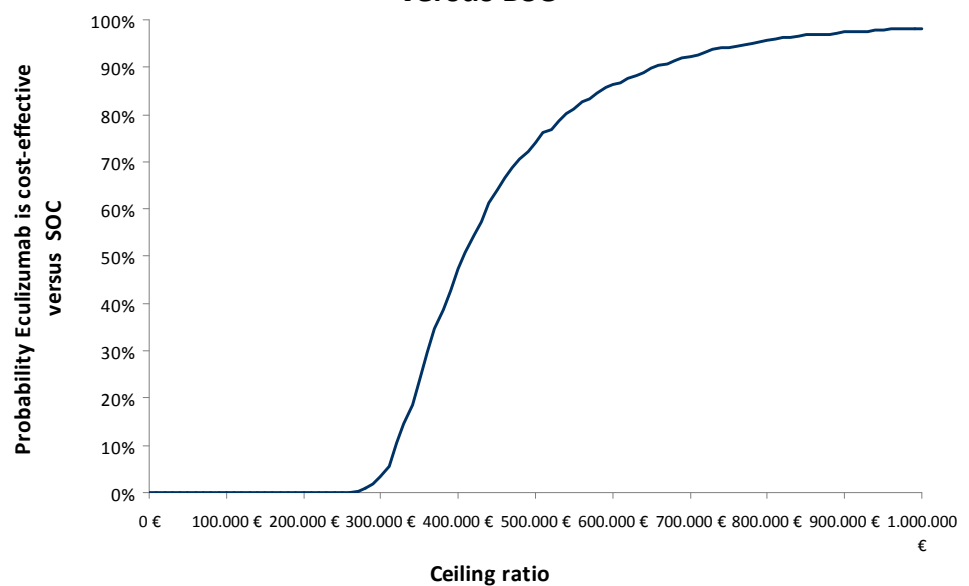
De aanvrager heeft probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling. De gemiddelde ICER van 1000 simulaties die het Zorginstituut deed binnen het model van de aanvrager was € 356.229 per QALY. De figuren 3 en 4 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.

Figuur 3. Incrementele kosten en effecten van eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling probabilistische gevoeligheidsanalyse (1000 simulaties)



Figuur 4. "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling (1000 simulaties)

Cost-effectiveness acceptability curve, Eculizumab versus BSC



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 aHUS, € 80.000 per QALY, er een kans van 0% is, dat eculizumab kosteneffectief is bij levenslange behandelduur.

3.4.3

Scenario-analyses

Tabel 19 geeft de resultaten met betrekking tot de kosteneffectiviteit weer van het scenario zonder discontering van kosten en effecten.

Tabel 19. Incrementele kosteneffectiviteit van eculizumab versus standaardbehandeling zonder discontering (model aanvrager)

	<i>eculizumab</i>	<i>vergelijking</i>	<i>Incrementeel</i>
Totale kosten	€ 19.006.099	€ 1.280.681	€17.725.418
QALYs	38,25	6,59	31,66
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)			€ 559.868*

* Berekend door ZIN op basis van het model van de aanvrager.

Discussie scenario-analyse

Er zijn meerdere scenario-analyses te bedenken die informatief zouden zijn, maar die niet zijn geleverd. Zoals een scenario waarbij eculizumab gebruik niet levenslang wordt gebruikt, maar er stopcriteria toegepast worden. (Vanwege de hoge kosten van het geneesmiddel heeft de duur van de behandeling grote invloed op de kosteneffectiviteit van de behandeling). Of een scenario los voor plasmasensitieve en los voor niet plasmasensitieve patiënten. Wat betreft dat laatste kan wel gekozen worden alleen bepaalde studies mee te nemen in de transitie matrixen, maar de input parameters zijn daarmee nog niet aangepast aan die specifieke populatie, maar deze blijven "gemiddeld".

Conclusie scenario-analyse

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde ratio's vanuit de scenario-analyse. Wel is duidelijk zowel de behandelduur als disconteren elk grote invloed hebben op de ICER.

Conclusie resultaten

Het Zorginstituut heeft gezien de methodologische tekortkomingen geen vertrouwen in de gepresenteerde resultaten.

4 Discussie en Conclusies

Zorginstituut Nederland heeft de volgende discussiepunten en conclusies bij de ingediende analyse van de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) bij aHUS.

4.1 **Vergelijkende behandeling**

Het Zorginstituut kan zich vinden in standaardbehandeling 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 niet vinden in het gebruikte model omdat niet alle ernstige complicaties in het model zijn verwerkt en remissie niet in het model is opgenomen. Daardoor geeft het model geen goed 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 gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

4.3 **Inputgegevens**

Studiepopulatie

De beroepsgroep heeft aangegeven dat baseline karakteristieken van de studiepopulaties vergelijkbaar zijn met die in de Nederlandse situatie.

Transitiekansen

De wijze waarop de achteruitgang bij standaardbehandeling is gemodelleerd, generaliseert waarnemingen gemeten binnen een korte periode naar achteruitgang gedurende het gehele leven en houdt geen rekening met eventuele subgroepen (wel/niet plasmasensitief) en de mogelijkheid van remissie bij standaardbehandeling.

Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte kwaliteit van leven waarden. De waarden lijken niet plausibel en leiden mogelijk tot dubbeltelling van de effectiviteit van eculizumab.

Achtergrondsterfte

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de achtergrondsterfte in het Excel model verwerkt zijn.

Kosten

Het Zorginstituut acht de wijze waarop de kosten zijn bepaald, via expert opinie, onvoldoende zorgvuldig.

Binnen de kosten zijn de geneesmiddelkosten dominant. Deze hangen af van de gewichtsverdeling binnen de populatie, over de gebruikte gewichtsverdeling bestaat twijfel. Daarenboven heeft de gemiddelde behandelduur een nog grotere invloed op de geneesmiddelkosten, en de gemodelleerde levenslange behandeling wijkt af van de behandelduur in de Nederlandse richtlijn. Daardoor kan het Zorginstituut zich niet vinden in de gerapporteerde kosten.

4.4 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyse

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gerapporteerde univariate gevoeligheidsanalyse.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut kan zich niet volledig vinden in de uitgevoerde probabilistische gevoeligheidsanalyses.

Scenario-analyses

Het Zorginstituut heeft behoefte aan een aantal aanvullende scenario-analyses:

- Een scenario waarin niet levenslang wordt behandeld met eculizumab, maar waarin de behandeling met eculizumab overeenkomt met hoe deze, volgens de Nederlandse beroepsgroep, in de Nederlandse praktijk zal verlopen.
- Een scenario specifiek voor plasmasensitieve aHUS patiënten.
- Een scenario specifiek voor niet-plasmasensitieve aHUS patiënten.

4.5 Resultaten

Incrementele en totale effecten

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

Incrementele en totale kosten

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

Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

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

Univariate gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de univariate gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk dat leeftijd, medicijnkosten, studiepopulatie en excess death bij standaardbehandeling grote invloed hebben op de resultaten. De analyses maken

tevens duidelijk dat de kosten per QALY in alle gerapporteerde gevallen (allen uitgaande van levenslange behandelduur) ruim boven de hoogste referentiewaarde van €80.000 vallen.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

In de gepresenteerde analyse is er bij een drempelwaarde van 80.000 per QALY 0% kans dat eculizumab kosteneffectief is bij levenslange behandeling.

Maar het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de probabilistische gevoeligheidsanalyses.

Scenario-analyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de scenario-analyses. Wel is duidelijk dat de behandelduur en het al dan niet disconteren grote invloed hebben op de ICER.

4.6

Eindconclusie

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

De gerapporteerde kosteneffectiviteit van levenslange behandeling met eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg bij aHUS is zeer ongunstig. Mocht in de toekomst een farmaco-economisch model beschikbaar komen waarbinnen ervaringen met een kortere behandelperiode zijn meegenomen, dan zullen we deze opnieuw bezien. Onze verwachting is dat de kosteneffectiviteit dan gunstiger zal uitvallen.

5 Bijlage Baselines van de studies

De baseline karakteristieken van de studies C08-002A/B (trial 1) en C08-003A/B trial 2) zijn gepresenteerd in de volgende tabel:

Parameter	C08-002 A/B (n=17)	C08-003 A/B (n=20)
Mediane leeftijd	28 jaar (17-68)	28 jaar (13-63)
Vrouwelijke patiënten	12 (71%)	12 (60%)
Tijd vanaf eerste diagnose tot screening in maanden, mediaan (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot screening in maanden, mediaan (min, max)	<1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Aantal PF/PI-sessies voor huidige klinische manifestatie van TMA, mediaan (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Aantal PF/PI sessies in 7 dagen voor de eerste dosis eculizumab, mediaan (min; max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), gemiddelde (sd)#	109 (32)	228 (78)
LDH bij baseline (u/l, gemiddelde (SD))	323 (138)	223 (70)
Patiënten zonder vastgestelde mutatie, n (%)	4 (24)	6 (30)
Patiënten met alleen de MCP mutatie	1	1
Patiënten waarbij sprake is van eerste presentatie van aHUS	7 (41%)	5 (25%)
Patiënten met nierdialyse voor start eculizumab	6 (35%)	2 (10%)
Niertransplantatie ondergaan	7/17 (41%)	8/20 (40%)
CDK stadium 4-5	12/17 (70%)	10/20 (50%)

Normaalwaarde bloedplaatje is 150-400 10^9

§ Normaalwaarde LDH volwassenen: 135-225 U/L

In het onderstaand tabel staan de baseline kenmerken van de volwassen populatie Fakhouri (C10-004).

Table Baseline characteristics

<i>Baseline Demographics and Disease Characteristics (N=41)</i>	
Age, mean (SD), y	40.3 (15.3)
Female sex, n (%)	28 (68)
Identified complement regulatory protein mutation or auto-antibody, n (%)	20 (49)
Time from aHUS diagnosis until screening (mo), median (range)	0.8 (0-311)
Newly diagnosed pts, n (%)	30 (73)
Duration of current clinical manifestation of aHUS (mo), median (range)	0.5 (0.0-19.1)
PE/PI during current clinical manifestation of aHUS, n (%)	35 (85)
Dialysis at BL, n (%)	24 (59)
Prior renal transplant, n (%)	9 (22)
Plt count <150x10 ⁹ /L, n (%)	27 (66)
LDH >ULN, n (%)	32 (78)
eGFR ≤60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	41 (100)
<i>Efficacy Outcomes</i>	
Complete TMA response [‡] , n (%)	30 (73)
Hematologic normalization [†] , n (%)	36 (88)
Plt count normalization [†] , n (%)	40 (98)
Plt count increase (x10 ⁹ /L), mean (95% CI)	119 (94; 145) P<0.0001
eGFR increase from BL ≥15 mL/min/1.73 m ² ; n (%)	22 (54)
eGFR increase from BL (mL/min/1.73 m ²), mean (95% CI)	26.1 (19.8; 32.4) P<0.0001
CKD improvement ≥1 stage from BL, n (%)	26 (63)

↵* Complete TMA response: normalization of plts and LDH, and ≥25% improvement in serum creatinine from BL on 2 consecutive measurements ≥4 wk apart.

↵† Complete hematologic response: plt and LDH normalization at ≥2 consecutive measurements ≥4 wk apart.

↵‡ Plt count normalization: plt count ≥150x10⁹/L ≥2 consecutive measurements ≥4 wk apart.

In de onderstaande tabel staan de baselinegegevens van een pediatrische populatie van Greenbaum (C10-003):

Table: Baseline Demographics, Disease Characteristics, and Efficacy Outcomes

<i>Baseline Demographics and Disease Characteristics</i>	<i>N=22</i>	
Age, mean (SD), y	6.6 (6.1)	
Female, n (%)	10 (45)	
Identified complement gene mutation, autoantibody, and/or polymorphism, n (%)	11 (52)	
Time from aHUS diagnosis until screening, median (range), mo	0.56 (0.03-191.3)	
Newly diagnosed pts, n (%)	16 (73)	
Duration of current clinical manifestation of aHUS, median (range), mo	0.2 (0.0-4.3)	
PE/PI during current clinical manifestation of aHUS, n (%)	10 (45)	
Dialysis at BL, n (%)	11 (50.0)	
Prior renal transplant, n (%)	2 (9)	
Platelet count <150x10 ⁹ /L, n (%)	22 (100)	
LDH >ULN, n (%)	19 (86)	
eGFR ≤60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	18 (82)	
<i>Efficacy Outcomes</i>	<i>26 Weeks (N=22)</i>	<i>1 Year (N=22)</i>
Complete TMA response, n (%) 95% CI	14 (63.6) (40.7%-82.8%)	15 (68.2) (45.1%-86.1%)
Hematologic normalization ^a , n (%) 95% CI	18 (81.8) (59.7%-94.8%)	20 (90.9) (70.8%-98.9%)
Platelet count normalization ^b , n (%) 95% CI	21 (95.5) (77.2%-99.9%)	21 (95.5) (77.2%-99.9%)
Platelet count change from BL (x10 ⁹ /L), mean (SD)	200.1 (111.3) ^c P<0.0001	175.1 (59.0) ^d P=0.0002
LDH normalization, n (%) 95% CI	18 (81.8) (59.7%-94.8%)	20 (90.9) (70.8%-98.9%)
LDH count mean change from BL (x10 ⁹) (SD)	-1250.4 (1688.0) ^e P=0.0124	-2323.0 (2285.2) P=0.0552
Hemoglobin increase ≥2 g/dL from BL, n (%) 95% CI	15 (68.2) (45.1%-86.1%)	16 (72.7) (49.8%-89.3%)
eGFR increase from BL ≥15 mL/min/1.73 m ² , n (%) 95% CI	19 (86.4) (65.1%-97.1%)	19 (86.4) (65.1%-97.1%)
eGFR increase from BL (mL/min/1.73 m ²), mean (SD)	66.9 (41.4) ^f P<0.0001	79.7 (31.0) ^h P=0.0005
SCr ≥25% decrease from BL, n (%) 95% CI	16 (72.7) (49.8%-89.3%)	16 (72.7) (49.8%-89.3%)
CKD improvement ≥1 stage from BL, n (%) 95% CI (among pts with CKD stage >2)	17/20 (85.0) ⁱ (62.1%-96.8%)	17/20 (85.0) ⁱ (62.1%-96.8%)
Pediatric FACIT-F change from BL, mean (SD)	21.8 (11.3) ^j P=0.0001	24.6 (10.2) ^k P=0.625

^aHematologic normalization: platelet and LDH normalization at ≥2 consecutive measurements ≥4 weeks apart. ^bPlatelet count normalization: platelet count ≥150x10⁹/L ≥2 consecutive measurements ≥4 weeks apart. ^cn=19. ^dAssessed at study day 371; n=7. ^en=12. ^fAssessed at study day 371; n=6. ^gn=19. ^hn=7. ⁱTwo pts had CKD stage 1 at BL and, thus, could not improve. ^jn=15. ^kn=5. CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue; PE/PI, plasma exchange/plasma infusion.

6 Literatuur

ⁱ SMPC

ⁱⁱ Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33(1): 27-45

ⁱⁱⁱ <http://nl.medipedia.be/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom/begrijpen/wat-zijn-de-gevolgen-van-ahus-voor-de-organen>

^{iv} <https://www.uzleuven.be/ahus>, geraadpleegd op 24 november 2015

^v <https://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom-%28ahus%29>, geraadpleegd op 24 november 2015.

^{vi} Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33(1): 27-45.

^{vii} EPAR

^{viii} Clark W. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial* 2012 23; 25: 214-19.

^{ix} Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Sousaan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:23-25.

^x Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:687-96.

^{xi} Verhave JC, Wetzels JFM, Van der Kar NCAJ. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dia Transplant* 2014; 29: iv131-iv141.

^{xii} Noris M and Remuzzi G. Genetics and Genetic Testing in Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Nephrology*, vol 30, 4, july 2010; 395-408.

^{xiii} Fremeaux-Bacchi et al., 2013.

^{xiv} Loirat CMD, Garnier AMD, Sellier-Leclerc AMD et al. Plasmatherapy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Seminar in thrombosis and hemostasis* 2010; 36(6): 673-81.

^{xv} Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3: e003573.

^{xvi} DM5 2012006620 Farmacotherapeutisch rapport Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie α -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry), CVZ, 2012.

^{xvii} Ardissino G, Testa S, Possenti I, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):633-637.

^{xviii} Discontinuation of Eculizumab Treatment in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Update, Ardissino, Gianluigi et al., *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 66, Issue 1, 172 – 173

^{xix} Wetzels JF, van de Kar NC. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2015 Feb;65(2):342. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.039. PubMed PMID: 25616634.

^{xx} Concept Diagnostiek en behandeling van het atypisch hemolytisch uremisch syndroom: Adviezen voor de praktijk, Nederlandse federatie voor Nefrologie Augustus 2015

^{xxi} Gatault P, Brachet G, Ternant D, Degenne D, Récipon G, Barbet C, Gyan E, Gouilleux-Gruart V, Bordes C, Farrell A, Halimi JM, Watier H. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs.* 2015;7(6):1205-11. doi: 10.1080/19420862.2015.1086049. Epub 2015 Sep 4. PubMed PMID: 26337866.

^{xxii} Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical haemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney International* 2015; 87: 1061:73.

^{xxiii} Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2013; 368(23): 2169-81.

^{xxiv} 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.



Zorginstituut Nederland

Budget Impact Analyse eculizumab (Solaris®) bij de behandeling van aHUS

Datum 6 oktober 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014135011
Volgnummer	2016049537
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 8026
Auteur(s)	P. Makai PhD
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

- 1.1.1 Eculizumab (Solaris®) is geregistreerd voor 'atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)¹.—5

1 Uitgangspunten—7

- 1.1 Aantal patiënten—7
1.2 Indicatieverbreding—8
1.3 Substitutie—8
1.4 Kosten per patiënt per jaar—8
1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames—12

2 Budget Impact analyse—15

3 Conclusie—17

4 Referenties—19

Inleiding

In dit rapport worden de intramurale medicijnkosten geraamd, door toevoeging van eculizumab (Solaris®). Uitgangspunten bij deze berekening zijn de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, en marktpenetratie. Daarnaast maken we de directe substitutie met plasmatherapie zichtbaar.

Het uitgangspunt is 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

- 1.1.1 Eculizumab (Solaris®) is geregistreerd voor 'atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)¹.

Patiënten met aHUS worden op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg waaronder plasmatherapie.

Patiëntenpopulatie

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat eculizumab bij de behandeling van aHUS behoort tot de stand van wetenschap en praktijk, zowel voor plasmatherapieresistente als voor plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten². Bij deze BIA wordt uitgegaan van de totale populatie van aHUS patiënten.

In deze BIA worden twee scenario's doorgerekend, een maximaal scenario, waarbij eculizumab levenslang aan de patiënten wordt gegeven, en een minimaal scenario conform de richtlijn van de beroepsgroep waarbij gestopt wordt met eculizumab na 12 weken behandeling.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 september 2016.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Tabel 1 laat het aantal patiënten zien van 2017-2019. In totaal is de geschatte prevalentie van aHUS in Nederland momenteel ongeveer 100 patiënten², Volgens de beroepsgroep kan dit aantal nog hoger liggen. Het landelijke aHUS expertisecentrum schat de incidentie in op 15-20 patiënten per jaar (3-5 kinderen en 10-15 volwassenen)². In de onderstaande berekeningen wordt van een incidentie van 20 patiënten per jaar uitgegaan, conform het advies van het landelijke expertisecentrum aHUS. De beroepsgroep schat in dat de mortaliteit tussen 10-20% is per jaar³. Uitgaande van een constante mortaliteit wordt om deze reden de gemiddelde jaarlijkse mortaliteit geschat op ongeveer 15% ondanks behandeling met plasmatherapie^{3,4}. Omdat eculizumab een groot effect heeft op overleving, komen in 2019 in totaal 160 patiënten in aanmerking voor behandeling met eculizumab, omdat 15% per jaar niet meer overlijdt, en er elk jaar nieuwe patiënten bijkomen. De verdeling tussen volwassenen en kinderen werd bepaald op basis van een prevalentie-onderzoek naar aHUS patiënten in Frankrijk⁵.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met aHUS dat jaarlijks in aanmerking kan komen voor behandeling met eculizumab

<i>Eculizumab gebruik</i>	2017	2018	2019
Kinderen	47	52	57
Volwassenen (18+)	73	88	101
totale aantal patiënten dat jaarlijks voor eculizumab in aanmerking komt	120	140	160

Behandelde patiënten

Op dit moment zijn 30 aHUS patiënten behandeld met eculizumab. In het maximaal scenario met levenslang gebruik wordt ervan uitgegaan dat deze patiënten continue behandeld worden. Hier komen elk jaar 20 nieuwe patiënten bij. Tabel 2 laat het jaarlijks aantal patiënten in behandeling met eculizumab zien dat hieruit volgt.

Tabel 2: Geschat aantal aHUS patiënten in behandeling met eculizumab bij scenario levenslange behandeling

<i>Eculizumab gebruik</i>	2017	2018	2019
Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	20	20
Reeds in behandeling	30	50	70
Totaal aantal patiënten in behandeling met eculizumab	50	70	90

Voor het minimaal scenario volgens de richtlijn gaan we uit van de expert opinie van het Radboud expertisecentrum voor aHUS waarbij gestopt wordt met eculizumab na 12 weken behandeling. Het expertisecentrum geeft aan dat van nieuwe patiënten in na 1 jaar 20% een recidief krijgt, en na 2 jaar 5%. Van de 30 patiënten in 2016 zijn 20 patiënten nieuw, in het jaar daarna krijgen 4 van deze 20 nieuwe patiënten een recidief, en in de opvolgende jaren 1 patiënt. Binnen deze berekening gaan we

ervan uit dat dit laatste recidief in het 2e jaar na behandeling plaatsvindt. De berekening gaat uit van continue behandeling van patiënten met een recidief. Dit betekent dat het aantal patiënten dat continue behandeld wordt met eculizumab elk jaar met 5 patiënten stijgt. Tabel 3 laat het aantal patiënten in behandeling met eculizumab zien dat hieruit volgt.

Tabel 3: Geschat aantal aHUS patiënten in behandeling met eculizumab bij scenario volgens richtlijn

Eculizumab gebruik	2017	2018	2019
Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	20	20
Recidief uit jaar t-1 (20% van 20)	4	4	4
Recidief uit jaar t-2 (5% van 20)	1	1	1
Reeds in behandeling (cumulatie van eerdere recidieven)	10	15	20
Totaal aantal patiënten in behandeling met eculizumab	35	40	45

1.2 Indicatieverbreding

Eculizumab (Solaris®) wordt op dit moment in enkele tientallen studies getest bij uiteenlopende indicaties. De kans op indicatieverbreding in de toekomst is daarom vrij groot. Eculizumab is al eerder geregistreerd voor de indicatie PNH. De indicatie aHUS kan ook gezien worden als een eerste indicatieuitbreiding.

1.3 Substitutie

Op dit moment worden patiënten met aHUS volgens de landelijke richtlijn met een combinatie van plasmatherapie en dialyse behandeld⁶. Bij plasmatherapie wordt het eigen bloedplasma gewisseld met het bloedplasma van donoren. Het doel van dialyse is om acuut nierfalen te behandelen. De kosten voor plasmatherapie en dialyse zullen in deze Budget Impact Analyse meegenomen worden.

1.4 Kosten per patiënt per jaar

Dosering

Bij eculizumab is er een grote onzekerheid over de behandelduur, daarom worden onderstaand twee behandelscenario's gepresenteerd. Eerst wordt een maximaal scenario weergegeven waarbij van levenslange behandelduur wordt uitgegaan, en een scenario volgens de richtlijn waarbij staken van behandeling bij een meerderheid van de patiëntengroep mogelijk is.

Scenario levenslang gebruik

Eculizumab wordt in twee fases via infuus toegediend. Er is een initiële fase en een onderhoudsfase. Bij kinderen is de dosering afhankelijk van gewicht. Dosering is apart bepaald voor kinderen met een gewicht tussen 5-10 kg, tussen 11-20 kg, 21-30 kg, 30-40 kg en voor kinderen boven de 40 kilo. Het bijbehorende doseringsschema is opgenomen in tabel 4.

Bij volwassenen is de initiële dosering 900 mg per wekelijks infuus in de eerste 4 weken van de behandeling. De onderhoudsdosering is 1200 mg elke twee weken, vanaf week 5. Eculizumab moet volgens de claim van de aanvrager continue

gebruikt worden. De A.I.P van eculizumab per 300 mg is €4600⁷.

Tabel 4: Kosten per patiënt voor toepassing van eculizumab bij aHUS, maximale behandelduur

	eculizumab maximale toedieningsperiode
Eculizumab	
inkoopkosten per 300 mg (A.I.P.)	€4600
Kinderen (5 <10 kg) (4,2%)	
•Initiële fase (week 1)	300 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 3 weken)	300 mg per infuus
Totale kosten per kind (5 <10 kg) jaar 1	€82.800
Totale kosten per kind (5 <10 kg) jaar 2	€82.800
Kinderen (10 <20 kg) (4,2%)	
•Initiële fase (week 1)	600 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	300 mg per infuus
Totale kosten per kind (10 <20 kg) jaar 1	€128.800
Totale kosten per kind (10 <20 kg) jaar 2	€119.600
Kinderen (20 <30 kg) (4,2%)	
•Initiële fase (week 1-2)	600 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	600 mg per infuus
Totale kosten per kind (20 <30 kg) jaar 1	€248.400
Totale kosten per kind (20 <30 kg) jaar 2	€239.200
Kinderen (30 <40 kg) (4,2%)	
•Initiële fase (week 1-2)	600 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	900 mg per infuus
Totale kosten per kind (30 <40 kg) jaar 1	€363.400
Totale kosten per kind (30 <40 kg) jaar 2	€358.800
Kinderen (40+ kg) (25,2%)	
•Initiële fase (week 1-4)	900 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	1200 mg per infuus
Totale kosten per kind (40+ kg) jaar 1	€496.800
Totale kosten per kind (40+ kg) jaar 2	€478.400
Totale kosten kinderen gemiddeld jaar 1	€380.420

Totale kosten van kinderen gemiddeld jaar 2	€367.080
Volwassenen (58%)	
•Initiële fase (week 1-4)	900 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	1200 mg per infuus
Totaal per volwassenen jaar 1	€496.800
Totaal per volwassenen jaar 2	€478.400
Gemiddeld per patiënt jaar 1	€ 447.920
Gemiddeld per recidieve patiënt jaar 2	€ 431.646

* gebaseerd op de DDD van de WHO

Scenario volgens richtlijn

Volgens de richtlijn⁶ voor aHUS wordt eculizumab (Soliris®) behandeling van volwassenen na de eerste 3 maanden gestopt. Ook bij kinderen boven 6 jaar wordt eculizumab (Soliris®) na 3 maanden afgebouwd. Vanuit de literatuur zijn er aanwijzingen dat eculizumab (Soliris®) bij zelfs 69% van de patiënten afgebouwd kan worden⁸. Volgens de brief van het Nederlandse expertisecentrum krijgt 20% van de patiënten een relaps in jaar 2, en 5% in elk van de daaropvolgende jaren, waarvan een deel continue met eculizumab behandeld moet worden. Behandeling met eculizumab bij recidieven is op basis van een continue behandelingschema⁶. Bij volwassenen wordt de behandeling met eculizumab (Soliris®) na 3 maanden gestopt, bij kinderen boven 6 jaar (boven 20 kg) wordt eculizumab (Soliris®) binnen 6 weken afgebouwd. In tabel 5 zijn de kosten per type patiënt weergegeven, in jaar 2 alleen voor de patiënten die ook een recidief krijgen en continue behandeld moeten worden.

Tabel 5: Kosten per patiënt voor toepassing van eculizumab bij aHUS, minimale behandelduur

	eculizumab minimale toedieningsperiode volgens protocol
inkoopkosten per 300 mg (A.I.P.)	€4600
Kinderen (5 <10 kg) (4,2%)	
•Initiële fase (week 1)	300 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 3 weken)	300 mg per infuus
Totale kosten per kind (5 <10 kg) jaar 1	€ 82.800
Totale kosten per kind (5 <10 kg) jaar 2	€ 82.800
Kinderen (10 <20 kg) (4,2%)	
•Initiële fase (week 1)	600 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	300 mg per infuus
Totale kosten per kind (10 <20 kg) jaar 1	€119.600
Totale kosten per kind (10 <20 kg) jaar 2	€119.600
Kinderen (20 <30 kg) (4,2%)	

•Initiële fase (week 1-2)	600 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	600 mg per infuus
Totale kosten per kind (20 <30 kg) jaar 1	€ 147.200
Totale kosten per kind (20 <30 kg) jaar 2	€239.200
Kinderen (30 <40 kg) (4,2%)	
•Initiële fase (week 1-2)	600 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	900 mg per infuus
Totale kosten per kind (30 <40 kg) jaar 1	€ 170.200
Totale kosten per kind (30 <40 kg) jaar 2	€ 358.800
Kinderen (40+ kg) (25,2%)	
•Initiële fase (week 1-4)	900 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	1200 mg per infuus
Totale kosten per kind (40+ kg) jaar 1	€ 239.200
Totale kosten per kind (40+ kg) jaar 2	€ 478.400
Totale kosten kinderen gemiddeld jaar 1	€ 190.900
Totale kosten van kinderen gemiddeld jaar 2	€ 367.080
Volwassenen (58%)	
•Initiële fase (week 1-4)	900 mg per infuus
•Onderhoudsfase (elke 2 weken)	1200 mg per infuus
Totaal per volwassenen jaar 1	€ 128.800
Totaal per volwassene jaar 2	€ 478.400
Gemiddeld per patiënt jaar 1	€ 156.814
Gemiddeld per recidive patiënt jaar 2	€ 431.646

Substitutie

Bij plasmatherapie gaat het Zorginstituut uit van de volgende gegevens: een sessie plasmatherapie sessie kost volgens de fabrikant €1810⁷. Volgens de beroepsgroep worden patiënten 3 maanden lang met plasmatherapie behandeld⁴. Binnen deze tijdsperiode krijgen patiënten tussen 25-30 plasmatherapiesessies⁴. Het Zorginstituut maakt de aanname dat het gemiddelde bij 27,5 ligt. Volgens de studie van Geerdink⁹ krijgen over 10 jaar 45% van de patiënten een recidief, op jaarbasis komt dat neer dat elk jaar ongeveer 4,5% van de patiënten een recidief meemaakt. Daarnaast maakt het Zorginstituut de aanname dat in jaar 2 alle bestaande patiënten 3 keer per week met dialyse worden behandeld, op basis van de brief de het expertisecentrum⁴. Volgens de Open DIS gegevens kost een dialyse tussen 3 en 5 sessies per week gemiddeld €1215 per week¹⁰.

Tabel 6: Kosten per patiënt voor toepassing van plasmatherapie/dialyse bij aHUS

	Plasmatherapie
Kosten per plasmatherapie sessie	€ 1810
Aantal plasmatherapie sessies	27,5

Totaal plasmatherapie per patiënt jaar 1	€ 49.775
Totaal plasmatherapie per recidive patiënt jaar 2	€ 49.775
Dialyse	
Kosten dialyse per week	€ 1215
Aantal weken per jaar	52
Totaal dialyse jaar 2	€ 63.180

1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen voor het maximaal scenario zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De landelijke werkgroep aHUS geeft aan dat in 2016 30 patiënten met eculizumab worden behandeld. Bij een prevalentie van 100 patiënten komt dit overeen met een marktpenetratie van 30%. Rekening houdend met incidentie en mortaliteit, groeit de marktpenetratie in 2017 tot 42%, in 2018 tot 50% en uiteindelijk tot 56% in 2019.
- Incidentie is 20 patiënten per jaar.
- Kinderen zijn te jong om een volwassen dosering te krijgen tijdens de hele periode van 3 jaar
- De gewichtsverdeling van de kinderen is als volgt: 60% is boven de 40 kg, en onder elk van de overige gewichtscategorieën vallen 10% van de kinderen. Alle volwassen patiënten zijn boven de 40 kg.
- Eculizumab wordt levenslang gegeven

De berekeningen voor het minimaal scenario zijn gebaseerd op de volgende aannames

- De richtlijn van de beroepsgroep wordt gevolgd: de behandeling wordt bij volwassenen na 3 maanden gestopt en bij kinderen boven 6 jaar binnen 6 weken afgebouwd na deze initiële behandelperiode van 3 maanden. Bij recidief wordt de behandeling onmiddellijk herstart; bij deze berekeningen wordt ervan uitgegaan dat deze patiënten continue behandeld worden. De plannen van de beroepsgroep om recidive patiënten niet continue te behandelen, maar na 3 maanden wederom te stoppen met eculizumab wordt een deze BIA nog niet meegenomen.
- In de periode van de 6 weken afbouw gaan we ervan uit dat patiënten normale dosering krijgen
- Kinderen boven de 6 jaar wegen meer dan 20 kg
- 20% van de nieuwe patiënten krijgt een recidief tot jaar 2; 5% in jaar 3. Van de 30 patiënten in 2016 betekent dit dat 20 patiënten nieuw zijn, in het jaar daarna krijgen 4 van de 20 nieuwe patiënten een recidief, en in de opvolgende jaren 1 patiënt. Hier gaan we ervan uit dat het laatste recidief in het 2e jaar na benadeling plaatsvindt. Dit betekent dat het aantal patiënten dat continue behandeld wordt met eculizumab elk jaar met 5 patiënten stijgt.

De berekeningen voor substitutie zijn gebaseerd op volgende aannames:

- De patiënten krijgen gemiddeld 27,5 plasmatherapie sessies binnen ene periode van 3 maanden, daarna wordt plasmatherapie gestopt, zoals het

landelijke expertisecentrum dit heeft aangegeven

- Vanaf jaar 2 krijgt 4,5% van de patiënten een recidief, en moet opnieuw met plasmatherapie behandeld worden
- Vanaf jaar 2 wordt elke patiënt met dialyse behandeld, 3 keer per week, volgens de brief van het expertisecentrum
- In de plasmatherapie populatie overlijdt elk jaar 15% van de bestaande patiënten

2 Budget Impact analyse

Scenario levenslang gebruik

In tabel 7 staat een overzicht van zowel de medicijnkosten, als de geraamde kosten ten laste van het gezondheidsbudget, wanneer eculizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie aHUS. De kosten zijn een gewogen gemiddelde van de nieuwe patiënten en bestaande patiënten. Elk jaar worden de kosten van de nieuwe patiënten (patiënten in jaar 1) opgeteld met de bestaande patiënten (patiënten jaar 2).

Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van eculizumab aan het behandelarsenaal voor aHUS bij levenslang gebruik

jaar		Aantal behandelde patiënten eculizumab	Totale kosten/jaar eculizumab bij levenslang gebruik	Gemiddeld aantal behandelde patiënten plasma	Totale kosten/jaar plasmatherapie	Totale kosten BKZ
2017	Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	€ 8.958.408	20	€ 995.500	
	Reeds in behandeling	30	€ 12.949.368	22,5	€ 1.471.947	
	Totaal	50	€ 21.907.776	42,5	€ 2.467.447	€ 19.440.329
2018	Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	€ 8.958.408	20	€ 995.500	
	Reeds in behandeling	50	€ 21.582.280	39,5	€ 2.584.085	
	Totaal	70	€ 30.540.688	59,5	€ 3.579.585	€ 26.961.103
2019	Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	€ 8.958.408	20	€ 995.500	
	Reeds in behandeling	50	€ 30.215.192	56,5	€ 3.696.223	
	Totaal	90	€ 39.919.479	76,5	€ 4.691.723	€ 34.481.877

Tabel 7 laat zien dat in 2017 de directe medicijnkosten 22 miljoen bedragen, en dit bedrag loopt op tot 40 miljoen in 2019. Hierbij wordt ermee rekening gehouden dat nieuwe patiënten in jaar 1 hogere kosten maken, door de hogere dosering gedurende de initiële fase. Rekening houdend met substitutie lopen de kosten van €19 miljoen in 2017 op naar € 34 miljoen in 2019.

Scenario volgens richtlijn

Tabel 8 laat de kostenontwikkeling zien van het minimaal scenario, wanneer eculizumab volgens de conceptrichtlijn wordt gebruikt en na 3 maanden de behandeling stopt. De directe medicijnkosten zijn geraamd op €10 miljoen voor 2017, wat tot 14 miljoen stijgt in 2019. Als ook substitutie wordt meegenomen, lopen de kosten ten laste van het budgettaire kader zorg van €8 miljoen in 2017 naar € 12 miljoen in 2019. Bij patiënten op eculizumab wordt rekening gehouden dat nieuwe patiënten 3 maanden behandeld worden, dat 20% in het jaar daarop een recidief krijgt, en continue behandeld moet worden, en in het jaar daarna 5% een recidief krijgt. Daarnaast is er een onderscheid gemaakt tussen dosering in jaar 1 voor nieuwe patiënten en jaar 2 voor bestaande patiënten, en of de patiënten continue behandeld worden.

Tabel 8: Minimale raming van de totale kosten van de toevoeging van eculizumab aan het behandelarsenaal voor aHUS volgens de Nederlandse conceptrichtlijn

jaar		Aantal behandelde patiënten eculizumab	Totale kosten/jaar eculizumab bij gebruik volgens richtlijn	Gemiddeld aantal behandelde patient en plasma	Totale kosten/jaar plasmatherapie	Totale kosten BKZ
2017	Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	€ 3.136.280	20	€ 995.500	
	Reeds in behandeling + nieuwe recidive	15	€ 6.474.684	9,75	€ 637.844	
	Totaal	35	€ 9.610.964	29,75	€ 1.633.344	€ 7.977.620
2018	Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	€ 3.136.280	20	€ 995.500	
	Reeds in behandeling + nieuwe recidive	20	€ 8.632.912	14	€ 915.878	
	Totaal	40	€ 11.769.192	34	€ 1.911.378	€ 9.857.814
2019	Nieuw gediagnosticeerde patiënten	20	€ 3.136.280	20	€ 995.500	
	Reeds in behandeling + nieuwe recidive	25	€ 10.791.140	18,25	€ 1.193.913	
	Totaal	45	€ 13.927.420	38,25	€ 2.189.413	€ 11.738.007

3 Conclusie

Rekening houdend met het aantal patiënten, marktpenetratie en therapeutische meerwaarde zal de vergoeding van eculizumab (Soliris®) bij aHUS gepaard gaan met totale geneesmiddelkosten tussen €14-40 miljoen in 2019. Rekening houdend met substitutie, is de impact op het Budgetaire Kader Zorg €12-34 miljoen in 2019. Hierbij bestaat vooral onzekerheid over het juiste doseringsschema en over de noodzaak van een levenslang behandeling met eculizumab. In de richtlijn staat dat bij recidieven behandeling levenslang moet zijn, tegelijkertijd is de beroepsgroep van plan om waar mogelijk ook bij recidieven eculizumab na 3 maanden te stoppen. Daarnaast bestaat onzekerheid over het jaarlijkse mortaliteitspercentage bij aHUS patiënten.

4 Referenties

1. EPAR. 2016;
2. Link A. Farmacotherapeutisch rapport eculizumab (Solaris®) bij de behandeling van aHUS. 2016;
3. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013;24:475-86.
4. Brief Radboud Expertise centrum aHUS. 2016;
5. Fremeaux-Bacchi V+, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;CJN-04760512.
6. Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie. 2016;
7. Alexion. Cost Consequence Estimate for eculizumab (Solaris) for aHUS. 2014;
8. Ardissino G, Possenti I, Tel F, et al. Discontinuation of Eculizumab Treatment in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Update. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2015;66:172.
9. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatric nephrology* 2012;27:1283-91.
10. NZA. Open DIS. 2016;



Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 23 mei 2016

35^e vergadering van de werkommissie Geneesmiddelen

Agendapunt 8

Eculizumab (Soliris®) bij aHUS, T=0

FE

Inleiding

In de vorige vergadering is het FT-rapport besproken. De concept conclusie was dat eculizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het betreft de eerste bespreking van het FE-rapport. De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van € 265.074,-- per gewonnen levensjaar (LYG) en € 359.575,-- per QALY ten opzichte van best ondersteunende zorg. De effecten bestaan uit gewonnen levensjaren en verhoogde kwaliteit van leven. De kosten worden grotendeels bepaald door de geneesmiddelkosten van eculizumab. 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. Daarmee is de gerapporteerde kosteneffectiviteit zeer ongunstig.

De berekening is gebaseerd op levenslang gebruik. In de brieven die ook de WAR toegestuurd heeft gekregen en uit andere bronnen is vernomen dat levenslang gebruik van het middel niet noodzakelijk is, hierdoor komt de ICER lager uit.

Toetsing van het aangeleverde model is lastig omdat het model niet aansluit bij de model omschrijving. Dit is pas later door het Zorginstituut geconstateerd waardoor 5 het niet meer mogelijk was om het dossier terug te sturen.

FE

Discussie

De eerste referent vindt het een slecht dossier. Prioritering in de verschillende verzoeken aan de fabrikant vindt de referent niet van toepassing bij dit dossier omdat de fabrikant alle vragen en kritiekpunten moet beantwoorden en/of oplossen zodat het een goed dossier wordt. Er is op veel punten geen overeenstemming tussen het FE-dossier en het model dat door de fabrikant is aangeleverd. In het model wordt gewerkt met dollars, ponden en euro's. Er wordt gerekend met jaarkansen op sterfte die als halfjaarkansen worden ingezet, maar alleen voor de vergelijkende behandeling waardoor het verschil in sterfte wordt opgeblazen. De QALY winst bij eculizumab is gebaseerd op te hoge sterftetekansen aan de kant van de vergelijkende behandeling. De door het Zorginstituut aangegeven kritiekpunten vindt de referent terecht. De fabrikant heeft bij nierfalen de verschillende stadia samengenomen als een ziektestadium. Het Zorginstituut vindt dit een kritiekpunt. De referent geeft aan dat dit stadium 0,1 en 2 van nierfalen beginnende stadia betreft waar de klinische verschijnselen nog niet evident zijn. Het functionele verlies en het kwaliteit van leven verlies, bij deze clustering die bij deze stadia horen, is niet zo groot dat dit in het model moet worden aangepast.

Aan de fabrikant dient ook gevraagd te worden:

- om te werken met Nederlandse utiliteiten in plaats van Amerikaanse en Engelse;
- de utiliteiten met betrekking tot nierfalen naar beneden bij te stellen;

In tabel 2 wordt een overzicht van de modelaannames gegeven. Het voorstel van de referent is om deze ook in de tekst te behandelen. In de univariate gevoeligheidsanalyse rekent de fabrikant met een marge van 10% (zowel naar boven als naar beneden). Het voorstel van de referent is om de univariate gevoeligheidsanalyse ook met lagere prijzen te berekenen. De tweede referent is het eens met de door de eerste referent aangegeven punten.

Een WAR-lid doet de suggestie dat ook de NICE-studie in de beoordeling wordt meegenomen. Met name het Sheffield rapport is hierbij interessant. De conclusie uit dit rapport is dat het model niet kan berekenen wat het zou moeten berekenen en NICE heeft zelf een model

gemaakt op basis waarvan de conclusies zijn getrokken. Het voorstel van de referent is om de fabrikant om het Sheffieldmodel te vragen.

In het rapport staat dat de gebruikte gewichtsverdeling (die relevant is voor de dosering van eculizumab) niet plausibel is voor een populatie van 28-jarigen zoals het model gebruikt; 40% van hen zou volgens de gebruikte verdeling minder dan 40 kilo wegen. Een referent doet de suggestie om dit anders te formuleren omdat nu gesuggereerd wordt dat het Zorginstituut deze gewichtsverdeling niet begrijpt, hetgeen niet het geval is. Het Zorginstituut is het niet met deze aanname eens.

FE

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR concludeert dat de ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is en heeft daardoor weinig vertrouwen in de gepresenteerde resultaten.

BIA

Inleiding

Bij de BIA wordt met twee scenario's gewerkt: bij het eerste wordt uitgegaan van levenslange behandeling zoals de fabrikant beweert, bij de tweede wordt uitgegaan van het behandelalgoritme van het landelijk expertisecentrum aHUS. De verwachte budget impact loopt sterk uiteen, de verwachte medicijnkosten zijn €22-67 miljoen in 2019. Als rekening wordt gehouden met directe substitutie van plasmatherapie, de huidige vergelijkende behandeling, zijn deze bedragen in 2019 €16-50 miljoen.

BIA

Discussie

De eerste referent mist in de BIA een aantal tussenstapjes zodat de redenering duidelijker wordt. Tabel 1 laat het aantal patiënten zien van 2017-2019. In totaal is de geschatte prevalentie van aHUS in Nederland ongeveer 100 patiënten. In de BIA wordt geschat dat het aantal patiënten in 2019 139 patiënten is. De referent kan deze stijging niet beredeneren. Is in deze groei het aantal patiënten meegenomen dat in de acute fase van aHUS overlijdt? Het Zorginstituut licht toe dat op basis van de literatuur gesteld is dat de acute fase een jaar duurt en wanneer een patiënt zich in de acute fase bevindt en overlijdt nog 5 baat kan hebben bij de behandeling met eculizumab. Dit veroorzaakt stijgende patiëntenaantallen. Het Zorginstituut vraagt dit na bij de beroepsgroep. De referent mist de uitleg bij de verdeling van de totale patiëntenpopulatie bij tabel 1 en 2. Het voorstel is een uitleg aan tabellen toe te voegen. Tevens is ook niet duidelijk welk deel van de patiëntenpopulatie in tabel 4 plasmaferese krijgt. Deze gegevens zijn wel nodig om de substitutie effecten te kunnen begrijpen en narekenen. Bij tabel 5 worden verschillende substitutiekosten gegeven voor de plasmaferese. Volgens de referent is de hoeveelheid plasmaferese die gegeven wordt onafhankelijk van de duur van de behandeling'. Het Zorginstituut licht toe dat op basis van de literatuur gesteld is dat de acute fase een jaar duurt en wanneer een patiënt aan het eind van de acute fase overlijdt nog bijna een jaar (tot overlijden) baat kan hebben bij de behandeling met eculizumab. Bij het andere scenario, waar wordt uitgegaan van het behandelalgoritme van het landelijk expertisecentrum aHUS, is van de aanname uitgegaan dat plasmaferese drie maanden wordt gegeven. Dit is ook volgens de richtlijn. Volgens de referent vindt er geen extra plasmaferese substitutie plaats doordat drie maanden eculizumab wordt gegeven in plaats van levenslang. Het Zorginstituut vraagt bij de beroepsgroep na of wanneer de patiënt stabiel is ook na drie maanden met plasmaferese wordt gestopt.

Een WAR-lid geeft aan dat het gebruik van eculizumab wel levenslang is met dien verstande dat het alleen gegeven wordt bij een exacerbatie. Bij de beroepsgroep moet nagevraagd worden wat de frequentie van het gebruik is. Dit wordt een schatting van de beroepsgroep omdat de richtlijn pas in oktober wordt ingevoerd.

Een WAR-lid vraagt of er een verschil in sterfte is tussen de twee behandelingen en of het aantal patiënten over de jaren heen gelijk kan blijven? De eerste referent geeft aan dat volgens de gegevens van de fabrikant een groot verschil in sterfte is. Het WAR-lid kan zich voorstellen dat in de groep die plasmaferese therapie krijgt meer patiënten komen te overlijden. Nu wordt in beide scenario's met een gelijk aantal patiënten gerekend. Grote

kosten van deze behandelarm zullen dan nog komen. Dit is pas op langere termijn te zien.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Uitgaande van de aannames van de fabrikant is het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat rekening houdend met het aantal patienten, marktpenetratie en therapeutische meerwaarde de vergoeding van eculizumab (SolirisR) bij aHUS gepaard zal gaan met totale geneesmiddelenkosten tussen € 22-67 miljoen in 2019 en tussen € 16-50 miljoen meerkosten ten laste van het Budgettair Kader Zorg wanneer rekening is gehouden 40 met directe substitutie van plasmatherapie. Hierbij bestaat vooral onzekerheid over het juiste doseringsschema en over de noodzaak van een levenslange behandeling met eculizumab.

Dossier overstijgende opmerking

Een WAR-lid doet de suggestie om voor de indeling van de kritiepunten van de categorieën 'fixing errors', 'fixing violations', en 'addressing matters of judgement' gebruik te maken in de FE-dossiers. Zij stuurt het artikel aan alle aanwezigen toe.