



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023013133

Datum 8 mei 2023
Betreft Cyclisch pakketbeheer: evaluatie weesgeneesmiddelenarrangement
eculizumab bij de indicaties aHUS

Zorginstituut Nederland
Pakket
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginst tuutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 89 59
Contactpersoon
mw. drs. A. Link

Onze referentie
2023013133

Geachte heer Kuipers,

Hierbij bied ik u de 'evaluatie van het weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab bij de indicatie aHUS' aan. Deze evaluatie is een voorbeeld van cyclisch pakketbeheer. Het Zorginstituut wil vaker risicogericht reeds opgenomen middelen volgen en evalueren.

Eculizumab is een duur weesgeneesmiddel dat onder andere is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS). In 2016, toen eculizumab als onderdeel van de medisch specialistische zorg werd vergoed, heeft het Zorginstituut eculizumab bij de indicatie aHUS geagendeerd in het kader van risicogericht pakketbeheer. Dit vanwege de hoge kosten per patiënt per jaar (€478.000) en daaruit volgende zeer ongunstige kosteneffectiviteit en het hoge macrobudget (34 miljoen euro). Het Zorginstituut heeft toen voorgesteld om eculizumab bij deze indicatie te blijven vergoeden onder de voorwaarde dat patiënten behandeld zouden worden conform de Nederlandse behandelrichtlijn (waar ook de patiëntenorganisatie zich achter schaarde) en er onderzoek werd uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van eculizumab wanneer dit wordt ingezet conform de Nederlands behandelrichtlijn. Dit was relevant omdat de Nederlandse behandelrichtlijn qua behandelduur (drie maanden indien mogelijk) sterk afweek van het behandelplan zoals door de fabrikant geadviseerd (levenslang elke twee weken). In het kader van cyclisch pakketbeheer hebben we de resultaten van het onderzoek en de ervaringen met het weesgeneesmiddelenarrangement geëvalueerd. Hieronder treft u de belangrijkste conclusies en aanbevelingen aan. Deze conclusies en aanbevelingen worden ondersteund door de Adviescommissie Pakket (ACP) (zie bijlage voor het volledige ACP-advies).

Geen aanleiding heroverweging pakketadvies 2016

Het Zorginstituut complimenteert het expertisecentrum en de patiëntenorganisatie met de wijze waarop passende zorg van aHUS-patiënten in de loop van de jaren verder vorm heeft gekregen en nog steeds verder wordt geoptimaliseerd.

Uit Nederlands onderzoek is gebleken dat in vrijwel alle gevallen levenslang elke twee weken behandelen niet nodig is en kon de behandeling na ongeveer 3 maanden gestaakt worden. Het risico dat de aHUS opnieuw optreedt ligt naar verwachting tussen de 20 en 28%. In die gevallen wordt behandeling, opnieuw (kortdurend) opgestart. Naast het gemak voor de patiënt liggen de gemiddelde geneesmiddelenkosten per patiënt per jaar tijdens het onderzoek (follow up 25 maanden) met ongeveer 121.000 euro aanzienlijk lager dan de 478.000 euro per patiënt per jaar indien levenslang elke twee weken behandeld zou worden. Hierbij moet opgemerkt worden dat het zwaartepunt van de kosten in het eerste jaar liggen en de kosten per patiënt in geval een langere follow up zullen dalen bij een recidiefrekwentie van 20-28%. Uit de lagere gemiddelde kosten per patiënt volgt ook dat de budgetimpact met 8 miljoen euro in 2021 aanzienlijk lager is. Per jaar wordt bij ongeveer vijf patiënten de diagnose aHUS gesteld. Gezien deze positieve resultaten en het beperkte risico voor de basisverzekering ziet het Zorginstituut op dit moment geen aanleiding om het pakketadvies uit 2016 te herzien.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
8 mei 2023

Onze referentie
2023013133

Voortzetten weesgeneesmiddelenarrangement

Gezien de nog kleine aantallen patiënten die conform de Nederlandse behandelrichtlijn zijn behandeld en de beperkte internationale ervaring die is opgedaan met het tijdelijk behandelen van aHUS-patiënten, adviseert het Zorginstituut de beroepsgroep/het expertisecentrum om in het individuele geval in samenspraak met de indicatiecommissie te blijven kijken of het staken of verlagen van de dosering/behandelfrequentie in het individuele geval verantwoord is. Dataverzameling en internationale samenwerking blijft daarbij van belang. Het Zorginstituut wil dan ook de afspraken uit het weesgeneesmiddelenarrangement (start- en stopcriteria, indicatiecommissie en dataverzameling) door laten lopen.

Verdere optimalisatie van Passende Zorg mogelijk

We concluderen dat de afspraken uit het weesgeneesmiddelenarrangement bijdragen aan Passende Zorg, maar zoals eerdergenoemd in de monitors weesgeneesmiddelen zijn er verbeteringen mogelijk.

- *Juiste zorg op de juiste plaats: regie door expertisecentrum*

Kijkend naar het Passende Zorg principe 'juiste zorg op de juiste plaats' is het Zorginstituut van mening dat behandeling met eculizumab in alle UMC's mogelijk zou moeten blijven in verband met het belang van snelle toegang tot eculizumab. Echter, gezien het lage aantal nieuwe patiënten per jaar (gemiddeld vijf) is het Zorginstituut ook van mening dat behandeling gedurende de eerste behandelperiode na diagnose (ongeveer drie maanden) alleen onder verantwoordelijkheid van het expertisecentrum zou moeten plaatsvinden. Dat heeft als bijkomend voordeel dat dit dataverzameling zal vergemakkelijken en daarmee bijdraagt aan het verder optimaliseren van de behandeling. Het Zorginstituut adviseert zorgverzekeraars bij de inkoop van eculizumab hierover afspraken te maken met de UMC's.

- *Minder vrijblijvendheid en noodzaak structurele financiering afspraken*

Het Zorginstituut deelt de zorgen van het expertisecentrum voor wat betreft het mogelijk niet (volledig) volgen van de afspraken in het weesgeneesmiddelenarrangement door een deel van de UMC's. Zoals eerder in de monitor weesgeneesmiddelen is geconcludeerd, is toepassing van de voorwaarden uit het weesgeneesmiddelenarrangement vrijblijvend. Wettelijke verankering van

dergelijke voorwaarden zouden de vrijblijvendheid van deze voorwaarden beperken. Totdat de vrijblijvendheid van dergelijke voorwaarden is geregeld verzoeken we zorgverzekeraars op opvolging van deze afspraken toe te zien. Zorgverzekeraars hebben aangegeven dit te gaan doen en hebben hiervoor een wijziging in het declaratiesysteem doorgevoerd waardoor gecontroleerd kan worden of een patiënt in de indicatiecommissie is besproken.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
8 mei 2023

Onze referentie
2023013133

Om de zorg te kunnen (blijven) optimaliseren is het noodzakelijk om gegevens van alle patiënten in beeld te hebben. De vrijblijvendheid van de afspraken en het ontbreken van structurele financiering voor dataverzameling en evaluatie is een terugkerend knelpunt. De resultaten van dit weesgeneesmiddelenarrangement laten zien dat het structureel verzamelen van gegevens bijdraagt aan het verhogen van doelmatigheid van zorg van aHUS-patiënten. Zo is er door middel van kortdurend behandelen in 4,5 jaar zo'n 14 miljoen euro minder aan eculizumab uitgegeven. Ook is de inzet van een indicatiecommissie van meerwaarde gebleken. Niet alleen voor het stellen van de diagnose aHUS, maar vaker nog voor het stellen van een alternatieve diagnose (bij ongeveer 90 patiënten), en daardoor afzien van het gebruik van eculizumab. Het Zorginstituut herhaalt daarom de aanbeveling uit eerdere monitors en het advies van het programma Regie op Registers dat structureel meer geld nodig is voor het inrichten van registraties, het uitvoeren van gepast gebruik afspraken en onderzoek naar verdere optimalisering.

Financieel arrangement

Indien rond de afloop van het financieel arrangement concurrentie (nieuwe middelen dan wel de komst van biosimilars) onvoldoende van de grond is gekomen dan wel de openbare lijstprijs van eculizumab niet aanzienlijk is verlaagd, acht het Zorginstituut een aanzienlijke prijsreductie aangewezen om de volgende redenen:

- De omzet van eculizumab in 2021 bedroeg wereldwijd ongeveer 4 miljard dollar. Ook het gedeclareerde bedrag in Nederland (ruim 340 miljoen euro) sinds 2008 is hoog. Er kan geconcludeerd worden dat het aannemelijk is dat de ontwikkelkosten inmiddels zijn terugverdiend.
- De budgetimpact in Nederland van alle indicaties tezamen is hoog (33-38 miljoen euro per jaar). Mede doordat de onderhandelde prijs van eculizumab vertrouwelijk is, is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit bij de verschillende indicaties. In 2017 heeft het Zorginstituut voor de indicatie PNH geadviseerd dat een prijsreductie van 90% nodig was om te spreken van een kosteneffectieve behandeling. Als deze prijsreductie niet is gehaald, is er gezien de hoge budgetimpact sprake van een aanzienlijke verdringing van andere zorg. Het is in dat geval zaak om de totale budgetimpact zo laag als mogelijk te houden.

Op dit moment wordt gewerkt aan een kader om tot maatschappelijk verantwoorde prijzen te komen. Op basis daarvan kan het Zorginstituut wellicht in de toekomst een concreet prijsadvies geven.

Voortgang overige weesgeneesmiddelenarrangementen

Er lopen op dit moment negen weesgeneesmiddelenarrangementen (afgesloten door het Zorginstituut dan wel zorgverzekeraars) en een aantal arrangementen zijn in voorbereiding. Het Zorginstituut volgt de voortgang van deze arrangementen. Indien hier aanleiding toe is op basis van de tussentijdse/eindrapporages, agendeert het Zorginstituut het weesgeneesmiddel

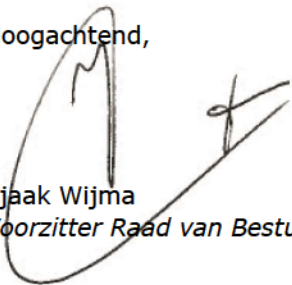
voor een evaluatie. Aanleiding voor agendering kan bijvoorbeeld zijn dat het weesgeneesmiddel niet conform start- en stopcriteria wordt toegepast, de kosten per patiënt of het macrobudget aanzienlijk hoger zijn dan verwacht of dat het middel wat betreft de (kosten)effectiviteit op de langere termijn niet aan de verwachtingen lijkt te voldoen. Afhankelijk van de resultaten van de evaluatie, zal het Zorginstituut bekijken welk instrument ingezet dient te worden om Passende Zorg te verbeteren, waarbij te denken valt aan aanpassing van het arrangement in overleg met partijen of het uitvoeren van een herbeoordeling.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
8 mei 2023

Onze referentie
2023013133

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

1. Evaluatie weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab bij de indicatie aHUS
2. ACP-advies evaluatie weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab aHUS

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut in het kader van cyclisch pakketbeer: evaluatie van het weesgeneesmiddelen-arrangement over eculizumab voor de behandeling van atypische Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS)

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) 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 en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 10 maart 2023 gesproken over de vraag of het pakketadvies uit 2016 herziening behoeft op basis van de evaluatie van het weesgeneesmiddelen-arrangement en de uitkomsten van de CUREIHUS.

Inspraak

Tijdens de vergadering heeft de patiëntenvereniging Nierpatiëntenvereniging Nederland (NVN) gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken¹. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen is ingebracht.

"De NVN onderschrijft de aanbevelingen van het Zorginstituut. De NVN wil op de ingeslagen weg verder en voelt de verantwoordelijkheid om de behandeling van atypische Hus patiënten verder te optimaliseren. Gezien het lage aantal nieuwe patiënten per jaar deelt de NVN de mening dat de behandeling onder verantwoordelijkheid van het expertisecentrum zou moeten plaatsvinden, maar daarnaast ook de patiënten met een relaps en met name een relaps na transplantatie. Cruciaal voor het waarborgen van de dataverzameling."

Het expertisecentrum heeft schriftelijk laten weten zich te kunnen vinden in de conceptconclusies en aanbevelingen zoals geformuleerd door het Zorginstituut. De behandelend artsen waren beschikbaar voor eventuele vragen van de commissie. Die heeft een vraag gesteld over het niet volgen van de richtlijn door een UMC en het niet meewerken van enkele patiënten bij de dataverzameling. Het expertisecentrum is het met de commissie eens dat dit een ongewenste situatie is. Het niet meewerken van één of meerdere centra had de hele onderbouwing voor de inzet conform de richtlijn onderuit kunnen halen. Er kunnen redenen zijn om afwijkend van de richtlijn een patiënt langdurig te behandelen, maar dit dient in de indicatiecommissie besproken te worden. Een reden was in ieder geval niet dat er geen tijd was om een patiënt in de indicatiecommissie te bespreken. Het expertisecentrum heeft toen duidelijk werd dat er buiten de indicatiecommissie om werd behandeld met eculizumab dit besproken met de zorgverzekeraars. Zij hebben hier toen echter niet op geacteerd.

¹ Wegens omstandigheden is de tekst ingesproken door de plv. secretaris van het Zorginstituut.

Advies van de commissie:

- De commissie vindt deze evaluatie een goed voorbeeld van cyclisch pakketbeheer.
- De commissie vindt de succesfactor van dit dossier dat beroepsgroep en patiënten niet standaard de behandelrichtlijn van de fabrikant hebben opgevolgd maar met kosteneffectiviteit als driver gehandeld hebben, met een mooi resultaat.
- De commissie kan zich vinden in de conceptconclusies en aanbevelingen zoals geformuleerd door het Zorginstituut met een aanvulling wat betreft de vrijblijvendheid van de geformuleerde voorwaarden. De commissie vindt het onacceptabel dat individuele artsen de afgelopen jaren patiënten niet hebben besproken in de indicatiecommissie en zonder overleg met deze commissie hebben afgeweken van de behandelrichtlijn. De zorgverzekeraars dienen hier toezicht op te gaan houden. Ook is de commissie van mening dat bij dergelijk duur middel er best een tegenprestatie van de patiënt, in de vorm van medewerking aan de dataverzameling, verwacht mag worden. De commissie adviseert om de noodzaak van een dwingend karakter van dergelijke voorwaarden aan de aanbevelingen toe te voegen.



Zorginstituut Nederland

Evaluatie weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab volgens restrictief beleid bij aHUS

Evaluatie in het kader van cyclisch pakketbeheer

Datum 1 maart 2023
Status Definitief

Colofon

Volgnummer Uitgave	2022025806 Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Auteur(s)	Mevrouw A. Link en de heer J. Enzing
Afdeling Team	Zorg Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1 Achtergrond—6

- 1.1 Wat is atypische HUS (aHUS)?—6
- 1.2 Behandelrichtlijn vanuit de Nederlandse beroepsgroep—7
- 1.3 Pakketadvies 2016—7

2 Kosteneffectiviteit eculizumab ingezet conform Nederlandse richtlijn—9

- 2.1 CUREiHUS-studie (2016-2021)—9
- 2.2 Kosteneffectiviteit eculizumab bij de indicatie aHUS—9
- 2.3 Doelmatige inzet/passende zorg—10
- 2.4 Aanvullende CUREiHUS analyses—10
 - 2.4.1 Optimale dosering—10
 - 2.4.2 Recidief na niertransplantatie—11

3 Ervaringen expertisecentrum weesgeneesmiddelenarrangement—12

- 3.1 Indicatiecommissie—12
- 3.2 Start- en stopcriteria—12
- 3.3 Dataverzameling/-analyse—12

4 Consultatiereacties—13

5 Conclusies—15

- 5.1 Conclusie economische analyse—15
- 5.2 Conclusies weesgeneesmiddelenarrangement—15

Bijlagen

1. Samenvatting Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij aHUS (2016)
Volledige rapport:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/11/21/pakketaadvies-eculizumab-soliris-bij-behandeling-van-ahus-patienten>
2. Aanbiedingsbrief Radboud UMC en CUREiHUS studierapport incl. aanvullende informatie
3. Weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab aHUS
4. Reactie patiëntenorganisatie NVN
5. Reactie expertisecentrum Radboud UMC
6. Reactie Zorgverzekeraars Nederland
7. Reactie Alexion/AstraZeneca

Inleiding

"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."

Citaat uit Farmaco-economisch rapport voor eculizumab (Soliris®) bij de behandeling van aHUS (Zorginstituut Nederland 2016; DM5 2015139168)

Eculizumab is een duur weesgeneesmiddel dat onder andere is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS). In 2016 heeft het Zorginstituut een pakketadvies uitgebracht over het al dan niet blijven vergoeden van eculizumab bij deze indicatie. Het Zorginstituut heeft toen voorgesteld om eculizumab bij deze indicatie te blijven vergoeden onder de voorwaarde dat patiënten behandeld zouden worden conform de Nederlandse behandelrichtlijn (waar ook de patiëntenorganisatie zich achter schaarde) en er onderzoek werd uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van eculizumab conform de Nederlands behandelrichtlijn. Dit was relevant omdat de Nederlandse behandelrichtlijn qua behandelduur sterk afweek van het behandelplan zoals door de fabrikant geadviseerd, en zoals door de EMA opgenomen in de SmPC (Summary of product characteristics). Volgens de fabrikant dienden patiënten levenslang elke twee weken behandeld te worden met eculizumab. De Nederlandse artsen hadden echter de overtuiging dat een tijdelijke behandeling van ongeveer drie maanden voor een groot deel van de patiënten eveneens veilig en effectief zou zijn, omdat behandeling met plasmaferese in het verleden ook op deze wijze plaats vond. De kosteneffectiviteit van behandeling conform de Nederlandse behandelrichtlijn zou aanzienlijk gunstiger zijn dan levenslange behandeling. In het in dit kader gestarte CUREIHUS onderzoek is de (kosten)effectiviteit van behandeling conform de Nederlandse behandelrichtlijn onderzocht en recent zijn hiervan de resultaten gepubliceerd (bijlage 2). In deze evaluatie rapporteren we de belangrijkste bevindingen van de CUREIHUS studie en de ervaringen met het weesgeneesmiddelenarrangement. Nadat de Adviescommissie Pakket het Zorginstituut van advies heeft voorzien, zal het Zorginstituut de minister informeren over de evaluatie en de vraag beantwoorden of het Zorginstituut op basis van de evaluatie aanleiding ziet om het pakketadvies uit 2016 te herzien.

1 Achtergrond

1.1 **Wat is atypische HUS (aHUS)?**

Atypische HUS is een zeer zeldzame ziekte en komt bij 1 op de 2 miljoen mensen voor (incidentie). Het kan bij iedereen voorkomen, zowel bij kinderen als volwassenen en komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor.

De ziekte wordt veroorzaakt door een ontregeling van het complementsysteem. Het complementsysteem speelt een centrale rol bij de afweer tegen infecties en bestaat uit een groep van 35-40 eiwitten die circuleren in het bloed en zich bevinden aan de oppervlakte van de weefsels. Infecties kunnen ervoor zorgen dat dit systeem actief wordt. Het complement zorgt ervoor dat de "indringer" opgeruimd wordt. De "indringers" (bacteriën en virussen) worden door het complementsysteem herkend en uiteindelijk opgeruimd, terwijl de eigen lichaamscellen hiertegen beschermd zijn.

In normale situaties houden de verschillende eiwitten van dit complementsysteem elkaar in balans en wordt het systeem weer inactief als de bacterie of het virus is opgeruimd. Veranderingen in de genetische codering van een aantal van deze eiwitten uit het complementsysteem maken dat het complementsysteem te actief is en/of blijft. Dit verkeerd afgestelde complementsysteem kan ertoe leiden dat er een verhoogde vatbaarheid ontstaat voor het krijgen van deze atypische vorm van HUS. Juist een infectie is vaak de prikkel die de balans tussen de verschillende eiwitten kan verstoren, zodat in geval van aHUS ook de lichaamseigen cellen beschadigd worden, met name de bloedvaten in de nier.

aHUS-patiënten hebben als gevolg van een verstoorde balans in het complementsysteem een tekort aan bloedplaatjes (door ophoping van plakkende bloedplaatjes). Door ophoping van bloedplaatjes ontstaan bloedstolsels die de kleine bloedvaten deels of geheel afsluiten. De kleine bloedvaten in de nieren zijn zeer gevoelig voor de verstoorde balans met acuut nierfalen als gevolg. Door het ontstaan van bloedstolsels in de nier kunnen de rode bloedcellen niet meer goed door de bloedvaatjes stromen. Ze raken beschadigd en vervormd en worden als gevolg van de beschadiging sneller door het lichaam afgebroken. Vanwege deze versnelde afbraak ontstaat er een tekort aan rode bloedcellen in de bloedbaan, ook wel bloedarmoede (anemie) genoemd.

Welke klachten kunnen er bij aHUS voorkomen?

In de meeste gevallen begint aHUS als een griepig beeld. Patiënten voelen zich vaak moe en lusteloos. Er zijn verschillende klachten die bij een aHUS kunnen passen:

- * Verminderde nierfunctie;
- * Weinig/niet meer plassen: doordat de nieren niet meer goed werken, vanwege de bloedstolsels in de bloedvaten van de filters van de nieren, maakt het lichaam geen urine meer.
- * Hoge bloeddruk: de nieren regelen de bloeddruk. Door de verminderde functie van de nieren kan er een hoge bloeddruk ontstaan. Hier hoeft men niet per se klachten van te hebben. Sommigen hebben last van hoofdpijn.

Patiënten met aHUS werden tot de komst van eculizumab behandeld met plasmaferese. De effectiviteit van deze behandeling was beperkt en het merendeel van de patiënten met aHUS overleed of ontwikkelde eindstadium nierfalen, en bleef aangewezen op nierfunctie vervangende therapie (dialyse). De kans op een

geslaagde niertransplantatie was beperkt, vanwege het grote risico op een recidief (vaak al in het eerste jaar), met transplantaatverlies als gevolg.

1.2 **Behandelrichtlijn vanuit de Nederlandse beroepsgroep**

Voorheen werd bij patiënten die reageerden op de behandeling met plasmaferese de behandeling na enkele maanden gestaakt en, indien nodig, opnieuw opgestart wanneer er sprake was van een recidief. De Nederlandse artsen hebben onderzocht of deze aanpak ook mogelijk was bij eculizumab, mede gezien het feit dat de behandeling met eculizumab zeer kostbaar is. Uiteindelijk is deze aanpak in 2016 opgenomen in de 'Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie'¹ van de Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie, in samenwerking met de Richtlijnencommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie en de Landelijke werkgroep aHUS: verder de Nederlandse behandelrichtlijn. Hierin is opgenomen dat aHUS-patiënten die onvoldoende reageren op plasmaferese behandeld kunnen worden met eculizumab. Indien na drie maanden behandeling met eculizumab er sprake is van een goede respons (o.a. normalisatie van hematologische parameters) wordt, na overleg in de landelijke werkgroep aHUS (de indicatiecommissie), de behandeling bij volwassen patiënten en bij kinderen ouder dan 6 jaar gestaakt. Bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de dosering verminderd op geleide van serumspiegels. In geval van een recidief na behandeling met eculizumab wordt in overleg met de landelijke werkgroep aHUS behandeling met eculizumab opnieuw opgestart en gekeken of wederom na drie maanden de behandeling gestaakt kan worden dan wel een op het individu aangepast behandelregime op geleide van serumspiegels.

De Nederlandse behandelrichtlijn geldt voor nieuwe aHUS-patiënten. De beroepsgroep adviseert bij deze 'historische groep' (behandeling eculizumab gestart voor vaststellen van de richtlijn) om op geleide van eculizumab-spiegel het interval tussen de giften te verlengen dan wel te stoppen. Dat hangt mede af van de voorgeschiedenis en de actuele situatie.

1.3 **Pakketadvies 2016**

In 2009 werd eculizumab voor de indicatie aHUS door de EMA toegelaten tot de markt waarna het door zorgverzekeraars werd vergoed. Na enkele jaren werd eculizumab bij aHUS in het kader van risicogericht pakketbeheer geselecteerd om te worden beoordeeld. Op 22 november 2016 heeft het Zorginstituut het pakketadvies eculizumab bij behandeling van aHUS uitgebracht. Ondanks dat het kosteneffectiviteitsmodel van de fabrikant van methodologisch onvoldoende kwaliteit was, adviseerde het Zorginstituut om eculizumab bij aHUS te blijven vergoeden, maar alleen nog onder strikte voorwaarden. 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 twee voorwaarden die het Zorginstituut stelden, waren:

- de aHUS-patiënt dient behandeld te worden conform de Nederlandse behandelrichtlijn, waarbij afwijking van de behandelrichtlijn mogelijk is indien de

¹ https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2019/07/Richtlijn-TMA-definitief_autNVvH_20170309.pdf

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.

De toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft er toen voor gekozen deze voorwaarden niet wettelijk vast te leggen, waardoor deze in de praktijk moeilijk afdwingbaar en te controleren waren door het expertisecentrum.

De belangrijkste conclusies over de effectiviteit, de kosteneffectiviteit en de budgetimpact uit het pakketadvies 2016 zijn opgenomen in bijlage 1.

Weesgeneesmiddelenarrangement (n.a.v. pakketadvies 2016)

Nadat het advies door de minister was overgenomen en over de prijs van eculizumab was onderhandeld, is na overleg met de patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en het expertisecentrum een weesgeneesmiddelenarrangement afgesloten met de beroepsgroep over start- en stopcriteria (conform de Nederlandse behandelrichtlijn), indicatiecommissie (landelijke werkgroep aHUS) en dataverzameling en evaluatie (register/CUREiHUS). In 2016 startte het CUREiHUS onderzoek (meer informatie in het volgende hoofdstuk). In de jaarlijkse monitor weesgeneesmiddelen hebben we de afgelopen jaren aandacht besteed aan de tussentijdse resultaten van het onderzoek CUREiHUS.

2 Kosteneffectiviteit eculizumab ingezet conform Nederlandse richtlijn

2.1 **CUREiHUS-studie (2016-2021)**

Het onderzoeksproject CUREiHUS had als doel het monitoren en evalueren van de nieuwe Nederlandse behandelrichtlijn voor de behandeling van atypische HUS. Het acroniem CUREiHUS staat voor onderzoek naar de optimale behandeling en genezing ("cure" in het Engels) van HUS en de natuurlijke nieuwsgierigheid ("curious" in het Engels, of fonetisch CUREiHUS) die elke onderzoeker nodig heeft om dit doel te kunnen bereiken. De i is het symbool voor informatie.²

Dit onderzoek is opgezet door het Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc), expertisecentrum zeldzame nierziekten, in nauwe samenwerking met de andere academische ziekenhuizen in Nederland: Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUCM), Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Academisch Medisch Centrum (AMC), VU medisch centrum (VUmc), Erasmus Medisch Centrum (ErasmusMC), UMC Utrecht (UMCU) en Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

De CUREiHUS studie werd gefinancierd door ZonMw, Goed Gebruik Geneesmiddelen, en Zorgverzekeraars Nederland. Meer informatie over de opzet van de CUREiHUS studie is terug te vinden in bijlage 2.

2.2 **Kosteneffectiviteit eculizumab bij de indicatie aHUS**

In het kader van het weesgeneesmiddelenarrangement eculizumab bij de indicatie aHUS hebben onderzoekers van de CUREiHUS studie in eerste instantie een kostenconsequentieraming uitgevoerd (zie bijlage 2) waarbij behandeling met eculizumab conform de Nederlandse behandelrichtlijn (indien mogelijk kortdurend behandelen) is vergeleken met levenslang elke twee weken behandelen met eculizumab conform de behandelrichtlijn van de fabrikant. Om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit (en eventuele benodigde prijsreductie) van eculizumab ingezet conform de Nederlandse richtlijn in vergelijking met de standaardzorg zoals verleend vóór het tijdperk eculizumab (plasmaferese) geeft de kostenconsequentieraming geen antwoord op onze vraag of eculizumab ingezet conform de Nederlandse richtlijn kosteneffectief is in vergelijking met de oude standaardbehandeling plasmaferese. Hiervoor is een kosteneffectiviteitsanalyse nodig waarbij die twee behandelingen tegen elkaar zijn afgezet. In overleg met de onderzoekers is besloten dat het niet zinvol is om alsnog een volledige kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren waarin eculizumab ingezet conform de Nederlandse richtlijn is vergeleken met de oude standaard (plasmaferese) om de volgende redenen:

- Sinds 2016 worden aHUS-patiënten met eculizumab behandeld en wordt de oude standaard (plasmaferese) niet meer toegepast.
- In Nederland zijn er op dit moment slechts data beschikbaar van kleine aantallen, waardoor het afleiden van kansen en fracties volgens de onderzoekers op dit moment niet voldoende valide is. Er wordt weliswaar internationaal ervaring opgedaan met kortdurend behandelen, maar in geen van de landen is de situatie één op één vergelijkbaar met Nederland. Zo wordt in de meeste landen niet na drie maanden behandeling gestaakt, maar veelal na zes maanden.

² <http://cureihus.nl/>

- De budgetimpact voor deze indicatie (<10 miljoen euro) is, mede door de inzet van de indicatiecommissie, beperkt. In dergelijke gevallen kan worden afgezien van een economische evaluatie.

In overleg met de onderzoekers hebben we gekeken of een pragmatische berekening op basis van het initiële kosteneffectiviteitsmodel van de fabrikant en actuele kosten- en effectiviteitsgegevens uitkomst kon bieden. Deze analyse hebben we met de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) besproken. Aan een deel van de tekortkomingen op het initiële kosteneffectiviteitsmodel van de fabrikant werd door de komst van de CUREiHUS-resultaten tegemoetgekomen, maar andere tekortkomingen bleven van kracht. Ook is er sprake van een nieuwe onzekerheid doordat de recidiefkans op de lange termijn (door de kleine aantallen) nog onzeker is en daarmee de levenslange kosten van eculizumab. Ook is de onderhandelde prijs van eculizumab betrouwbaar. Vanwege bovenstaande redenen concludeert het Zorginstituut dat er geen conclusies kunnen worden getrokken over de kosteneffectiviteit.

2.3 Doelmatige inzet/passende zorg

Ondanks dat het Zorginstituut geen uitspraak kan doen over de kosteneffectiviteit, concludeert het Zorginstituut wel dat de doelmatigheid door toepassing conform de Nederlandse behandelrichtlijn waarschijnlijk is vergroot. Binnen de studieperiode waren de kosten van eculizumab ongeveer 70% lager in vergelijking met tweewekelijkse behandeling (besparing van ongeveer 14 miljoen euro in 4,5 jaar). Ondanks het beperkte aantal patiënten heeft het expertisecentrum laten weten dat er geen aanwijzingen zijn dat kortdurend behandelen geen passende zorg zou zijn. De behandelend artsen beslissen in overleg met de indicatiecommissie of behandeling gestaakt kan worden of dat langer doorbehandelen (eventueel in aangepaste dosering) is aangewezen. In vrijwel alle gevallen is bij aHUS-patiënten met eigen nieren levenslang elke twee weken behandelen niet nodig gebleken, maar de behandelduur verschilt sterk per patiënt (range 2,1 weken tot 43,9 weken). Ook in andere landen is inmiddels gestart met het kortdurend behandelen (meestal 6 maanden) van aHUS-patiënten met eculizumab.³ De eerste ervaringen hiermee zijn inmiddels gepubliceerd. Deze prospectieve en retrospectieve studies laten een vergelijkbaar recidiefrisico zien als de CUREiHUS studie (20-28%) (aanvullende informatie expertisecentrum zie bijlage 2).

2.4 Aanvullende CUREiHUS analyses

2.4.1 Optimale dosering

Door de CUREiHUS-studie heeft het expertisecentrum inmiddels voortschrijdend inzicht verkregen in de dosering van eculizumab in de acute fase van aHUS. Het huidige standaardinductieschema volgens de EMA is voor volwassenen één keer per week 900 mg, gedurende vier weken. Als dit schema werd gevolgd, bleek de eculizumabspiegel bij 40% van de patiënten te laag op het moment van toedienen van de tweede dosis eculizumab. Naar aanleiding van farmacokinetisch-farmacodynamisch onderzoek is een alternatief inductie- en onderhoudsschema opgesteld voor de eerste 3 maanden eculizumab. In dit schema is de eerste dosering (dag 0) van eculizumab hoger én afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Een volgende dosis (een vaste dosering van 1200 mg voor volwassen patiënten) is vervolgens pas nodig op dag 14. Dit schema wordt nu in onderzoeksverband nader onderzocht. Dit nieuwe inductie- en onderhoudsschema

³ In de UK, Frankrijk, USA zijn prospectieve studies uitgevoerd naar het kortdurend behandelen van aHUS-patiënten met eculizumab. Ook in Du tland, Canada, Zw tserland, Italië en België is ervaring opgedaan met kortdurend behandelen, waarbij retrospectief gekeken is naar de effecten hiervan.

kan zorgen voor betere behandeling met eculizumab in de acute fase van aHUS. Doordat volgens dit schema minder toedieningen van eculizumab nodig zijn, is de behandeling patiëntvriendelijker én draagt die bij aan de kostenbesparing. De patiënten worden momenteel behandeld volgens dit schema, onder nauwkeurige monitoring. Het streven is om deze patiënten gedurende een aanvullende periode van 2 jaar te monitoren (1-10-2020 tot en met 1-10-2022) middels de CUREiHUS II-studie. Het expertisecentrum heeft laten weten dat een verdere kostenreductie mogelijk lijkt door eculizumab bij een deel van de patiënten zelfs binnen drie maanden te staken.

2.4.2

Recidief na niertransplantatie

De onderzoekers zullen nog een aanvullende analyse opstellen waarbij wordt ingegaan op de resultaten van patiënten met aHUS, behandeld met eculizumab in verband met een recidief na niertransplantatie.

3 Ervaringen expertisecentrum weesgeneesmiddelenarrangement

3.1 Indicatiecommissie

De werkwijze waarbij de indicatiecommissie adviseert over de toediening van eculizumab is volgens het expertisecentrum potentieel van grote meerwaarde. Niet alleen voor het stellen van de diagnose aHUS, maar vaker nog voor het stellen van een alternatieve diagnose, en daardoor afzien van het gebruik van eculizumab. In de afgelopen vijf jaar heeft de indicatiecommissie gesproken over meer dan 90 patiënten met een verdenking van aHUS, waarbij op grond van fenotypische kenmerken uiteindelijk in de indicatiecommissie besloten werd eculizumab niet te starten.

AHUS is een zeer zeldzame aandoening gebleken. Voor de start van de CUREiHUS studie werd verwacht jaarlijks 3-5 kinderen en 10-15 volwassenen met aHUS te diagnosticeren. Het daadwerkelijke aantal patiënten viel uiteindelijk een stuk lager uit. Per jaar zijn slechts vijf patiënten gestart met eculizumab.

Wat betreft de participatie van de leden van de landelijke werkgroep in de indicatiecommissie meldt het expertisecentrum dat veel leden actief geparticipeerd hebben. Hier stond geen vergoeding tegenover en er zijn zorgen over de (on)mogelijkheden tot voortzetting van de werkzaamheden zonder adequate financiering. Helaas hebben tevens een aantal centra niet tot nauwelijks deelgenomen aan de vergaderingen.

3.2 Start- en stopcriteria

Het expertisecentrum weet niet hoe vaak is afgeweken van het voorgestelde landelijke beleid. Naleving van de afspraak dat voor start van eculizumab over alle patiënten moet worden overlegd, en dat toediening van eculizumab voor aHUS goedkeuring vereist van ten minste drie leden van de indicatiecommissie kan door het expertisecentrum niet worden gecontroleerd. Het expertisecentrum wordt soms te laat (na de start van de therapie) en soms ook niet geïnformeerd. Illustratief is het gegeven dat in 2019 in Nederland een bedrag van ongeveer 10 miljoen euro is uitgegeven voor de indicatie aHUS, waarvan het expertisecentrum meer dan 3 miljoen euro niet kan verklaren.

3.3 Dataverzameling/-analyse

De CUREiHUS studie laat volgens het expertisecentrum zien dat nauwkeurige registratie en evaluatie van behandelgegevens essentieel is voor beoordeling van de effectiviteit, gepast gebruik, veiligheid en kosten. Het opzetten en uitrollen van de studie bleek echter zeer tijdrovend. Daarnaast was er sprake van onvolkomenheden in dataregistratie, beoordeling van ziektehistorie en dergelijke. Het expertisecentrum vindt dat er discussie moet plaatsvinden over de wenselijkheid om patiënten de gelegenheid te geven dataregistratie te weigeren.

4 Consultatiereacties

Het Zorginstituut heeft de conceptrapportage geconsulteerd bij de patiëntenorganisatie, de beroepsgroep, het expertisecentrum, Zorgverzekeraars Nederland en de fabrikant Alexion. Hieronder treft u een samenvatting aan van de reacties, de volledige reacties zijn bijgevoegd als bijlage 4 tot en met 7.

Patiëntenorganisatie (bijlage 4)

Nierpatiënten Vereniging Nederland heeft, mede namens de aHUS diagnosegroep, laten weten de conceptevaluatie met veel genoegen gelezen te hebben en dat zij als patiëntenvereniging tevreden zijn met de conclusies die in het rapport beschreven worden.

Expertisecentrum (bijlage 5)

Het expertisecentrum heeft aangegeven zich te kunnen vinden in de evaluatie en daaruit volgende conclusies. Het expertisecentrum heeft enkele tekstuele suggesties doorgegeven welke zijn verwerkt. Van de beroepsgroep is geen aparte reactie ontvangen.

Zorgverzekeraars Nederland (bijlage 6)

Zorgverzekeraars Nederland heeft aangegeven de rapportage te ondersteunen.

Fabrikant Alexion (bijlage 7)

Alexion heeft in een uitgebreide reactie aangegeven zich niet te kunnen vinden in de rapportage. Hieronder staan de belangrijkste punten beschreven, met een korte reactie van het Zorginstituut:

- In de conceptrapportage die is verzonden aan partijen concludeerde het Zorginstituut dat binnen de studieperiode de kosten van eculizumab ongeveer 70% lager lagen in vergelijking met tweewekelijkse behandeling bij een gelijkblijvende effectiviteit. Alexion heeft aangegeven dat het zonder vergelijkende beoordeling niet mogelijk is om de equivalentie van de effectiviteit van het restrictief beleid versus het goedgekeurde EMA-label aan te tonen. Het Zorginstituut deelt de mening van de fabrikant dat het op basis van het gedane onderzoek te stellig was om in de conceptevaluatie te spreken van gelijkblijvende effectiviteit aangezien we geen herbeoordeling van de effectiviteit hebben uitgevoerd. De conclusie was in 2016 (en blijft) dat behandeling met eculizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aHUS-patiënten. In het kader van passende zorg is het van belang om in het individuele geval te kijken wat een optimale behandeling is. Bij de ene patiënt is dat levenslang elke twee weken een behandeling, bij een andere patiënt kan worden volstaan met een kortdurende behandeling of een behandeling met een andere dosering/ behandelfrequentie. Het Zorginstituut benadrukt dat levenslange behandeling, indien nodig, mogelijk blijft. Gezien de nog kleine aantallen patiënten dat conform de Nederlandse behandelrichtlijn is behandeld en de beperkte internationale ervaring die is opgedaan met het tijdelijk behandelen van aHUS-patiënten, adviseert het Zorginstituut de beroepsgroep/het expertisecentrum om in het individuele geval in samenspraak met de indicatiecommissie en patiënt te blijven kijken of het staken of verlagen van de dosering/ behandelfrequentie in het individuele geval passend is. Dataverzameling en internationale samenwerking blijft van belang.
- Alexion deelt de conclusie van het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse niet voldoet aan de richtlijnen voor farmaco-economische evaluaties in Nederland.

- Alexion heeft aangegeven het niet zinvol te achten om de kosteneffectiviteitsanalyse voor eculizumab opnieuw uit te voeren onder andere vanwege:
 - De vergelijkende behandeling (plasmatherapie) niet meer actueel is;
 - De budgetimpact van eculizumab bij aHUS onder de 10 miljoen ligt;
 Het Zorginstituut deelt de mening dat het om meerdere redenen niet zinvol is om het kosteneffectiviteitsmodel aan te laten passen en te beoordelen.
- Alexion stelt voor om niet langer de focus te leggen op de vergelijking (zoals in dit ZIN-rapport gepresenteerd) van kosteneffectiviteit en kostenbeslag van levenslange behandeling met eculizumab (data uit 2016) versus het restrictief beleid met eculizumab (kostenbesparingen). Alexion stelt voor om zich te focussen op de evaluatie van de actuele situatie, en geeft hiervoor de volgende redenen:
 - *'Langdurige (levenslange) behandeling met een C5-complementremmer niet meer actueel is. In de SmPC van ravulizumab wordt levenslange therapie niet langer aanbevolen, maar wordt aanbevolen om te beoordelen of het mogelijk is om na 6 maanden behandeling met ravulizumab te stoppen;*
 - *'Met de komst van ravulizumab bij aHUS, is reeds getoond dat de farmaceutische kosten op lijstprijsniveau per patiënt per jaar lager zijn dan de eculizumab-kosten bij aHUS.'*

Het Zorginstituut heeft in 2021 geconcludeerd dat ravulizumab niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de indicatie aHUS. Ravulizumab kan op dit moment dus geen alternatief zijn voor eculizumab.

5 Conclusies

5.1 Conclusie economische analyse

Concluderend is het Zorginstituut van mening dat de uitgevoerde kosteneffectiviteitsanalyse, vanwege de tekortkomingen van het initiële model van de fabrikant, methodologisch van onvoldoende kwaliteit is. Enerzijds doordat het initiële model van onvoldoende kwaliteit is. Anderzijds doordat, vanwege het zeer kleine aantal patiënten, er onzekerheid bestaat over de recidiefkans op de lange termijn bij kortdurend behandelen en daarmee de levenslange kosten van eculizumab. Daarbij komt ook nog dat de onderhandelde prijs van eculizumab betrouwbaar is. Om bovenstaande redenen kan het Zorginstituut geen conclusies trekken over de kosteneffectiviteit van behandeling met eculizumab conform de Nederlandse behandelrichtlijn. Ondanks dat het Zorginstituut geen uitspraak kan doen over de mate van kosteneffectiviteit, concludeert het Zorginstituut wel dat de doelmatigheid door toepassing conform de Nederlandse behandelrichtlijn lijkt te zijn vergroot. Binnen de studieperiode waren de kosten van eculizumab ongeveer 70% lager in vergelijking met tweewekelijkse behandeling (een besparing van ongeveer 14 miljoen in 4,5 jaar). Ondanks het beperkte aantal patiënten heeft het expertisecentrum laten weten dat er geen aanwijzingen zijn dat kortdurend behandelen geen passende zorg zou zijn. De behandelend artsen beslissen in overleg met de indicatiecommissie of behandeling gestaakt kan worden of dat langer doorbehandelen (eventueel in aangepaste dosering) is aangewezen. In vrijwel alle gevallen is bij aHUS-patiënten met eigen nieren levenslang elke twee weken behandelen niet nodig gebleken, maar de behandelduur verschilt sterk per patiënt (range 2,1 weken tot 43,9 weken).

5.2 Conclusies weesgeneesmiddelenarrangement

Het expertisecentrum heeft laten zien dat in geval van aHUS inzet van een indicatiecommissie (onbedoeld) ook heeft geleid tot besparingen op eculizumab gebruik doordat de indicatiecommissie bij een groot deel van de patiënten (meer dan 90) tot de conclusie kwam dat er sprake was van een andere indicatie dan aHUS en behandeling met eculizumab (á €13.152 per infuus van 900 mg) niet was aangewezen. Daarnaast zijn de behandelend artsen door het verzamelen van data tot het inzicht gekomen dat door optimalisatie van de dosering tijdens de initiële behandelingsperiode de zorg mogelijk nog verder verbeterd kan worden en onnodige kosten bespaard. Het Zorginstituut wil het expertisecentrum en de patiëntenorganisatie complimenteren met de wijze waarop passende zorg van aHUS-patiënten voor wat betreft het principe waardegedreven zorg in de loop van de jaren verder vorm heeft gekregen en nog steeds verder wordt geoptimaliseerd.

Het Zorginstituut deelt de zorgen van het expertisecentrum voor wat betreft het mogelijk niet volledig volgen van de Nederlandse behandelrichtlijn door een deel van de UMC's. Zoals eerder in de monitor weesgeneesmiddelen geconcludeerd is toepassing van de voorwaarden vrijblijvend. Enerzijds is het de verantwoordelijkheid van de behandelend arts om conform richtlijn te behandelen of in samenspraak met de indicatiecommissie hiervan af te wijken. Anderzijds is het de verantwoordelijkheid van zorgverzekeraars om te controleren of declaraties conform wet- en regelgeving zijn. Het Zorginstituut is van mening dat zowel een deel van de behandelend artsen als een deel van de zorgverzekeraars meer hadden kunnen doen om ervoor te zorgen dat eculizumab passend werd ingezet. Zorgverzekeraars hebben laten weten het declaratiesysteem te hebben aangepast. De behandelend arts dient aan te geven of de patiënt besproken is in de indicatiecommissie, waarbij

de zorgverzekeraar bij het expertisecentrum de conclusie van de indicatiecommissie kan opvragen.

Gezien de nog kleine aantallen patiënten dat conform de Nederlandse behandelrichtlijn is behandeld en de beperkte internationale ervaring die is opgedaan met het tijdelijk behandelen van aHUS-patiënten, adviseert het Zorginstituut de beroepsgroep/het expertisecentrum om in het individuele geval in samenspraak met de indicatiecommissie te blijven kijken of het staken of verlagen van de dosering/behandelfrequentie in het individuele geval verantwoord is. Dataverzameling en internationale samenwerking blijft daarbij van belang.

Kijkend naar het Passende Zorg principe 'juiste zorg op de juiste plaats' is het Zorginstituut van mening dat behandeling met eculizumab in alle UMC's weliswaar mogelijk zou moeten blijven in verband met het belang van snelle toegang tot eculizumab. Echter, gezien het lage aantal nieuwe patiënten per jaar (gemiddeld vijf) is het Zorginstituut van mening dat behandeling gedurende de eerste periode na diagnose alleen onder verantwoordelijkheid van het expertisecentrum zou moeten plaatsvinden. Dat heeft als bijkomend voordeel dat dit dataverzameling zal vergemakkelijken en daarmee bijdraagt aan het verder optimaliseren van de behandeling. Het Zorginstituut adviseert zorgverzekeraars bij de inkoop van eculizumab hierover afspraken te maken met de UMC's.

Bijlage 1 Samenvatting Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij aHUS 2016

Effectiviteit (pakketadvies 2016)

Eculizumab, een complementremmer, 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 kon 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 langetermijn 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 (plasmatherapie-resistente en plasmatherapie-sensitieve) aHUS-patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. Eculizumab is daarmee voor deze patiëntengroep in beginsel een te verzekeren prestatie.

Kosteneffectiviteit (pakketadvies 2016)

In het Pakketadvies was opgenomen dat Zorginstituut constateerde dat de door de fabrikant ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit was en het Zorginstituut om die reden weinig vertrouwen had in de door de fabrikant gepresenteerde resultaten (ongeveer € 360.000 per QALY) in geval van een levenslange behandeling met eculizumab. Kritiekpunten bij de analyse betroffen onder meer het niet meenemen van niet-niergerelateerde complicaties, het niet meenemen van remissie bij best ondersteunende zorg, het gebruiken van een niet-plausibele gewichtsverdeling en niet-plausibele utiliteiten. Het Zorginstituut kwam 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 behandelrichtlijn. 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.

Voor meer informatie over de tekortkomingen van het model van de fabrikant verwijzen wij u naar bijlage 1. Eén van de tekortkoming was dat de fabrikant niet bereid was een scenario-analyse op te stellen waarin behandeling conform de Nederlandse behandelrichtlijn was opgenomen. Het doel van de CUREiHUS studie was mede om de informatie verzamelen die nodig was om deze analyse wel uit te voeren.

Budgetimpact (pakketadvies 2016)

De totale geneesmiddelenkosten voor de indicatie aHUS bedragen naar verwachting in 2017 €8 miljoen euro in geval van behandeling conform de Nederlandse behandelrichtlijn 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.

Radboud universitair medisch centrum
Vakgroep Kindergeneeskunde

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Huispost 804
Geert Grooteplein 10
Radboudumc hoofdingang, route 840
T (024)361 44 30
F (024) 361 64 28

Voorzitter


www.radboudumc.nl

804

Geachte Mevr. A. Link, Zorginstituut, en
Geachte Mevr. A. Prenger, Zorgverzekeraars
Nederland

Datum	Ons kenmerk	Pagina	KvK 80262783
16 mei 2022	NK/mc	1 van 2	
Uw kenmerk	Contactpersoon		

Onderwerp
Aanbiedingsbrief CUREiHUS studierapport

Geachte Mevr. A. Link, Zorginstituut, en
Geachte Mevr. A. Prenger, Zorgverzekeraars Nederland

Mede namens de leden van de CUREiHUS studiegroep¹ en de leden van de landelijke aHUS werkgroep², bieden wij u de definitieve rapportage van de CUREiHUS studie aan, getiteld: '*Evaluation of Eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in native kidneys: Results of the CUREiHUS study*'. Dit rapport is aangevuld n.a.v. de bespreking van de eerdere versie van het rapport, zie Supplementary file B: '*Kosteneffectiviteit vergelijking CUREiHUS*'.

Zoals eerder vermeld, hebben wij ons voor deze rapportage beperkt tot de studieresultaten van patiënten met aHUS in native nieren die na invoering van de nieuwe aHUS richtlijn voor het eerst behandeld zijn met eculizumab. Deze patiënten vormen een goede afspiegeling van de toekomstige aHUS patiënt, diens uitkomsten en mogelijke kostenbesparing bij gebruik van een restrictief beleid.

In aanvullende (nog volgende) analyses zullen we ingaan op de resultaten van patiënten met aHUS, behandeld met eculizumab i.v.m. een recidief na niertransplantatie. Naar verwachting zijn deze analyses informatief, maar kunnen er geen conclusies aan worden ontleend wat betreft kosteneffectiviteit omdat de CUREiHUS studie geen informatie heeft verkregen van patiënten met aHUS die getransplanteerd zijn en geen recidief aHUS hebben gehad. Tevens zal eind van dit jaar gestart worden met de analyses van het alternatieve inductie-schema zoals we in de periode vanaf 1-10-2020 tot 1-10-2022 gehanteerd hebben.

Evenmin zijn meegenomen patiënten met aHUS die bij start van de studie al behandeld werden met eculizumab. Deze patiënten zijn geen goede afspiegeling van de gemiddelde aHUS populatie. Daarnaast bleek aanpassing van de behandeling moeilijk vanwege het verwachtingspatroon van patiënt en terughoudendheid van de behandelaar.



Datum
16 mei 2022

Ons kenmerk
NK/mc

Pagina
2 van 2

Op pagina 2 volgt kort samengevat de conclusie van de CUREiHUS studie. Voor de gedetailleerde gegevens verwijzen wij naar de bijlage van deze brief.

De CUREiHUS studie heeft ons als onderzoeksleiders veel geleerd, zowel in positieve als negatieve zin. We hebben hierover reeds met elkaar van gedachten mogen wisselen aan de hand van de bijlage "Behandeling van aHUS met eculizumab: toekomstperspectief voor de behandeling van zeldzame ziekten met dure geneesmiddelen". Graag willen nu met het aanleveren van deze definitieve versie, met U, zowel Zorginstituut als Zorgverzekeraars Nederland over de besproken mogelijkheden van doorpraten hoe dit mooie initiatief met zeer fraaie resultaten, restrictief schema met grote besparing voor de Nederlandse gezondheidszorg, kan worden bestendigd en worden voortgezet.

Met vriendelijke groet,
Mede namens Prof.dr.J.F.M. [REDACTED]

Projectleiders CUREiHUS:
[REDACTED]

'Evaluation of Eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in native kidneys: Results of the CUREiHUS study'

Het CUREiHUS onderzoeksteam¹ en de landelijke aHUS werkgroep²

Conclusies:

1. Een restrictieve behandeling met eculizumab van patiënten met aHUS in natieve nieren is effectief en veilig. Bij alle patiënten verdwenen de tekenen van TMA. Helaas trad niet bij iedereen (volledig) herstel van nierfunctie op, hetgeen meest waarschijnlijk te wijten is aan de reeds op moment van diagnose stelling bestaande nierschade. Staken van de behandeling na gemiddeld 3 maanden leidde tot een recidief bij 4/18 patiënten. Bij deze 4 patiënten bleek echter herstart van eculizumab effectief, met volledig herstel van nierfunctie.
2. Een restrictieve behandeling lijkt kosteneffectief. We hebben becijferd dat het restrictieve beleid geleid heeft tot een aanzienlijke kostenbesparing met een reductie van 70% in totale kosten. Naar verwachting valt de daadwerkelijke kostenbesparing hoger uit, aangezien er geen rekening gehouden kon worden met de door de minister verkregen korting op kosten van eculizumab in Nederland. Daarnaast zullen de gemiddelde kosten per patiënt afnemen bij het verlengen van de follow-up duur.
3. Een verdere reductie van kosten lijkt mogelijk door een reeds, op basis van in de CUREiHUS studie verkregen data, ontwikkeld en geïmplementeerd alternatief inductieschema voor eculizumab (Appendix A). Tevens lijkt het mogelijk om eculizumab bij een deel van de patiënten zelfs binnen drie maanden te staken.

¹ *CUREiHUS onderzoeksteam*

Radboudumc: Prof. Dr. N.C.A.J. van de Kar (projectleider), Prof. Dr. J.F.M. Wetzels (projectleider), Drs. R.N. Bouwmeester, Drs. C. Duineveld, Dr. K.L. Wijnsma, Dr. E.M. Adang, Drs. M. ter Avest, Dr. R. ter Heine, Dr. E.B. Volokhina, Prof. Dr. L.P.W.J. van den Heuvel; NVN: W. Altena, E. van Kempen

² *Landelijke aHUS werkgroep*

Radboudumc: Prof. Dr. N.C.A.J. van de Kar (voorzitter), Prof. Dr. J.F.M. Wetzels; Erasmus MC: Dr. J. van de Wetering, Drs. E. Dorresteijn; Amsterdam UMC: Dr. J.W. van der Heijden, Dr. J.A.E. van Wijk, Dr. A.H.M. Bouts, Prof. Dr. F.J. Bemelman; UMCG: Drs. V. Gracchi, Prof. Dr. S.P. Berger; UMCU: Dr. M.G. Keijzer-Veen, Dr. A.D. van Zuilen; LUMC: Dr. A.P.J. de Vries, Drs. R van Rooij; MUMC: Drs. F.A.P.T. Engels, Dr. P. van Paassen

‘Behandeling van aHUS met eculizumab: toekomstperspectief voor de behandeling van zeldzame ziekten met dure geneesmiddelen’

Prof. Dr. J.F.M. Wetzels en Prof. Dr. N.C.A.J. van de Kar

De werkwijze waarbij de indicatiecommissie besluit over toediening van eculizumab is potentieel van grote meerwaarde. Niet alleen voor het stellen van de diagnose aHUS, maar vaker nog voor het stellen van een alternatieve diagnose, en daardoor afzien van gebruik van eculizumab. In de afgelopen 5 jaar zijn wij geïnformeerd over minimaal 90 patiënten met een verdenking aHUS, waarbij op grond van fenotypische kenmerken besloten werd eculizumab niet te starten. Bij een hoog aantal aHUS patiënten (70%) bij wie eculizumab is gestart, werd een genetische predispositie voor aHUS vastgesteld, hetgeen de kwaliteit van de klinische diagnostiek ondersteunt.

Atypische HUS is een zeer zeldzame aandoening gebleken. Voor de start van de CUREiHUS studie werd verwacht jaarlijks 3-5 kinderen en 10-15 volwassenen met aHUS in Nederland te diagnosticeren. Het daadwerkelijke aantal patiënten geïnccludeerd in de CUREiHUS studie viel uiteindelijk een stuk lager uit. In de rapportage zijn data opgenomen van 21 patiënten met aHUS in de native nieren, hetgeen betekent dat er in Nederland slechts 5 patiënten per jaar gestart zijn met behandeling met eculizumab vanwege incidentie aHUS.

Aandachtspunten:

1. We weten niet hoe vaak afgeweken wordt van het voorgestelde landelijke beleid. Naleving van de afspraak dat voor start van eculizumab over alle patiënten moet worden overlegd, en dat toediening van eculizumab voor aHUS goedkeuring vereist van ten minste 3 leden van indicatiecommissie kan door ons niet worden gecontroleerd. We worden soms te laat (na start therapie) en soms ook niet geïnformeerd. Illustratief is het gegeven dat in 2019 in Nederland een bedrag van € 10.460.000 is uitgegeven aan eculizumab voor de indicatie aHUS, waarvan wij met onze gegevens meer dan €3.000.000 niet kunnen verklaren.
2. Atypische HUS blijkt een zeer zeldzame ziekte. Het aantal nieuwe patiënten per jaar is te beperkt om voldoende expertise te waarborgen in alle 8 academische centra. Daarnaast is gebleken dat de zorg voor aHUS patiënten in vele centra versnipperd is, waarbij wisselende specialisten de verantwoordelijkheid dragen voor de behandeling van aHUS patiënten. Dit draagt bij aan trage terugkoppeling van behandelresultaten, waardoor beslissingen tot staken van de therapie niet of te laat worden genomen. Een restrictieve, kostenbewuste behandeling met dure weesgeneesmiddelen vereist betere regie en concentratie van kennis en ervaring in een beperkt aantal centra.
3. De CUREiHUS studie laat zien dat nauwkeurige registratie en evaluatie van behandelgegevens essentieel is voor beoordeling van de effectiviteit, veiligheid en kosten. Het opzetten en uitrollen van de studie bleek zeer tijdrovend, zoals moge blijken uit het feit dat de officiële goedkeuring en start van de studie in de verschillende centra pas plaatsvond geruime tijd na de initiatie in het Radboudumc (1-8-2016 datum start Radboudumc, datum start overige centra van 10-11-2016 tot 25-11-2019). Daarnaast is er sprake van onvolkomenheden in dataregistratie, beoordeling van ziektehistorie e.d.. Wij vinden dat er een discussie moet

plaatsvinden over de wenselijkheid om patiënten (behandeld met het weesgeneesmiddel eculizumab) de gelegenheid te geven dataregistratie te weigeren.

4. Veel leden van de landelijke werkgroep hebben actief geparticipeerd en deelgenomen aan de vergaderingen van de landelijke werkgroep. Hier stond geen vergoeding tegenover en er zijn zorgen over de (on)mogelijkheden tot voortzetting van de werkzaamheden zonder adequate financiering. Helaas hebben tevens een aantal centra niet of nauwelijks deelgenomen aan de vergaderingen.

Op basis van deze punten vinden wij een discussie noodzakelijk over de noodzaak van structurele veranderingen in de zorg voor patiënten met zeer zeldzame ziekten. Centraal hierin staat o.a. meer regie, beter toezicht, en volledige registratie met frequente evaluatie en terugkoppeling. De kosten die hiermee gemoeid zijn, zijn beperkt in vergelijking met de kosten van behandeling en de mogelijkheden tot kostenbesparing. Er moet tevens worden nagedacht hoe verder optimalisering van behandeling kan worden bereikt door blijvende inzet van onderzoekers.

Appendix A

Proposal for individualized dosing of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: Patient friendly and cost-effective

Mendy ter Avest¹, Romy N. Bouwmeester², Caroline Duineveld³, Kioa L. Wijnsma², Elena B. Volokhina^{2,4}, Lambertus PWJ van den Heuvel^{2,4}, David M. Burger¹, Jack FM Wetzels³, Nicole CAJ van de Kar² and Rob ter Heine¹, for the CUREiHUS study group

¹Department of Pharmacy, Radboud Institute for Health Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands.

²Department of Pediatric Nephrology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Amalia Children's Hospital, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands.

³Department of Nephrology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands.

⁴Department of Laboratory Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands.

Background: Eculizumab is a lifesaving yet expensive drug for atypical hemolytic uremic syndrome. Current guidelines advise a fixed-dosing schedule, which can be suboptimal and inflexible in the individual patient.

Methods: We evaluated pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) (classical pathway (CP) activity levels) of eculizumab in 48 patients, consisting of 849 time-concentration data and 569 CP activity levels. PK-PD modeling was performed with non-linear mixed effects modeling. The final model was used to develop improved dosing strategies.

Results: A PK-model with parallel linear and non-linear elimination rates best described the data with the parameter estimates: clearance 0.163L/day, Volume of distribution 6.42L, maximal rate 29.6mg/day, concentration for 50% of maximum rate 37.9mg/L. The PK-PD relation between eculizumab concentration and CP activity was described using an inhibitory E_{max} model with the parameter estimates: baseline 101%, maximal inhibitory effect 95.9%, concentration for 50% inhibition 22.0mg/L, Hill coefficient 5.42. A weight-based loading dose, followed by pharmacokinetically-guided dosing was found to improve treatment. On day 7, we predict 99.95% of the patients to reach the efficacy target (CP activity <10%), compared to 94.75% with standard dosing. Comparable efficacy was predicted during the maintenance phase, while the dosing interval could be prolonged in ~33% of the population by means of individualized dosing. With a fixed-dose four-week dosing interval to allow holidays, we predict 91% of the patients to reach the efficacy target.

Conclusions: A patient-friendly individualized dosing strategy of eculizumab has the potential to improve treatment response at reduced costs.

Leidraad nieuw eculizumab inductieschema voor volwassenen

Wij adviseren gebruik van een alternatief inductie schema waarbij de eerste dosering (dag 0) eculizumab hoger is dan de dosering aanbevolen in de summary of product characteristics (SPC). Deze dosering is afhankelijk van het gewicht van de volwassen patiënt, zie tabel 1.

Tabel 1. *Dosering eculizumab bij de eerste gift (dag 0) en tweede gift (dag 14)*

Gewichtsklasse volwassen patiënt	Dosering eculizumab dag 0	Dosering eculizumab dag 14
40-60kg	1500 mg	1200 mg
60-90kg	1800 mg	1200 mg
90-120kg	2100 mg	1200 mg
≥120 kg	2400 mg	1200 mg

Op dag 14 wordt vervolgens direct doorgedaan met 1200 mg eculizumab, onafhankelijk van het gewicht. Deze dosering wordt tweewekelijks gecontinueerd gedurende 3 maanden. Na 3 maanden behandeling moet, conform de richtlijn, de afweging worden gemaakt de therapie te stoppen danwel af te bouwen.

Doel nieuw inductieschema

Middels dit nieuwe inductieschema worden te lage eculizumab spiegel in de inductie fase voorkomen. Bij het standaard schema van de SPC wordt bij 40% van de patiënten immers een te lage eculizumab dal spiegel gezien voor de tweede gift.



**Evaluation of Eculizumab treatment
in patients with aHUS in native kidneys:
Results of the CUREiHUS study**

Table of Contents

CUREiHUS study	3
Background	3
Methods	3
Eligibility criteria	3
Patient selection	4
Treatment algorithm	4
National aHUS registry / biobank	5
Cost consequence analysis	5
Price index	6
Quality of life	7
Productivity losses	7
Statistics	7
Results	8
Initial treatment	11
Eculizumab treatment and discontinuation	11
Relapse	13
Outcomes of relapse	14
Long-term outcomes	19
Cost consequence analysis	19
Medical costs	19
Costs from a social perspective	19
Supplementary file A	21
Supplementary file B – in Dutch	23
Kosteneffectiviteit vergelijking CUREiHUS	23

CUREiHUS study

This report of the CUREiHUS study includes the results of treatment with eculizumab of (incident) patients with aHUS in native kidneys. The results of this study are confidential and yet to be published. Thus, this report, commissioned by the National Health Care Institute (*'Zorginstituut Nederland'*, ZIN), is for internal purposes only.

Background

In view of limited evidence for lifelong eculizumab treatment, the high expenses and the yet unknown side effects, the Dutch aHUS Working group proposed a national guideline for restrictive use of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients. From each University Medical Center one pediatric nephrologist and one nephrologist became assigned as member of the Dutch aHUS Workgroup (8 UMC's, 16 members) under the guidance of Radboudumc. This aHUS workgroup forms a platform for decisions on start of eculizumab, medical discussions and evaluation of individual cases concerning diagnosis and treatment of patients with TMA and suspected aHUS. The CUREiHUS study was designed to monitor the safety and cost-efficacy of this restrictive treatment protocol. Ethical approval was obtained in the Netherlands from the medical ethical committee of Arnhem-Nijmegen at 15th of June 2016. The registration number of the CUREiHUS study is NL52817.091.15.

Methods

In this four year national prospective, observational, cohort study, all pediatric and adult patients with a (suspected) diagnosis of aHUS who were referred to any of the eight University Medical Centers and discussed within the Indication Commission of the Dutch aHUS Workgroup between 1-1-2016 and 1-10-2020 were asked for informed consent to participate in this study. Approval for start of eculizumab was obtained within 24 hours after discussion by at least three representatives of the aHUS workgroup. All members of the Dutch aHUS Workgroup were responsible for local coordination of (new) aHUS patients.

Eligibility criteria

Eculizumab availability to aHUS patients was independent of participation in the CUREiHUS study. In order to be eligible to participate in this study, a participant had to meet all of the following criteria:

- Patients of all ages, suspected of or diagnosed with aHUS, who were treated with eculizumab.
- Participant and/or parents was/were able and willing to sign the informed consent before screening evaluations.

Patient selection

For this analysis, only data from incident patients with native kidneys was included. Incident patients were defined as all adult and pediatric patients with first-time eculizumab treatment because of suspected aHUS (first episode or relapse).

A CUREiHUS participant who had any of the following criteria was excluded from this analysis:

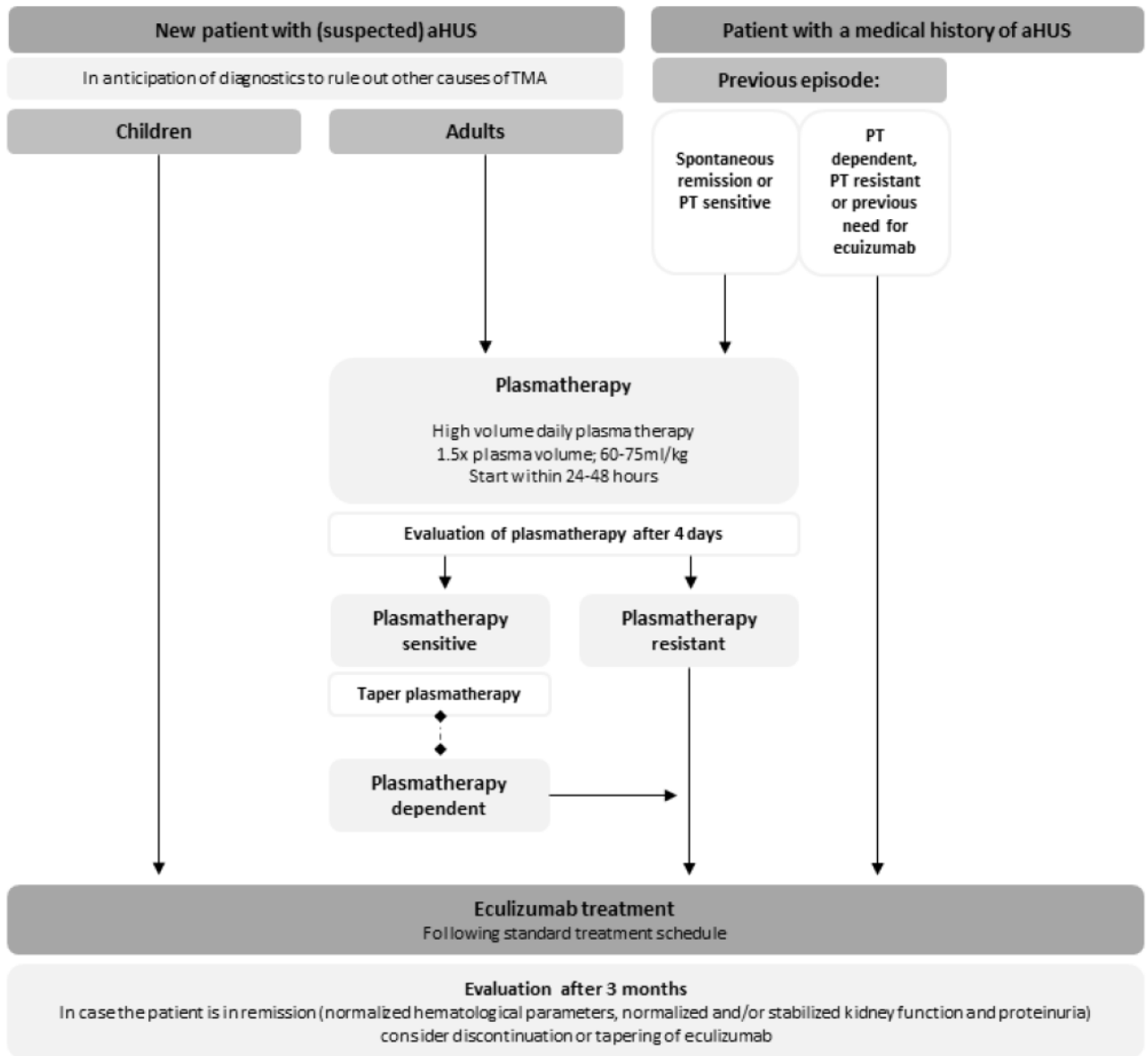
- Patients with secondary forms of TMA.
- Patients with suspected aHUS who did not receive eculizumab.
- Patients with suspected aHUS in transplanted kidney.
- Patients with only an extra-renal TMA manifestation and/or while on chronic kidney replacement therapy (KRT)

Separate informed consent was obtained for two add-on studies, one regarding pharmacokinetics and pharmacodynamics of eculizumab and the other on patient experience and satisfaction with expensive drugs like eculizumab (PESAM). Results of both add-on studies are not included in this report.

Treatment algorithm

Figure 1 illustrates the treatment algorithm of the Dutch guideline for the treatment of patients with aHUS in native kidney. In adults without a disease history of TMA, initial treatment consists of plasma-therapy for a period of four days to allow proper diagnostics to exclude other causes of TMA. In case no other cause of TMA is found and the patient does not respond to plasma-therapy (PT) or is plasma-therapy dependent, eculizumab treatment is started after approval of \geq three members of the working group. Eculizumab is started immediately in children and in patients with a disease recurrence (and prior PT dependency/resistance or need for eculizumab). Eculizumab is given at the standard dose, as advised by the EMA and FDA for a period of three months. After three months the treatment is stopped or continued at elongated dose-interval, depending among others on age, previous disease history, underlying complement abnormality and kidney function.

Figure 1 Current treatment algorithm of the Dutch guideline in patients with (suspected) aHUS in native kidneys



National aHUS registry / biobank

All clinical, laboratory and genetic data from CUREiHUS participants were entered in a web-based CASTOR database (national aHUS registry). At hospital visits, blood tubes were collected to study complement activation, biomarkers and eculizumab serum levels.

Cost consequence analysis

The direct medical costs at patient level were determined at presentation and during follow up. At presentation, days of hospital admission (ICU and at medium care/ward in university hospital or general hospital), dialysis duration, laboratory analysis, genetic evaluation in light of aHUS workup,

and (if applicable) kidney biopsy and erythrocyte transfusions were evaluated. Costs of laboratory assays performed per patient during the study period were obtained from published reference values for 2019 by the Dutch Healthcare Authority. At follow up, costs for all hospital visits (including emergency department (ED) visits including laboratory analysis) were calculated. Costs of co-medication (besides eculizumab) were obtained from the guideline regarding Dutch healthcare research (www.medicijnkosten.nl accessed November 2020). Per patient, we reviewed all medication prescribed during the study period, yet incorporated only the expenses of vaccinations given in relation to eculizumab administration, antibiotics and medication with costs exceeding €5/day. Immunosuppressive medication, unrelated to kidney transplantation, were also included. In the Netherlands, reimbursement is based on fixed prices for a combination of diagnosis and treatment (DBC). Of note, costs of parameters not included in the DBC (i.e. intravenous immunoglobulin (IVIG)) were calculated separately. The expenses of erythropoietin (EPO) were incorporated in the DBC of dialysis. In case a patient received EPO without dialysis, costs were calculated.

Costs for eculizumab administrations were calculated at €4384.53 per 300mg. Every time the patient received eculizumab on the ambulatory care unit costs were collected for ambulatory care admission, laboratory assessment, and travel expenses made by the patient to visit the hospital. Using the route planner of ANWB (<http://www.anwb.nl/verkeer/routeplanner>), distance between patient accommodation and the hospital was calculated. Costs of travel expenses were calculated with amount of kilometers traveled multiplied with €0.19 per kilometer.

Furthermore, costs of the fictive scenario that all patients would receive eculizumab following a standard regimen (maintenance phase with eculizumab every 2-3 weeks for the total study period per patient) were calculated. In this scenario we included medical healthcare expenses made per patient including baseline costs of presentation (similar to our cohort), biochemical evaluation, and eculizumab administrations including expenses of the ambulatory care unit with monthly biochemical evaluation. We assumed that no patient would experience disease recurrence in this scenario.

Price index

Although the study ended in 2020, costs of 2019 were used in this study since the COVID-19 pandemic had a strong influence on our economy. To prevent our results being influenced by the pandemic, costs of 2019 were expected to reflect the normal situation. If costs were made in previous years, costs were modified using the change in consumer price index (CPI) from that year to 2019.

Quality of life

To measure the health-related quality of life (HRQoL) of the patients ≥ 12 years of age, the Dutch version of the EuroQol-5D (EQ-5D) was used. The EQ-5D index is obtained by applying predetermined weights to the five domains. This index gives a societal-based global quantification of the patient's health status on a scale that is anchored at 1 (which is perfect health). Patients were also asked to rate their overall HRQoL on a visual analogue scale (EQ-5D VAS) consisting of a vertical line ranging from 0 (worst imaginable health status) to 100 (best imaginable). For children between 8 and 11 years of age the three level EQ-5D-youth was used. For children ≤ 7 years of age, parents were requested to fill in the EQ-5D-youth by proxy.

The first three months after the start of inclusion patients received the HRQoL questionnaire every four weeks, for a period of three months, after which the patient was asked to complete the questionnaire every three months. In case of disease recurrence or another (serious) adverse event, the EQ-5D was sent every four weeks for three months again to fully document the effect on quality of life during these periods..

Productivity losses

To measure health-care related productivity losses, the Medical Technology Assessment Productivity Costs Questionnaire (iPCQ) questionnaire was used. All patients ≥ 18 years of age received the iPCQ and all parents of patients < 18 years of age received an adapted version of the iPCQ, to measure productivity losses in families of patients with aHUS. Patients received the iPCQ questionnaire at start of inclusion and then every three months until the end of the study.

Statistics

Costs per patient were calculated as mean costs and presented with minimum and maximum costs. Utility was calculated per patient following Dutch EQ-5D tariff. Total costs (per patient per unit of time) were presented in a descriptive way. To determine differences in cost between groups, for example on disease recurrence, generalized linear models were used with a gamma distribution (to account for skewness in the data) and an identity link or loglink. Due to a small sample size EQ-5D utilities of patients with and without disease recurrence are presented as individual figures.

Clinical information, including eculizumab therapy received and correlation between relapse and outcome were presented as qualitative data. Laboratory values were presented as quantitative data. For continuous variables with normal distribution, values were expressed using the mean and standard deviation (SD), otherwise median and (min-max) range was used.

Results

Start of prospective inclusion was dependent on local ethical approval, which differed per center (*Table 1*). Patients who started with eculizumab before local study initiation (but after 1-1-2016) were treated according to the guideline, followed by their treating physician, with collection of routine clinical data. After ethical committee approval and obtaining patient informed consent, retrospective data were collected and entered in the database, and patients were prospectively followed with collection of biobank samples.

Table 1 Start and inclusions of CUREiHUS study per center

Center	Date of start study	Date of 1 st prospective inclusion	Number of inclusion*
Radboudumc	1-8-2016	9-8-2016	12 [8A/3C]
AmsterdamUMC, VU	10-11-2016	29-11-2016	4 [4A]
UMCG	16-5-2017	28-8-2017	3 [2A/1C]
UMCU	18-5-2017	7-11-2019	2 [2A/0C]
ErasmusMC	11-8-2017	16-10-2017	4 [1A/3C]
AmsterdamUMC, AMC	14-9-2017	28-6-2018	3 [1A/2C]
MUMC	16-4-2018	5-11-2018	1 [0A/1C]
LUMC	25-11-2019	24-3-2020	1 [1A]

**Only incident patient with TMA in native kidneys
Abbreviations: A; adults, C; children*

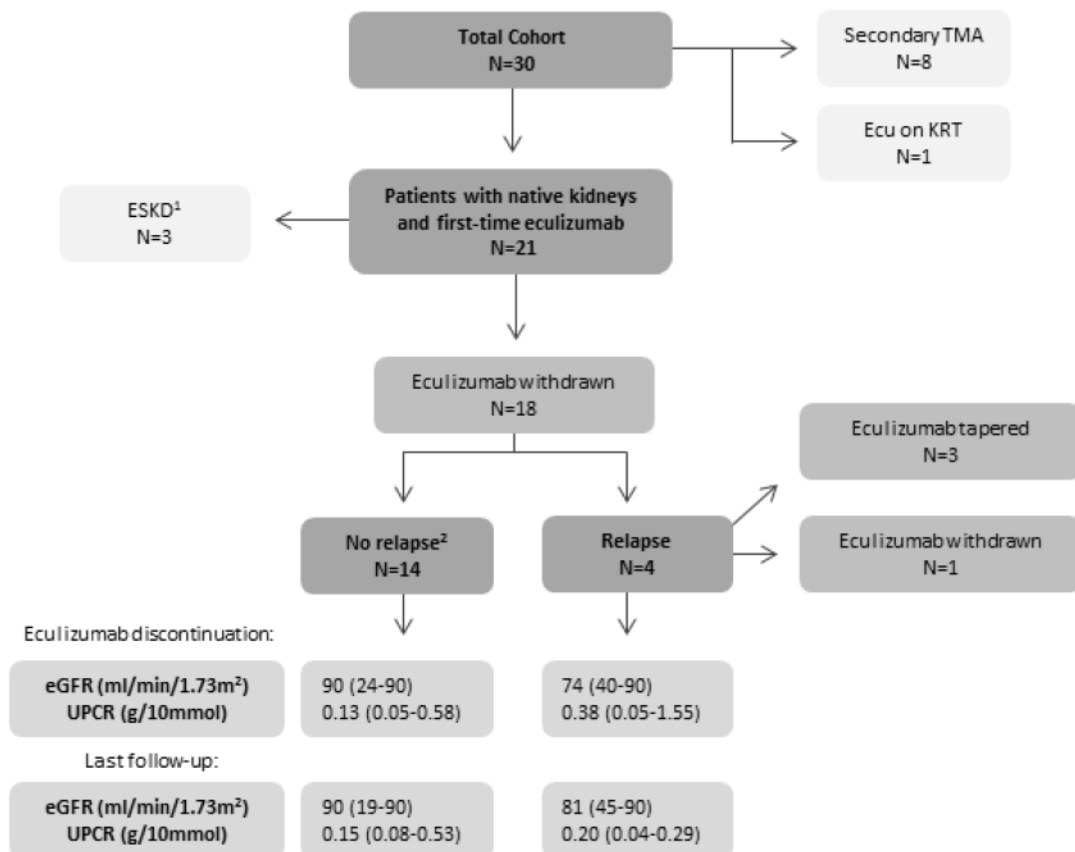
Overall, 30 incident patients with TMA in their native kidneys have been included after giving informed consent. We are aware of one patient who received eculizumab but did not consent for participation. Figure 2 depicts the flow-chart of patient inclusion. In 8 incident patients, a diagnosis of secondary TMA was made and these patients were excluded from the analysis (these patients have received a total of 29 (median 3, range 1-8) administrations of eculizumab, which was stopped after establishing a diagnosis). One patient was already treated with hemodialysis, and was therefore excluded from this analysis.

This analysis thus included 21 patients with suspected aHUS, who were treated with eculizumab. There were 14 adults and 7 children. Three patients had a previous aHUS episode, whereas 18 patients had new-onset aHUS. Characteristics of the patients are given in Tables 2 and 3.

It is evident that the study included well characterized patients, representative of a ‘typical’ aHUS cohort: most patients presented after a ‘trigger’, with classical signs of aHUS (acute kidney injury (AKI) (RIFLE criteria stage ≥ 1 (increased serum creatinine > 1.5 or eGFR decrease $> 25\%$)) in combination with laboratory evidence of thrombotic microangiopathy (TMA): thrombocytopenia, hemolytic anemia). In the majority of patients, 15/21 (71%) a defect in complement regulation was found by either a proven pathogenic mutation in one of the complement regulatory genes or antibodies against factor H. In

3/21 (14%) patients a rare variant of uncertain pathogenicity (VUS) was found. We cannot exclude that in some patients secondary causes of TMA contributed or caused the disease (e.g. pregnancy related HELLP or malignant hypertension). Still, the data of the genetic analysis support the notion that most patients had aHUS.

Figure 2 Flow-chart of eculizumab therapy and outcomes in CUREiHUS incident patients with native kidneys



¹ In these patients, kidney function did not recover. These patients did discontinue eculizumab and are not included in the analysis of relapse. Of note, in none of these patients eculizumab was restarted during follow-up on hemodialysis

² In median eGFR and UPCR values (min-max range), data of all non-relapsing patients were included, except one adult patient who was on dialysis at time of eculizumab discontinuation but could stop dialysis soon after. At last follow-up eGFR in this patient was 10 ml/min/1.73m². Of note, this patient was at risk of relapse and thus included in the remaining analysis.

Abbreviations: KRT; kidney replacement therapy, ESKD; end-stage kidney disease, eGFR; estimated glomerular filtration rate, UPCR; urinary protein to creatinine ratio, TMA; thrombotic microangiopathy, Ecu; eculizumab

Table 2 Laboratory characteristics at presentation

	Total (n=21)	Adults (n=14)	Children (n=7)
Laboratory parameters at first day of TMA¹			
Serum creatinine (μmol/L)	200 (42-2792)	312.5 (86-2792)	119 (42-473)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	22 (1-80)	17.5 (1-80)	34 (11-56)
UPCR (g/10mmol)	7.08 (0.12-45.50)	4.11 (0.12-11.25)	17.71 (8.51-45.50)
Hypertension at first day of TMA (n;%)	12 (66.7%)	8 (72.7%)	4 (57.1%)
Thrombocytes (x10 ⁹ /L)	57 (3-186)	87.5 (14-186)	51 (3-92)
Hemoglobin (mmol/L)	5.1 (3.2-8.6)	4.85 (3.2-8.6)	6.1 (3.4-7.3)
LDH (U/L)	1827 (299-5414)	971 (299-5414)	3061 (2552-4590)
Haptoglobin (g/L)	<0.3 (<0.3-1.0)	<0.3 (<0.3-1.0)	<0.3 (-)
Bilirubin (μmol/L)	26 (3-120)	18.5 (3-120)	30 (7-97)
ALAT (U/L)	24.5 (7-321)	22 (7-321)	34 (12-186)
ASAT (U/L)	90 (17-970)	68 (17-970)	112 (108-288)

¹ First day of suspected TMA diagnosis. Of all parameters, median values (ranges) are shown.

Abbreviations: TMA; thrombotic microangiopathy, eGFR; estimated glomerular filtration rate, UPCR; urinary protein to creatinine ratio, LDH; lactate dehydrogenase, ALAT; alanine aminotransferase, ASAT; aspartate aminotransferase

Table 3 Characteristics of patients with aHUS in native kidneys

	Total (n=21)	Adults (n=14)	Children (n=7)
Sex			
Female	11 (52%)	8 (57.1%)	3 (42.9%)
Male	10 (48%)	6 (42.9%)	4 (57.1%)
Median age – range (years)	31.8 (0.3-78.5)	41.5 (24.9-78.5)	5.9 (0.3-13.1)
Patients with ≥1 (likely) pathogenic variant¹	15 (71.4%)	9 (64.3%)	6 (85.7%)
CFH	5 ⁸ (23.8%)	4 (28.6%)	1 (14.3%)
MCP	3 (14.3%)	1 (7.1%)	2 (28.6%)
CFI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
C3	5 (23.8%)	4 (28.6%)	1 (14.3%)
CFB	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2 (likely) pathogenic variants	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-factor H antibodies	2 (9.5%)	0 (0%)	2 (28.6%)
Patients with ≥1 (likely) pathogenic variant and:			
MCP _{ggaac} haplotype homozygosity	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CFH-H3 haplotype homozygosity	4 (19.0%)	3 (21.4%)	1 (14.3%)
Medical history			
Previous aHUS episode ²	3 (14.3%)	3 (21.4%)	0 (0%)
Median age at aHUS onset – range (years)	26.3 (0.3-78.5)	41.5 (17.2-78.5)	5.9 (0.3-13.1)
aHUS Family history ³	6 (28.6)	5 (35.7%)	1 (14.3%)
CKD ⁴ / Hypertension	3 (14.3%)	3 (21.4%)	0 (0%)
aHUS potential triggering event			
Suspected viral infection	11 (52.4%)	5 (35.7%)	6 (85.7%)
Influenza infection ⁵	4 (19.0%)	1 (7.1%)	3 (42.9%)
Other viral infection	7 (33.3%)	4 (28.6%)	3 (42.9%)
Bacterial infection	3 (14.3%)	3 (21.4%)	0 (0%)
Pregnancy related	3 (14.3%)	3 (21.4%)	-
Post-surgery	1 (4.8%)	1 (7.1%)	0 (0%)
Vaccination ⁶	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (14.3%)
Uncontrolled hypertension ⁷	2 (9.5%)	2 (14.3%)	0 (0%)

- ¹ A complement gene class IV variation is likely pathogenic, a class V variation pathogenic
- ² Only aHUS episodes that were not treated with eculizumab
- ³ Family history was defined as at least one family member with a (officially diagnosed) medical history of aHUS. Unaffected family members with only a (likely) pathogenic variation (carriers) were not included
- ⁴ CKD defined as eGFR <60 ml/min/1.73m². Of all patients with a previous episode of TMA/aHUS, CKD was diagnosed in 2/3 (67%) prior to start of the CUREiHUS study. The remaining patient had CKD due to hydronephrosis and uncontrolled hypertension. Patient(s) with pre-existing ESKD were excluded.
- ⁵ Influenza A, n=3. Influenza B, n=1
- ⁶ 3 days post DPTP vaccination
- ⁷ No trigger was identified other than (malignant) deterioration of pre-existent hypertension
- ⁸ Including n=3 hybrid CFH proteins

Abbreviations: CKD; chronic kidney disease, eGFR; estimated glomerular filtration rate, ESKD; end-stage kidney disease, DPTP; diphtheria-pertussis-tetanus-polio; TMA; thrombotic microangiopathy

Initial treatment

Many patients had severe AKI, and 11 patients (52%) needed renal replacement therapy (dialysis) (Table 4). In line with the proposed treatment algorithm, all adult patients were treated with plasmatherapy (PT) before the start of eculizumab for a median duration of 3 days (1-50 days). In contrast, eculizumab was started as primary, first-line therapy, in 6/7 children.

Table 4 Non-eculizumab treatment in patients with aHUS

	Adults (n=14)	Children (n=7)
Acute phase, treatment		
Dialysis (n;%)	8 (57.1%)	3 (42.9%)
Duration of temporary dialysis (days) ¹	28 (1-42)	11.5 (11-12)
Plasmatherapy (n;%)	14 (100%)	1 (14.3%)
Duration of plasmatherapy (days)	3.5 (1-50)	1 (-)
Interval from symptoms to start eculizumab (days)	14 (5-67)	5 (3-14)
Interval from diagnosis TMA to start eculizumab (days)	6 (2-63)	2 (1-11)

¹ In patients (6 adults, 2 children) who (partially) recovered kidney function

Abbreviation: TMA; thrombotic microangiopathy
Unless stated differently, median values and (min-max) ranges are shown.

Ecuzumab treatment and discontinuation

Ecuzumab was started after a median of 2.5 (1-11) and 6 (2-63) days after start of TMA in patients treated without and with PT respectively. Post or propter ecuzumab therapy, TMA signs (hemolysis and thrombocytopenia) disappeared in all patients (Table 5). At time of ecuzumab discontinuation, all patients were in clinical remission. Renal recovery was negligible in three patients (2 adults, 1 child), who remained on dialysis. Renal function improved in 18 patients, although full recovery (to 'normal' or 'baseline' eGFR) was noted in only 10 patients. Incomplete recovery was notable in adult patients only and full recovery in 4/14 (29%) adult and 6/7 (86%) pediatric patients. We could not determine factors associated with (partial) recovery in kidney function in adult patients.

Eculizumab was withdrawn in all patients after 13.6 (2.1-43.9) weeks. In 3/21 patients, eculizumab interval was tapered prior to discontinuation. Follow-up is illustrated in Figure 3.

Table 5 Outcomes in aHUS patients at initial eculizumab treatment, discontinuation, and last follow-up

	Native kidneys incident (n;%)	
	Adults (n=14)	Children (n=7)
Eculizumab response		
Hematological remission ¹	14 (100%)	7 (100%)
Full kidney function recovery ²	4 (28.6%)	6 (85.7%)
<i>Duration to full kidney function recovery (days)</i>	44.5 (29-67)	24 (6-32)
Partial kidney function recovery	8 (57.1%)	0 (0%)
<i>Duration to partial kidney function recovery (days)</i>	90.5 (15-1434)	-
No kidney function recovery	2 (14.3%)	1 (14.3%)
Follow-up at eculizumab discontinuation³		
Duration of eculizumab treatment (weeks)	13.7 (2.1-43.9)	13.0 (9.0-30.9)
Serum creatinine (μmol/L) ⁴	142 (52-223)	37 (25-50)
eGFR (ml/min/1.73m ²) ⁴	49 (24-90)	90 (90)
UPCR (g/10mmol) ⁴	0.12 (0.05-1.55) ⁷	0.18 (0.05-0.58)
Hypertension ⁵	11 (78.6%)	1 (14.3%)
Last follow-up⁶		
Duration of follow-up after ecu discontinuation (weeks)	89.7 (0-222.7)	80.7 (7.3-236.9)
Serum creatinine (μmol/L) ⁴	116 (60-268)	43.5 (34-60)
eGFR ⁴	55 (19-90)	90 (90)
UPCR (g/10mmol) ⁴	0.14 (0.04-0.53) ⁸	0.16 (0.10-0.29)
Hypertension ⁵	12 (85.7%)	3 (42.9%)

¹ Improvement of TMA parameters

² Including recovery to baseline, n=1

³ The following values were included (for serum creatinine, eGFR and UPCR): If 1] stable parameters (<10% change ≤30 days before or after discontinuation), mean value was included, or 2] unstable parameters (>10% change ≤30 days before or after discontinuation), lowest value was included.

⁴ All patients (n=17) were included, except patients on chronic KRT and one adult patient who was on dialysis at time of eculizumab discontinuation but could stop dialysis soon after. At last follow-up eGFR in this patient was 10 ml/min/1.73m². Of note, this patient was at risk of relapse and thus included in the remaining analysis.

⁵ Defined as need for antihypertensive medication

⁶ The following values were included (for serum creatinine, eGFR and UPCR): If stable parameters 1] <10% change ≤30 days before last follow-up), mean value was included, or 2] unstable parameters (>10% change ≤30 days before or after discontinuation), lowest value was included.

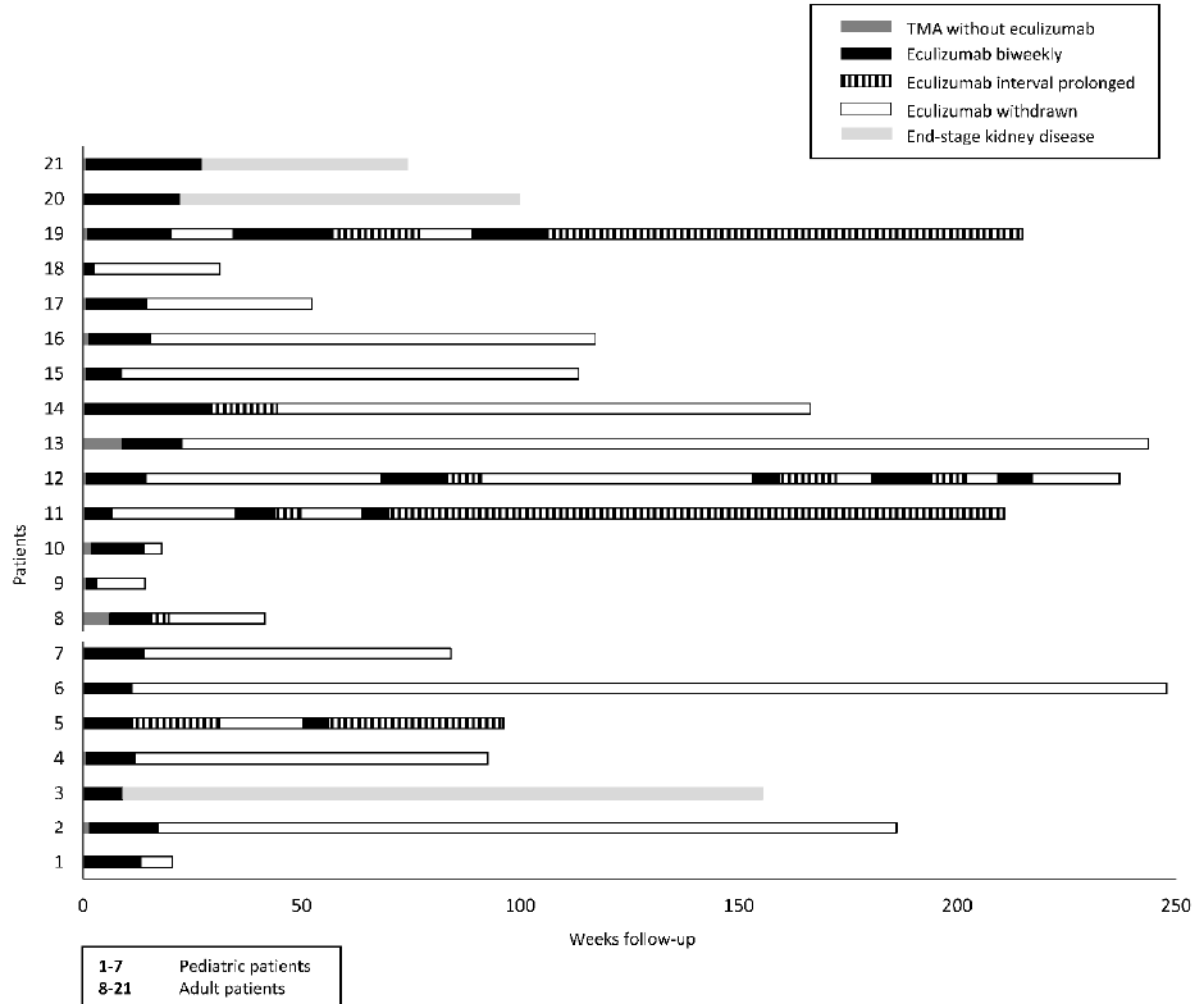
⁷ UPCR missing in 2 adult patients at time of eculizumab discontinuation

⁸ UPCR missing in 3 adult patients at time of last follow-up

Abbreviations: eGFR; estimated glomerular filtration rate, UPCR; urinary protein to creatinine ratio, CKD; chronic kidney disease, TMA; thrombotic microangiopathy, ESKD; end-stage kidney disease, KRT; kidney replacement therapy

Unless stated differently, median values and (min-max) ranges are shown.

Figure 3 Schematic follow-up of eculizumab treatment in incident patients with aHUS in their native kidneys



Relapse

All potential relapses were carefully analyzed. A potential relapse was defined as ≥ 2 laboratory parameters of TMA (thrombocytopenia, elevated LDH and/or undetectable haptoglobin). A potential relapse with the need to intensify of eculizumab therapy (either re-start of therapy or shortening of the dosing interval) was defined as a definite relapse. Only patients with a (partial) recovery in kidney function during eculizumab therapy (n=18) were considered at risk of relapse.

A definite first relapse occurred in 4 patients, respectively 3, 3, 4, and 13 months after eculizumab withdrawal. A recent viral infection was identified as a triggering event of all relapses. These relapses were detected early and dialysis was not needed. In addition, extra-renal manifestations of TMA were

absent in all relapses. Renewed treatment (≤ 1 days after start of TMA) with eculizumab resulted in full recovery of kidney function and hematological TMA parameters. Renewed withdrawal was associated with additional relapses, still these were manageable. One patient provides an example: this patient has been followed for a period of 59 months. Thus far, 4 relapses of aHUS occurred always associated with 'febrile' episodes, likely reflecting viral infections. Meanwhile, these relapses have been treated successfully, the last relapse was treated for 8 weeks only. Patient is now 28 weeks after withdrawal of eculizumab, and will receive 'on demand' therapy from now on.

In summary, the relapse rate in this cohort is 22% (4/18). Of all patients with ≥ 1 year of follow-up after eculizumab discontinuation (n=12/18), the relapse rate is 33%. These relapse rates and the median duration to relapse after eculizumab discontinuation (14.3 weeks (7.1-62.0)) are in line with other cohorts.

There were no clinical differences between relapsing and non-relapsing patients (Table 6). The paucity of relapsing patients does not allow to evaluate biomarkers to predict relapse. However, in one patient, an increasing serum creatinine or UPCR at the latest outpatient visit (respectively 22 and 28 days) prior to two relapses might have been predictive of relapse.

During follow-up after eculizumab discontinuation, a potential relapse without the need for intensification of eculizumab therapy was found twice. In one patient (potential) TMA occurred during flu-like symptoms, however was minimal and self-limiting during close monitoring. In another (relapsing) patient, subtle signs of TMA were present at first follow-up after eculizumab discontinuation while CH50 $> 30\%$. Here, TMA was unexplained yet self-limiting.

Outcomes of relapse

Despite the limited number of relapsing patients, relapses appeared to not negatively influence long-term kidney function (Tables 7 and 8). We evaluated all 21 patients individually. In 18 patients, eGFR stabilized prior to eculizumab discontinuation and further continuation of therapy was not indicated. Of note, full recovery in kidney function was achieved after a median duration of 27.5 days (6-67), thus < 3 months of eculizumab treatment could be even considered in some patients, especially those with full recovery in kidney function. Of note, eculizumab should only be discontinued after < 3 months if kidney function is stable. In one patient, kidney function improvement was not stabilized ($\geq 10\%$ difference in serum creatinine values) at time of discontinuation, 43 days since start of therapy. In this patient, it cannot be excluded that kidney function could have improved to (some) further extent if eculizumab was continued for the recommended 3 months.

Table 6 Characteristics of relapsing versus non-relapsing patients with initial (partial) kidney function recovery

	No relapse (n=14)	Relapse(s) (n=4)
Sex		
Female	8 (57.1%)	1 (25.0%)
Male	6 (42.9%)	3 (75.0%)
Median age (years)	28.6 (3.1-78.5)	29.5 (3.7-37.8)
Children	5 (35.7%)	1 (25.0%)
Adults	9 (64.3%)	3 (75.0%)
Patients with ≥1 (likely) pathogenic variant¹		
CFH	3 (21.4%)	1 (25.0%)
MCP	3 (21.4%)	0 (0%)
CFI	0 (0%)	0 (0%)
C3	2 (14.3%)	3 (75.0%)
CFB	0 (0%)	0 (0%)
2 (likely) pathogenic variants	0 (0%)	0 (0%)
Anti-factor H antibodies	2 (14.3%)	0 (0%)
Patients with ≥1 (likely) pathogenic variant and:		
MCP <i>ggaac</i> haplotype homozygosity	0 (0%)	0 (0%)
CFH-H3 haplotype homozygosity	3 (21.4%)	1 (25.0%)
Medical history		
Previous aHUS episode ²	3 (21.4%)	0 (0%)
Median age at aHUS onset (years)	23.5 (3.1-78.5)	29.5 (3.7-37.8)
aHUS Family history ³	3 (21.4%)	2 (50%)
CKD ⁴ / Hypertension	3 (21.4%)	0 (0%)

¹ A complement gene class IV variation is likely pathogenic, a class V variation pathogenic

² Only aHUS episodes that were not treated with eculizumab

³ Family history was defined as at least one family member with a (officially diagnosed) medical history of aHUS. Unaffected family members with only a (likely) pathogenic variation (carriers) were not included

⁴ CKD defined as eGFR <60 ml/min/1.73m². Of all patients with a previous episode of TMA/aHUS, CKD was diagnosed in 2/3 (67%) prior to start of the CUREiHUS study. The remaining patient had CKD due to hydronephrosis and uncontrolled hypertension. Patient(s) with pre-existing ESKD were excluded.

Abbreviations: CKD; chronic kidney disease, eGFR; estimated glomerular filtration rate, ESKD; end-stage kidney disease, TMA; thrombotic microangiopathy

Table 7 Outcomes in relapsing versus non-relapsing aHUS patients (without ESKD) at initial eculizumab treatment, discontinuation, and last follow-up

	Native kidneys incident (n;%)		
	Total (n=18)	No relapse (n=14)	Relapse (n=4)
Eculizumab response			
Hematological remission ¹	18 (100%)	14 (100%)	4 (100%)
Full kidney function recovery ²	10 (45.6%)	8 (57.1%)	2 (50%)
<i>Duration to full kidney function recovery (days)</i>	27.5 (6-67)	27.5 (19-67)	30 (6-54)
Partial kidney function recovery	8 (44.4%)	6 (42.9%)	2 (50%)
<i>Duration to partial kidney function recovery (days)</i>	90.5 (15-1434)	70 (15-1286)	1141 (847-1434)
Follow-up at eculizumab discontinuation³			
Duration of eculizumab treatment (weeks)	13.5 (2.1-43.9)	13.2 (2.1-43.9)	16.3 (6.1-30.9)
Serum creatinine (μmol/L) ⁴	90 (25-223)	64 (25-223)	116 (34-179)
eGFR (ml/min/1.73m ²) ⁴	90 (24-90)	90 (24-90)	74 (40-90)
UPCR (g/10mmol) ⁴	0.17 (0.05-1.55) ⁷	0.13 (0.05-0.58) ⁷	0.38 (0.05-1.55)
Hypertension ⁵	10 (55.6%)	7 (50.0%)	3 (75%)
Last follow-up⁶			
Duration of follow-up after ecu discontinuation (weeks)	91.3 (4-236.9)	75.4 (0-236.9)	199.5 (65.0-222.7)
Serum creatinine (μmol/L) ⁴	92 (34-268)	78 (34-268)	105 (49-162)
eGFR ⁴	90 (19-90)	90 (19-90)	81 (45-90)
UPCR (g/10mmol) ⁴	0.15 (0.04-0.53) ⁸	0.15 (0.08-0.53) ⁸	0.20 (0.04-0.29)
Hypertension ⁵	12 (66.7%)	9 (64.3%)	3 (75%)

¹ Improvement of TMA parameters

² Including recovery to baseline, n=1

³ The following values were included (for serum creatinine, eGFR and UPCR): If 1] stable parameters (<10% change ≤30 days before or after discontinuation), mean value was included, or 2] unstable parameters (>10% change ≤30 days before or after discontinuation), lowest value was included.

⁴ All patients were included, except one adult patient who was on dialysis at time of eculizumab discontinuation but could stop dialysis soon after. At last follow-up eGFR in this patient was 10 ml/min/1.73m². Of note, this patient was at risk of relapse and thus included in the remaining analysis.

⁵ Defined as need for antihypertensive medication

⁶ The following values were included (for serum creatinine, eGFR and UPCR): If stable parameters 1] <10% change ≤30 days before last follow-up), mean value was included, or 2] unstable parameters (>10% change ≤30 days before or after discontinuation), lowest value was included.

⁷ UPCR missing in 2 adult patients at time of eculizumab discontinuation

⁸ UPCR missing in 3 adult patients at time of last follow-up

Abbreviations: eGFR; estimated glomerular filtration rate, UPCR; urinary protein to creatinine ratio, CKD; chronic kidney disease, TMA; thrombotic microangiopathy, ESKD; end-stage kidney disease, KRT; kidney replacement therapy

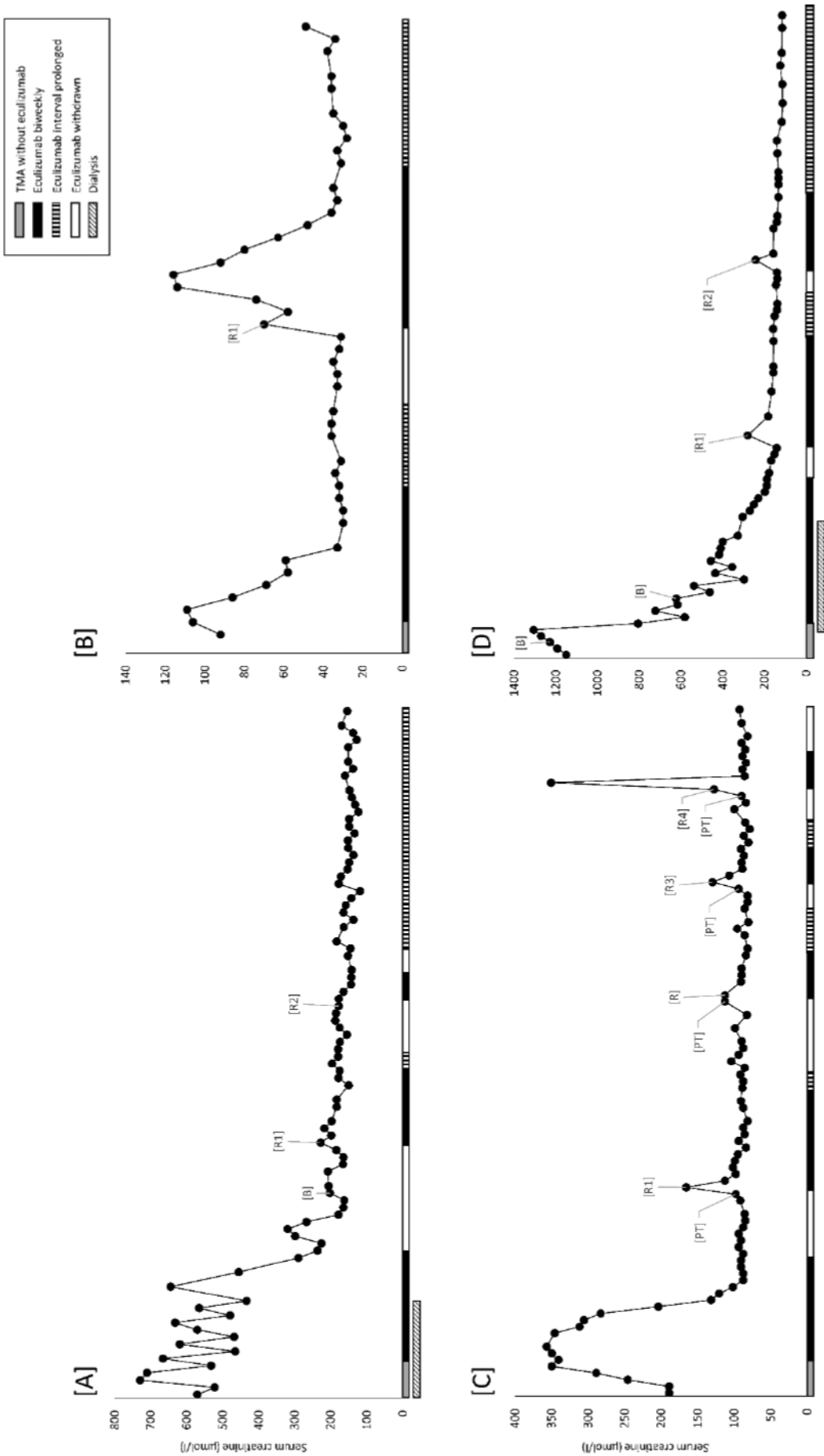
Unless stated differently, median values and (min-max) ranges are shown.

Table 8 Outcomes at eculizumab discontinuation and last follow-up in relapsing patients

Patient nr.	5	11	12	19
Eculizumab discontinuation¹				
Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	34	179	90	142
eGFR ($\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$)	90	40	90	58
UPCR ($\text{g}/10\text{mmol}$)	0.23	0.53	0.05	1.55
Relapse(s)				
Max serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	116	228 178	166 113 130 351	281 243
Max eGFR ($\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$)	36	36 41	46 72 60 18	25 30
Max UPCR ($\text{g}/10\text{mmol}$)	23.4	5.59 0.94	0.40 0.52 1.81 0.37	- 0.44
Last follow-up				
Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	49	162	93	116
eGFR ($\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$)	90	45	90	72
UPCR ($\text{g}/10\text{mmol}$)	0.29	0.04	0.12	0.27
Eculizumab treatment	Tapered, 6-weekly	Tapered, 4-weekly	Discontinued	Tapered, 6-weekly

¹ In case of multiple relapses, at first eculizumab discontinuation

Figure 4 Serum creatinine (Screat, $\mu\text{mol/l}$) concentrations over time in the 4 relapsing aHUS patients



Patient nr.: [A] 11, [B] 5, [C] 12, [D] 19

Long-term outcomes

In conclusion, from ecuzumab discontinuation to last follow-up, there were no meaningful changes in eGFR. In addition, no other chronic renal sequelae were detected due to ecuzumab discontinuation and/or relapse (Tables 5 and 7). Overall, proteinuria decreased after therapy and proteinuria at end of follow-up was limited (0.15 g/day).

Cost consequence analysis

Medical costs

To determine the exact costs of our restrictive regime we included all medical costs besides merely ecuzumab administrations. Total costs (mean, min-max) during the study period per patient were €288.778 (€58.013 - €1.098.698) and per month of follow-up €11.537 (€1.712 - €34.042). Our cohort covers only 30% (95% CI 0.19-0.48, $p < 0.001$) of costs in the fictive scenario that all our patients would have received ecuzumab following standard regimen. The mean costs per patient per month of this fictive cohort would be €34.529 (€10.981 - €48.447). Mean costs per month of patients with disease recurrence were €16.931 (€8.900 - €22.245) compared to patients without disease recurrence with mean (min-max) costs per month of €10.269 (€1.720 - €34.042).

On average, ecuzumab administrations (mean costs €251.826 (€21.923 - €1.071.487) including costs of outpatient clinic and laboratory evaluation) were accountable for 87% of the total costs per patient. The majority of the remaining costs (17% on average) were expenses made at presentation: ICU admission, hospital admission, period of dialysis, and laboratory evaluation. Of note, co-medication besides ecuzumab was only accountable for 1% of the total expenses.

Costs from a social perspective

Although travel distances in our country are limited, estimated travel costs amounted €634 per patient during the study period (median estimated travel time of 43 minutes one way). Personal expenses for public transport and/or taxi costs could not be taken into account.

A total of 10 adult patients responded to the productivity costs questionnaire, and productivity losses were determined at mean (min-max) of €655 (€0 - €3.263) per patient per month.

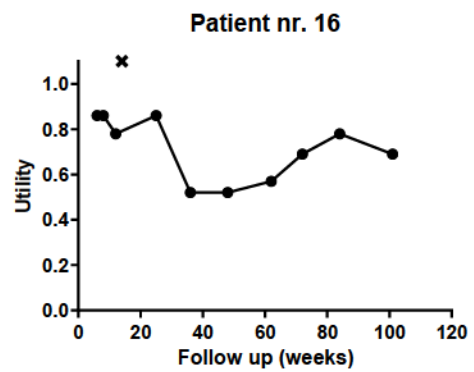
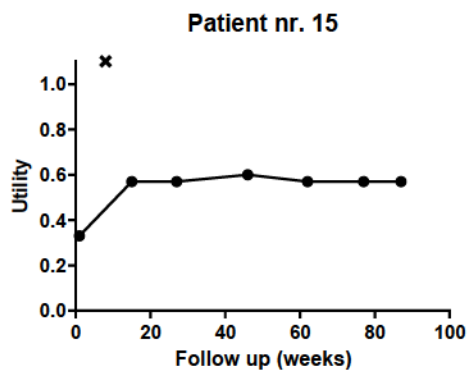
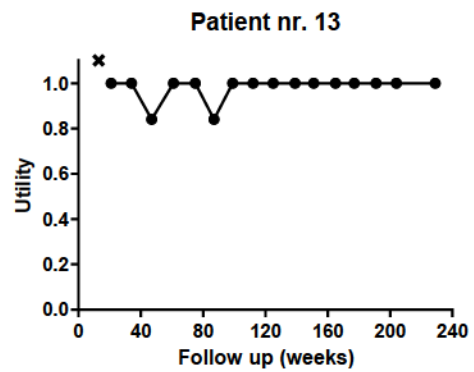
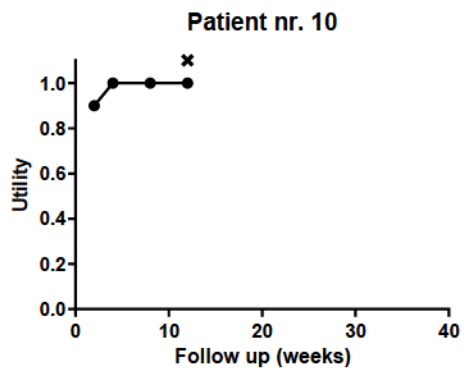
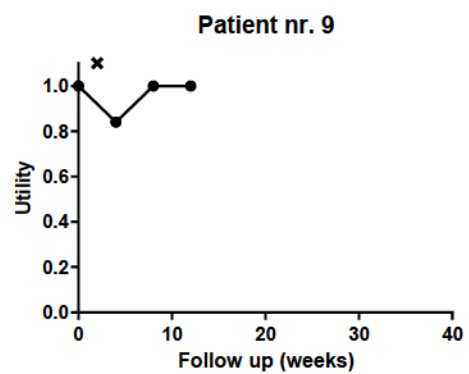
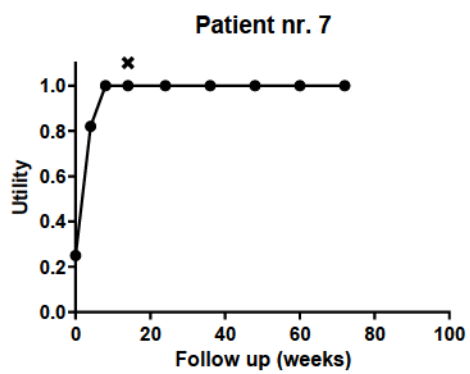
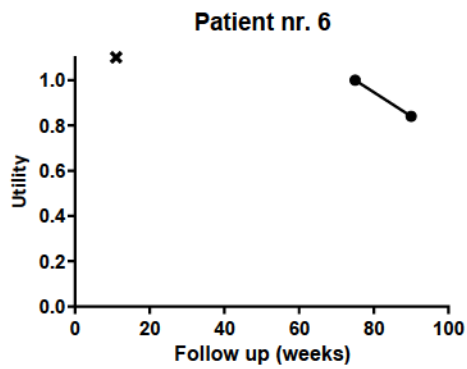
Quality of life

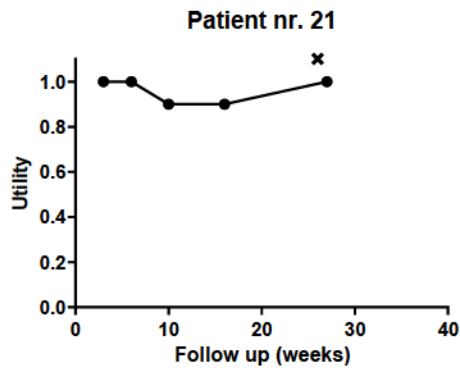
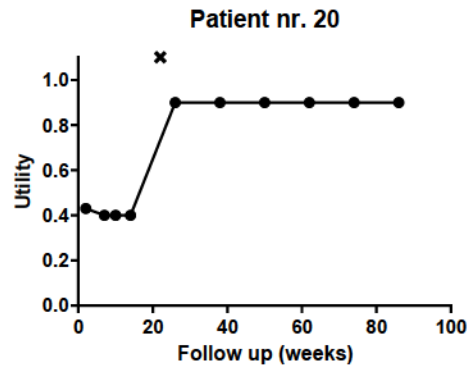
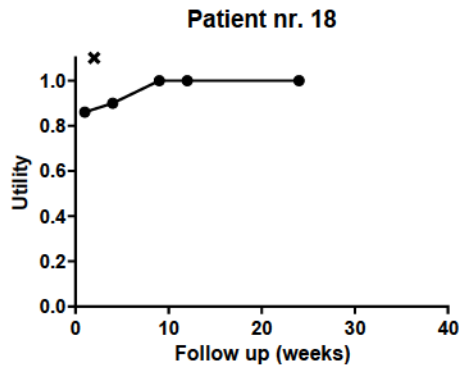
Of the 21 patients in our study, 13 patients (11 adults, 2 children) responded to the questionnaire measuring quality of life. Of these patients, 2 patients experienced disease recurrence during follow up. In one patient the utility remained 1 (perfect score) during two consecutive relapses, in the second

patient utility dropped shortly from 1 to 0.8 at time of the first relapse and returned to 1 after eculizumab withdrawal. During three following relapses in this patient, utility remained 1.

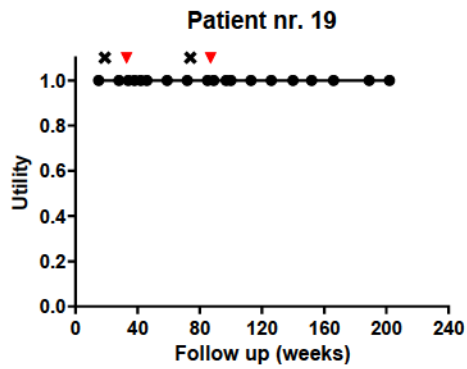
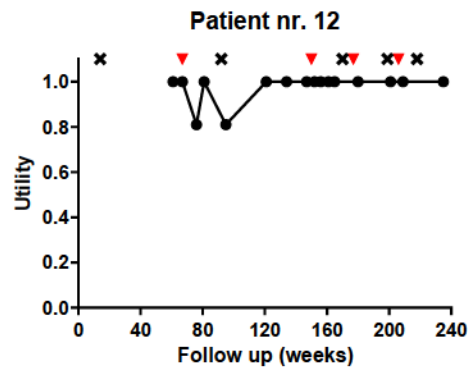
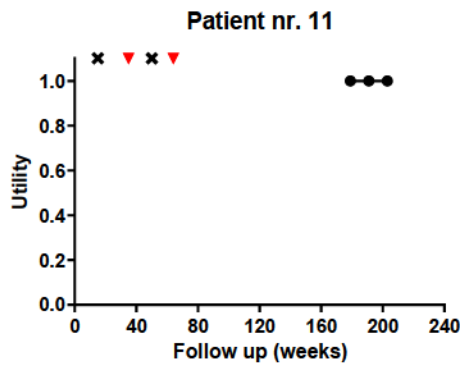
In the total cohort, utility fluctuated strongly probably due to the highly heterogeneous patient population and various co-morbidities. However, it seems that eculizumab withdrawal does not have a negative influence on quality of life as utility scores remained stable or even raised after eculizumab withdrawal (Supplementary file A).

Supplementary file A





Relapsing patients



Supplementary file B – in Dutch

Kosteneffectiviteit vergelijking CUREiHUS

*Standaard zorg vóór tijdperk eculizumab bij aHUS (tot 2016)
met de nieuwe Nederlandse richtlijn (actueel beleid)*

Patiënten met een atypisch Hemolytisch Uremisch Syndroom (aHUS) werden van oudsher behandeld met plasmaferese. De effectiviteit van deze behandeling was beperkt en het merendeel van de patiënten met aHUS overleed of ontwikkelde eindstadium nierfalen, en bleven aangewezen op nierfunctie vervangende therapie (dialyse). De kans op een geslaagde niertransplantatie was beperkt, vanwege het grote risico op een recidief (vaak al in het eerste jaar), met transplantaatverlies als gevolg.

Eculizumab, een complementremmer, is een effectieve behandeling, goedgekeurd door FDA en EMA, en wordt algemeen beschouwd als de standaardbehandeling voor patiënten met aHUS. Vanaf 2016 worden alle patiënten met aHUS in Nederland behandeld met eculizumab, bij voorkeur volgens het in de CUREiHUS studie beschreven restrictieve beleid.

Bij de beoordeling van de CUREiHUS studie moet rekening gehouden worden met het gegeven dat de in de CUREiHUS studie geïnccludeerde patiënten geselecteerd zijn: de behandeling met eculizumab werd bij volwassen patiënten pas gestart als er na 5 dagen sprake was van onvoldoende response op plasmaferese. Daarnaast vond een strikte klinische selectie plaats, waardoor patiënten met een secundaire HUS grotendeels zijn uitgesloten, hetgeen blijkt uit het hoge percentage van patiënten met een genetische variant. Door deze selectie bestaat onze populatie uit “hoog risico” patiënten, waarbij de kans op spontaan herstel en een goede uitkomst zonder behandeling als minimaal kan worden geschat.

Methode

Een modelmatige *head-to-head comparison* van de nieuwe NL strategie versus de oude standaard zorg is om meerdere redenen niet zinvol maar de volgende drie redenen zijn het belangrijkste.

- Effectieve behandeling is nu voorhanden, sinds 2016 worden patiënten met verdenking aHUS behandeld met eculizumab. Conservatieve behandeling (dialyse met/zonder plasmaferese) wordt niet meer beschouwd als standaardzorg.
- De data van de nieuwe Nederlandse strategie betreffen dermate kleine aantallen dat het afleiden van kansen en fracties niet valide is. Er zijn geen internationale data beschikbaar, omdat in geen enkel land de behandeling met eculizumab standaard na 3 maanden wordt gestaakt.
- De oude standaard zorg is sinds het eculizumab tijdperk en zeker sinds de nieuwe strategie in Nederland niet meer toegepast. Methodologisch zijn er dus geen betere data/schattingen voor Nederland beschikbaar dan in het aanvragersmodel (zie pakketadvies, 2016).

Een meer robuuste evaluatieve benadering is indirecte vergelijking.

De benadering berust op een zogenaamde '*indirecte vergelijking*' van behandelingen. Hierbij maken we gebruik van het aanvragersmodel (zie bijlage pakketadvies, 22-11-2016). De model input en uitkomsten van de standaard zorg voor het tijdperk eculizumab wordt hier gepresenteerd. Omdat in Nederland sinds 2016 deze standaardzorg voor de betreffende populatie niet meer wordt gegeven, zijn de in het aanvragersmodel verwerkte gegevens voor Nederland in feite up-to-date (afgezien van prijsveranderingen). Er zijn voor Nederland met betrekking tot de standaard zorg toentertijd derhalve geen betere data beschikbaar. Om de vergelijking, en daarmee de stand van de wetenschap, vergelijkbaar te houden tussen de standaardzorg toentertijd en de eculizumab industrie richtlijn is het verstandig om het integrale aanvragersmodel als uitgangssituatie te nemen. Voor wat betreft kosten (en prijzen) daarmee het niveau 2016.

De link tussen de Nederlandse richtlijn omtrent eculizumab en de industrie richtlijn vindt zijn basis in de empirische kosten-effectiviteitsstudie van het CUREiHUS project (zie rapport CUREiHUS studie) en is empirisch en actueel. Omdat een kosteneffectiviteit analyse een comparatieve analyse is, zal de incrementele kosteneffectiviteit ratio (ICER) op basis van die link een actuele en robuuste schatter opleveren.

Toelichting: De industrierichtlijn is ge-update voor de kosten met onze nieuwe data (zie CUREiHUS rapport). Dit geeft een actuele en robuuste schatter van de kostenverhouding tussen de industrie en de Nederlandse richtlijn in procenten. De indirecte vergelijking kunnen we analyseren door gebruik te maken van de nieuwe empirische data en resultaten omtrent kosten en effecten (incl. klinische risico's) van nieuwe Nederlandse strategie (zie rapport CUREiHUS).

Kennis uit onze empirische studie en te maken aannamen voor de indirecte vergelijking:

- We accepteren het model van de aanvrager (Pakketadvies, 2016) en hanteren dezelfde aannamen en veronderstellingen als het model van de aanvrager (*aanname*).
- Er is geen verschil in QALYs/effectiviteit tussen onze strategie en de industrierichtlijn omtrent toediening van eculizumab. De evaluatie van het CUREiHUS cohort toont aan dat patiënten een goede kwaliteit van leven rapporteren. Ook patiënten met een recidief hebben geen blijvende schade. De kortere duur van behandeling verkleint het risico op de infectieuze complicaties van langdurige therapie (*kennis*).
- De medische kosten van onze strategie zijn empirisch vastgesteld 30,2%* van de kosten van de industrierichtlijn toediening eculizumab (*kennis*).
- Deze 30,2% weerspiegelen de recente kosten verhouding waarmee de industrierichtlijn ook ge-update voor Nederland is. De verhouding is derhalve een robuuste actuele schatter (ook als die wordt toegepast op het 'oude' aanvragersmodel) (*kennis*).
- Alle overige kosten en effecten, ook tijd en prijs effecten beschouwen we constant (*ceteris paribus*) (*aanname*).

We kunnen dan middels indirecte vergelijking de ICER van de Nederlandse richtlijn strategie en opzichte van de standard care (toentertijd) bepalen.

Resultaten

De groep met de Nederlandse richtlijn strategie is significant ($p < 0.001$) goedkoper dan de groep behandelt volgens de industrie richtlijn. De Nederlandse richtlijn strategie maakt 30,2% (95% CI 0,19-0,481)* van de kosten van die van de industrie richtlijn.

Tabel 1 Resultaten van het model (pakketadvies, 2016) plus de indirecte vergelijking

	Medische kosten	QALYs	ICER	Indirecte vergelijking	5%-CI	95%-CI
Eculizumab	8.850.851	27,79	359.601	0,302	0,19	0,481
Vergelijking	936.025	5,78				
Incrementeel	7.914.826	22,01				
NL richtlijn	2672957		78.915		1.681.661	4.257.259
Incrementeel	1736932				745.636	3.321.234
					ICER	ICER
						150.896

De ICER volgens de modelanalyse van de aanvrager (zie pakketadvies, 2016) bedraagt €359.575 per gewonnen QALY. We kunnen voor onze strategie vergeleken met de toenmalige standaardzorg dan de ICER bepalen door de medische kosten van de industrierichtlijn met 0,302 te vermenigvuldigen, dit geeft €78.915 per gewonnen QALY. Een gevoeligheidsanalyse van deze schatter o.b.v. het 95% betrouwbaarheidsinterval rond deze schatter geeft een range voor de ICER van [€33.877-€150.896]. Voor een zeldzame ziekte is dit een alleszins redelijke ICER en onzekerheid gezien historisch beleid bij weesgeneesmiddelen.

**Gebaseerd op een GLM met gamma verdeling en log link functie.*

Discussie

Het zorginstituut is kritisch op de pharma-economische analyse zoals indertijd (2016) is ingediend door Alexion voor het geneesmiddel eculizumab bij patiënten met aHUS . Kritiek uit zich op tal van aspecten (zie pakketadvies eculizumab bij aHUS, 2016). Veel kritiek lijkt te wijzen op een te gunstige schatter van de ICER, anderzijds is er bijvoorbeeld ook kritiek op het niet internaliseren van arbeidsverzuim dat de ICER juist gunstig beïnvloedt. Per saldo, en dat zijn we eens met ZIN, blijft de schatter waarschijnlijk te gunstig. Desalniettemin nemen we het model over zoals het is ingediend in 2016 (zie eerdere argumentatie hiervoor). Echter om de waarschijnlijk te gunstige ICER te nuanceren hanteren we ten aanzien van de kosten-ratio een conservatieve benadering. De schatter is conservatief omdat we ons baseren op de empirie van het door ons geëvalueerde cohort aHUS patiënten wat impliceert dat de follow-up maximaal 4,5 jaar is. Dus niet levenslang zoals in de model analyse en gebruikelijk volgens de geldende richtlijn voor economische evaluaties (ZIN, 2016). Extrapolatie naar levenslang zal mogelijk de kosten ratio lager maken omdat bij de Nederlandse richtlijn de meeste kosten vooral in het eerste jaar gemaakt worden. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze argumentatie op de sterke assumptie leunt dat het kostenpatroon in de tijd min of meer constant is na jaar 1. Hiervoor is er op basis van onze studie geen direct bewijs, althans niet voor levenslang, wel voor jaren na het eerste jaar binnen onze observationele studie.

Author (et al) Year of publication	Cohort discount* *Children Ntx	Eculizumab treatment Range	Follow-up duration Range	Relapse Rate n=	Time to Relapse Range	Outcome Relapse
<i>Prospective studies</i>						
Bouwmeester 2022	21 21 7 0	3.3 mo 0.5-7.2	20.2 mo 0.0-60.0	22% 4/18	3.6 mo 1.8-15.5	No chronic sequelae in relapsing patients
Fakhouri 2021	55 55 19 3	16.5 mo 1.0-59.0	19.8 mo 5.4-24.0	22% 12/54	10.2 mo 1.6-22.1	Eculizumab resumed with no significant change in GFR
Chaturvedi 2021	31 25 0 0	2.4 mo 1.1-9.67 IQR	27.0 mo 5-50 IQR	20% 5/25	-	No change in eGFR in 4/5. One patient died during recurrent TMA (nonadherent with therapy)
Menne 2019	93 42 17 9	19.6 mo 0.2-86.9	NA	26% 11/42	<30 mo -	40% decline in kidney function after discontinuing; but eGFR remained .60 mL/min/1.73 m2
<i>Retrospective studies</i>		Total/Mean				
Ardissino (14), Sheerin (16), Fakhouri (16), Wijnsma (2017), Merrill (2017), Ariceta (2017)	247 -	7.7 mo 3.0-17.5	16.5 mo 7.9-27.4	28% 14-44	3.7 mo 1.2-7.5	Overall: if adequately retreated no chronic sequelae



Weesgeneesmiddelen-arrangement eculizumab bij de indicatie aHUS

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. drs. A.J. Link
T +31 (0)20 797 86 47

Datum

3 oktober 2017

Onze referentie

2017018207

Eind 2015 heeft het Zorginstituut het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' uitgebracht. Hierin is opgenomen dat als wij na weging van de pakketprincipes tot de conclusie komen dat het wenselijk is een weesgeneesmiddel toe te laten tot de basisverzekering, het van belang is dit (vanwege de hoge kosten en/of ongunstige kosteneffectiviteit) op een verantwoorde wijze te doen. Om de toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen te waarborgen, de doelmatige inzet ervan te bevorderen en zo de risico's voor de basisverzekering te beheersen, introduceert het Zorginstituut het zogeheten weesgeneesmiddelen-arrangement. Dit is een set afspraken met de beroepsgroep om de (kosten)effectiviteit van deze middelen te optimaliseren door de kwaliteit van zorg transparant te maken, de effectiviteit te optimaliseren en de kosten te reduceren. Deze set van afspraken is een voorwaarde voor toelating tot de basisverzekering. Een weesgeneesmiddelen-arrangement bestaat uit:

- het instellen van een indicatiecommissie, belast met het adviseren over het starten dan wel stoppen van een behandeling met een weesgeneesmiddel bij een individuele patiënt.
- de (door)ontwikkeling van start- en stopcriteria.
- het opzetten van of aansluiten bij een onafhankelijk (internationaal) register. Wij vinden het van belang dat expertisecentra data gaan verzamelen voor de volgende doelen:
 - verkrijgen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de behandeling in de praktijk, bijvoorbeeld voor het formuleren van starten stopcriteria en het optimaliseren van de dosering;
 - het evalueren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk.

Het is de verantwoordelijkheid van de betrokken partijen om op een goede en verantwoorde manier invulling en uitvoering te geven aan deze instrumenten.

In geval van eculizumab bij de indicatie aHUS is besloten dat er een weesgeneesmiddelen-arrangement opgesteld dient te worden. Deze afspraken leggen wij vast samen met de betreffende beroepsgroep (in dit geval de NIV) en na overleg met het expertisecentrum, patiëntenvereniging en zorgverzekeraars. Het overleg met partijen heeft plaatsgevonden op 11 april. Op basis van dit gesprek is bijgevoegd arrangement opgesteld.

In het ene weesgeneesmiddelen-arrangement zal de nadruk meer liggen op het evalueren van het gebruik in de praktijk en de ontwikkeling van start- en stopcriteria en in het andere geval zal de nadruk meer liggen op de kosteneffectiviteit. In geval van eculizumab bij de indicatie aHUS is er reeds een richtlijn met start- en stopcriteria opgesteld, maar is onduidelijk wat de kosteneffectiviteit is van behandeling met eculizumab conform deze richtlijn.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
3 oktober 2017

Onze referentie
2017018207

Om die reden ligt de nadruk bij dit weesgeneesmiddelen-arrangement op het verkrijgen van inzicht op de kosteneffectiviteit en verzoeken wij de NIV na afloop van het CUREiHUS onderzoek de kosteneffectiviteit van behandeling van aHUS-patiënten met eculizumab conform de richtlijn aan te leveren. Zoals afgesproken met het expertisecentrum dient de economische evaluatie te voldoen aan de eisen zoals opgesteld door het Zorginstituut in de 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg'¹ (of een update hiervan). De economische evaluatie dient conform het hiervoor beschikbare format van het Zorginstituut² opgesteld te worden. Het Zorginstituut ontvangt de economische evaluatie graag **uiterlijk 1 april 2021**.

Hieronder staan de afspraken met betrekking tot het weesgeneesmiddelen-arrangement (indicatiecommissie, start- en stopcriteria en register) uitgeschreven.

Indicatiecommissie

Het expertisecentrum Zeldzame Nierziekten van het Radboud UMC is het expertisecentrum voor de diagnose en behandeling van aHUS. Er is een landelijke aHUS-werkgroep opgericht die een richtlijn voor de behandeling van aHUS hebben opgesteld. In deze werkgroep zijn van alle 8 UMC's een internist nefroloog en/of een kinderarts nefroloog afgevaardigd. Sinds 1 januari 2016 wordt er conform deze richtlijn gehandeld. Deze landelijke werkgroep aHUS speelt een centrale rol. In de richtlijn is opgenomen dat het de aanbeveling verdient om bij iedere patiënt met vermoedelijke aHUS in een zo vroeg mogelijk stadium met een van de leden van deze werkgroep te overleggen. In feite fungeert deze landelijke werkgroep al grotendeels als een indicatiecommissie zoals bedoeld in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Indien een patiënt gediagnosticeerd is met de indicatie aHUS en de patiënt onvoldoende reageert op de behandeling met plasmaferese, is het van belang dat er zo snel als mogelijk gestart wordt met eculizumab zodat blijvend schade kan worden voorkomen. Het is dan ook niet mogelijk om de indicatiecommissie ad hoc bijeen te laten komen om een nieuwe patiënt te bespreken. In geval van een nieuwe aHUS-patiënt met mogelijk een indicatie voor behandeling met eculizumab consulteert de voorzitter ten minste vier leden van de werkgroep met de vraag of de patiënt voldoet aan de startcriteria voor behandeling met eculizumab. In geval er geen consensus bestaat, worden meer leden van de werkgroep geconsulteerd.

In principe komt deze werkgroep elke drie maanden bijeen om de stand van zaken van alle nieuwe patiënten te bespreken. Ook worden de patiënten besproken waarbij de behandeltermijn van drie maanden is afgelopen. Bij deze

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/07/25/template-pharmacoeconom-c-dossier>

laatste groep wordt besproken of stoppen met eculizumab verantwoord is. Indien blijkt dat dit niet verantwoord is, wordt bekeken of de dosering kan worden verlaagd. Op dit moment worden deze bijeenkomsten van de werkgroep geleid door de voorzitter die zelf ook behandelend arts is. Zoals in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen opgenomen vinden wij het van belang dat er een goede verhouding bestaat tussen expertise en onafhankelijkheid en geven wij de voorkeur aan een onafhankelijk voorzitter. Dit kan bijvoorbeeld een algemeen kinderarts, internist, ziekenhuisapotheker of jurist zijn. Wij geven de landelijke werkgroep in overweging om de indicatiecommissie op dit punt aan te passen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
3 oktober 2017

Onze referentie
2017018207

Start- en stopcriteria

De indicatiecommissie handelt conform de start- en stopcriteria zoals beschreven in de 'Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie' uit 2016³. In de richtlijn is opgenomen dat in geval van een recidief de behandeling met eculizumab conform regime van de fabrikant (behandeling elke twee weken) plaats zal vinden. Afsproken is dat de indicatiecommissie hiervan kan afwijken op het moment zij dit verantwoord achten. Afwijking van de start- en stopcriteria is toegestaan, mits hiervoor consensus bestaat in de indicatiecommissie en registratie plaats vindt dat is afgeweken en wat hiervoor de onderbouwing was.

Tussentijdse aanpassing van de richtlijn is mogelijk. In geval de start- en stopcriteria tussentijds gewijzigd worden ontvangen we tijdig een voorstel voor aanpassing hiervan met daarbij een onderbouwing, zodat het Zorginstituut kan bekijken of dit gevolgen heeft voor de vergoeding van eculizumab. In geval van uitbreiding zou het kunnen zijn, dat dit niet voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk. Indien dit het geval is, is vergoeding vanuit de basisverzekering niet mogelijk.

Register/(jaarlijkse) verslaglegging

Alle benodigde data voor de economische evaluatie, zoals kwaliteit van leven (EQ5D), nierfunctie, aantal TMA-interventies en productiviteit worden in het kader van het CUREiHUS onderzoek (gesubsidieerd door ZON/MW) verzameld in een register. Bij twijfel over welke informatie voor de economische evaluatie verzameld dient te worden, kan contact opgenomen worden met het Zorginstituut.

In de jaarlijkse Monitor weesgeneesmiddelen van het Zorginstituut rapporteert het Zorginstituut onder andere de stand van zaken met betrekking tot de lopende weesgeneesmiddelen-arrangementen. **Uiterlijk 31 januari** van elk lopend onderzoekjaar ontvangt het Zorginstituut hiervoor onderstaande gegevens.

Aantallen patiënten:

- Aantal patiënten dat is/wordt behandeld met eculizumab
- Aantal patiënten dat is/wordt behandeld met plasmaferese
- Aantal patiënten dat is gestopt met eculizumab
- Bij hoeveel patiënten is na drie maanden gestopt met eculizumab

³ <http://www.hematologienederland.nl/sites/default/files/Richtlijn-TMA-03102016-NVvHautorisatie.pdf>

Behandelduur en dosering:

- Bij hoeveel patiënten is na recidief weer gestart met eculizumab?
- Hoe zijn de recidieven behandeld? (elke twee weken behandeld, gestopt of tijd ertussen verlengd)
- Hoeveel patiënten worden op dit moment elke twee weken behandeld?
- Hoeveel patiënten worden behandeld met een lagere behandel frequenties? Wat is de gemiddelde behandel frequentie van deze groep patiënten?

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
3 oktober 2017

Onze referentie
2017018207

Overige vragen:

- Hebben er serious adverse events plaatsgevonden (incl. overlijden)? Zo ja, welke en hoe vaak?
- Hoe vaak is de indicatiecommissie het afgelopen jaar bijeengekomen?
- Hoe zijn de vergaderingen praktisch vormgegeven? Wordt er elektronisch of fysiek vergaderd of verschilt dit per keer?
- Hoeveel patiënten zijn er in totaal besproken in de commissie?
- Hoe verloopt het onderzoek? Wat gaat er goed en wat zijn aandachtspunten voor het vervolg van het onderzoek? Is er bijvoorbeeld sprake van veel missing data?

Daarnaast zouden we graag aan het einde van de dataverzameling inzicht krijgen in onderstaande inhoudelijke vragen:

- Wat is de gemiddelde (incl. spreiding) per groep (gestopt, elke twee weken behandeld en lagere behandel frequentie), bij diagnose, verandering na één, twee, drie en vier jaar behandelen ten opzichte van diagnose?
 - * kwaliteit van leven (EQ5D),
 - * nierfunctie (eGFR en CKD klasse)
 - * aantal TMA interventies
- Welk percentage patiënten is een CKD klasse verbeterd, gelijk gebleven of achteruitgegaan?

Zoals in de brief reeds opgenomen, ontvangen wij graag een bevestiging dat het bestuur van de NIV akkoord gaat met de inhoud van dit weesgeneesmiddelen-arrangement.



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Nederlandse Internisten Vereniging
'Domus Medica'
Postbus 20066,
3502 LB UTRECHT

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. drs. A.J. Link
T +31 (0)20 797 86 47

2017021108

Datum 13 oktober 2017
Betreft Weesgeneesmiddelen-arrangement eculizumab bij de indicatie aHUS

Onze referentie
2017021108

Geacht bestuur,

In het pakketadvies van 22 november 2016 heeft het Zorginstituut de minister van VWS geadviseerd eculizumab bij de indicatie aHUS vooralsnog alleen onder strikte voorwaarden te blijven vergoeden vanuit de basisverzekering. De voorwaarden om eculizumab uit het basispakket te kunnen blijven vergoeden zijn de toepassing van de nieuwe richtlijn en medewerking aan het onderzoek CUREiHUS. Het Zorginstituut heeft de minister geadviseerd hiervoor een weesgeneesmiddelen-arrangement af te sluiten.

Zoals in het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen (oktober 2015)' is opgenomen kan het Zorginstituut na weging van de pakketcriteria tot de conclusie komen dat het wenselijk is een weesgeneesmiddel toe te laten tot de basisverzekering, maar dat het van belang is dit (vanwege de hoge kosten en/of ongunstige kosteneffectiviteit) op een verantwoorde wijze te doen. Om de toegankelijkheid van weesgeneesmiddelen te waarborgen, de doelmatige inzet ervan te bevorderen en zo de risico's voor de basisverzekering te beheersen, heeft het Zorginstituut het zogeheten weesgeneesmiddelen-arrangement geïntroduceerd. Dit is een set afspraken met de beroepsgroep om de (kosten)effectiviteit van deze middelen te optimaliseren door de kwaliteit van zorg transparant te maken, de effectiviteit te optimaliseren en de kosten te reduceren. Deze set van afspraken is een voorwaarde voor toelating tot de basisverzekering. Een weesgeneesmiddelen-arrangement bestaat uit afspraken over een indicatiecommissie, start- en stopcriteria en een register.

Wij vinden het van belang dat expertisecentra data gaan verzamelen voor de volgende doelen:

- verkrijgen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de behandeling in de praktijk, bijvoorbeeld voor het formuleren van starten stopcriteria en het optimaliseren van de dosering;
- het evalueren van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk.

De minister heeft in haar brief van 22 december 2016 aangegeven dit advies op te volgen, zodat toepassing van de nieuwe behandelrichtlijn voor aHUS-patiënten en het onderzoek naar de kosteneffectiviteit een kans krijgen. De minister heeft dit mede gedaan omdat zij de voortvarende inzet van de beroepsgroep en de patiëntenvereniging om tot gepast gebruik afspraken te komen, wil ondersteunen.

Ze geeft aan de uitvoering hiervan nauwlettend te volgen en verwacht dat het Zorginstituut haar met de Monitor weesgeneesmiddelen op de hoogte houdt.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

In de bijlage bij deze brief treft u het weesgeneesmiddelen-arrangement aan waarin is opgenomen welke afspraken het Zorginstituut met u wilt vastleggen met betrekking tot de vergoeding van eculizumab bij de indicatie aHUS.

Datum
13 oktober 2017

Onze referentie
2017021108

Graag ontvangen wij een bevestiging dat het bestuur van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) akkoord gaat met de inhoud van dit weesgeneesmiddelen-arrangement.

Hoogachtend,



mw. mr M. van der Veen-Helder
Hoofdafdeling Zorg

CC:

Nierpatiënten Vereniging Nederland
Stichting aHUS Nederland
Zorgverzekeraars Nederland
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Expertisecentrum Radboud UMC
Ministerie van VWS
Alexion

Link, mw. A.

Van: [REDACTED]
Verzonden: zaterdag 5 november 2022 13:12
Aan: warcg
CC: Link, mw. [REDACTED]
Onderwerp: Consultatie eculizumab aHUS

Beste leden van de WAR, beste mevrouw Link,

Dank voor de gelegenheid om het 'Conceptrapport kosteneffectiviteit eculizumab restrictief beleid bij aHUS' van de WAR te becommentariëren. We hebben het rapport met veel genoegen gelezen en zijn als patiëntenvereniging tevreden met de conclusies die in het rapport beschreven worden. We hebben vooralsnog geen opmerkingen en aanvullende vragen. Wij horen het graag als wij nog iets in het herbeoordelingsproces kunnen betekenen.

Hartelijke groet,
Mede namens de aHUS diagnosegroep,

[REDACTED]
beleidsmedewerker Eigen Regie, Kwaliteit en Onderzoek



**nierpatiënten
vereniging
nederland**

Postadres Postbus 284, 1400 AG Bussum
Bezoekadres Groot Hertoginnelaan 34, 1405 EE Bussum

T 035 691 21 28
www.nvn.nl / www.nieren.nl

[Oktober maand van de Nieren / lees hier het uitgebreide programma](#)

Disclaimer

Aan dit bericht kunnen geen rechten worden ontleend. Dit bericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Als u dit bericht per abuis hebt ontvangen, wordt verzocht het te vernietigen en de afzender te informeren. Wij adviseren u bij twijfel over de juistheid of de volledigheid contact met de afzender op te nemen.

Link, mw. A.

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 1 november 2022 21:16
Aan: Link, mw. A.
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: Consultatie aHUS
Bijlagen: 1 Consultatie Herbeoordeling kosteneffectiviteit eculizumab aHUS restrictief beleid weesgeneesmiddelen-arrangement-nk.pdf

Geachte Mevr Link,

Met veel genoegen hebben we het 'Concept rapport kosteneffectiviteit eculizumab restrictief beleid bij aHUS' opgesteld door het Zorginstituut gelezen.

We kunnen ons als expertise centrum vinden in uw conclusies en denken graag met U mee om de implementatie van de CUREiHUS studie verder vorm te geven in de toekomst.

We hebben nog enkele minimale tekstuele suggesties die we U in het document doen toekomen

Met vriendelijke groet, mede namens [REDACTED],

[REDACTED]
Expertise centrum aHUS
Kinderarts-kidnefrololoog, Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc

Van: Link, mw. A. <ALink@zinl.nl>
Verzonden: vrijdag 7 oktober 2022 15:41
Aan: info@internisten.nl; [REDACTED]
CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke) <AWaal@zinl.nl>; Enzing, J. <JEnzing@zinl.nl>; warcg <warcg@zinl.nl>
Onderwerp: Consultatie aHUS

Geachte beroepsgroep en expertisecentrum aHUS,

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft op 12 september jl. de herbeoordeling van de kosteneffectiviteit van eculizumab (Soliris®) bij patiënten met aHUS besproken.

In de bijlage vindt u ZIN's concept rapportage over de vraag of eculizumab conform de Nederlandse richtlijn kosteneffectief is in vergelijking met de standaardbehandeling op het moment dat eculizumab op de markt kwam (plasmaferese). Op grond van dit conceptrapport is de WAR tot de onderstaande conclusie gekomen.

'Concluderend is het Zorginstituut van mening dat de uitgevoerde analyse, vanwege de tekortkomingen van het initiële model van de fabrikant, methodologisch van onvoldoende kwaliteit blijft. Echter, het Zorginstituut is wel van mening dat de update van de economische analyse inzicht geeft in de richting van de kosteneffectiviteit van de behandeling van eculizumab volgens restrictief beleid in vergelijking met SoC bij patiënten met aHUS. Waar de kosteneffectiviteit van eculizumab volgens levenslang beleid vergeleken met SoC eerder duidelijk zeer ongunstig was, concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteit van eculizumab volgens restrictief beleid vergeleken met SoC minder ongunstig zal zijn. Zowel doordat het initiële model van onvoldoende kwaliteit is en er onzekerheid bestaat over de recidiefkans op de lange termijn en daarmee de levenslange kosten van eculizumab, als betrouwbaarheid van de onderhandelde prijs van eculizumab kan het Zorginstituut geen conclusies trekken over de kosteneffectiviteit van behandeling met eculizumab conform de Nederlandse behandelrichtlijn. Ondanks dat het Zorginstituut geen uitspraak kan doen over de mate van kosteneffectiviteit, concludeert het Zorginstituut wel dat de doelmatigheid door toepassing conform de Nederlandse behandelrichtlijn sterk is vergroot. Binnen de studieperiode waren de kosten

van eculizumab ongeveer 70% lager in vergelijking met tweewekelijkse behandeling bij een gelijkblijvende effectiviteit.'

Ook besteedt het Zorginstituut in deze rapportage aandacht aan de ervaringen van het expertisecentrum met het weesgeneesmiddelen-arrangement en welke verbeteringen en knelpunten in termen van passende zorg voort zijn gekomen uit de toepassing van het weesgeneesmiddelen-arrangement in de praktijk.

Het Zorginstituut ontvangt graag uiterlijk op **6 november** uw schriftelijk commentaar op de conceptversie van het rapport via het mailadres warcg@zinl.nl. Indien u daartoe bereid bent, ontvangt ZIN ook graag uw visie op de waarde van het weesgeneesmiddelen-arrangement zoals opgesteld voor eculizumab bij de indicatie aHUS. Indien u mogelijke oplossingen ziet voor ervaren of nog niet genoemde knelpunten, verneemt ZIN deze ook graag.

Als het voor u niet mogelijk is om ZIN uw reactie(s) voor 6 november voor te leggen, kunt u dan s.v.p. contact opnemen om dit te bespreken?

ZIN verzoekt u tenslotte vriendelijk het conceptrapport inclusief de bijlagen vertrouwelijk te behandelen.

Met vriendelijke groet,

Angèl Link

Adviseur en plv. secretaris ACP (Adviescommissie Pakket)

.....
Advies Pakket en Kwaliteit

Afdeling Zorg

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1 | 1112 ZA | Diemen

Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

.....
M +31 (0)6 20823264

alink@zinl.nl

<http://www.zorginstituutnederland.nl>

.....
Van goede zorg verzekerd

Niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk

Ik werk niet op woensdagen

--

DISCLAIMER:

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Als u niet de geadresseerde bent of als dit bericht abusievelijk aan u is verstuurd, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Zorginstituut Nederland aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was mistakenly sent to you, please inform the sender and delete the message. The National Health Care Institute accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

De informatie in dit bericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Aan dit bericht en de bijlagen kunnen geen rechten worden ontleend. Heeft u deze e-mail onbedoeld ontvangen? Dan verzoeken wij u het te vernietigen en de afzender te informeren. Openbaar maken, kopiëren en verspreiden van deze e-mail of informatie uit deze e-mail is alleen toegestaan met voorafgaande schriftelijke toestemming van de afzender. Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 80262783.

The content of this message is intended solely for the addressee. No rights can be derived from this message or its attachments. If you are not the intended recipient, we kindly request you to delete the message and inform the sender. It is strictly prohibited to disclose, copy or distribute this email or the information inside it, without a written consent from the sender. Radboud university medical center is registered with the Dutch Chamber of Commerce trade register with number 80262783.

Link, mw. A.

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 7 december 2022 14:18
Aan: Link, mw. A.
CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke); Enzing, J.; warcg; [REDACTED]
Onderwerp: RE: Consultatie eculizumab aHUS
Bijlagen: ZN-SP-2022-018 ravulizumab (PNH).docx.pdf

Beste Angèl,

Excuus voor de verlate reactie, ik was t/m gisteren op vakantie dus vandaar de late reactie op deze mail.

Wij hebben de conceptrapportage gelezen en ondersteunen deze. Verder kan ik melden dat wij een nieuwe add-on hebben aangemaakt waardoor het expertisecentrum expliciet genoemd wordt. Hiernaast heeft de CieBAG hierover een standpunt gepubliceerd (zie bijlage).

Met vriendelijke groet,

[REDACTED] apotheker
Beleidsadviseur Dure Geneesmiddelen

Van: Link, mw. A. <ALink@zinl.nl>
Verzonden: vrijdag 25 november 2022 15:00
Aan: [REDACTED] >
CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke) <AWaal@zinl.nl>; Enzing, J. <JEnzing@zinl.nl>; warcg <warcg@zinl.nl>
Onderwerp: RE: Consultatie eculizumab aHUS

Geachte heer [REDACTED], beste [REDACTED],

We zijn bezig met het verwerken van de reacties op de conceptrapportage. We hebben nog geen reactie van ZN ontvangen. Kunnen we die nog verwachten? We verwachten begin 2023 dit dossier te agenderen voor de ACP. Mochten er nog vragen zijn, neem gerust contact op.

Met vriendelijke groet,
Angèl Link

Van: Link, mw. A.
Verzonden: vrijdag 7 oktober 2022 15:52
Aan: [REDACTED]
CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke) <AWaal@zinl.nl>; Enzing, J. <JEnzing@zinl.nl>; warcg <warcg@zinl.nl>
Onderwerp: Consultatie eculizumab aHUS

Geachte heer [REDACTED], beste [REDACTED],

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft op 12 september jl. de herbeoordeling van de kosteneffectiviteit van eculizumab (Soliris®) bij patiënten met aHUS besproken.

In de bijlage vindt u ZIN's concept rapportage over de vraag of eculizumab conform de Nederlandse richtlijn kosteneffectief is in vergelijking met de standaardbehandeling op het moment dat eculizumab op de markt kwam (plasmaferese). Op grond van dit conceptrapport is de WAR tot de onderstaande conclusie gekomen.

'Concluderend is het Zorginstituut van mening dat de uitgevoerde analyse, vanwege de tekortkomingen van het initiële model van de fabrikant, methodologisch van onvoldoende kwaliteit blijft. Echter, het Zorginstituut is wel van mening dat de update van de economische analyse inzicht geeft in de richting van de kosteneffectiviteit van de behandeling van eculizumab volgens restrictief beleid in vergelijking met SoC bij patiënten met aHUS. Waar de kosteneffectiviteit van eculizumab volgens levenslang beleid vergeleken met SoC eerder duidelijk zeer ongunstig was, concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteit van eculizumab volgens restrictief beleid vergeleken met SoC minder ongunstig zal zijn. Zowel doordat het initiële model van onvoldoende kwaliteit is en er onzekerheid bestaat over de recidiefkans op de lange termijn en daarmee de levenslange kosten van eculizumab, als vertrouwelijkheid van de onderhandelde prijs van eculizumab kan het Zorginstituut geen conclusies trekken over de kosteneffectiviteit van behandeling met eculizumab conform de Nederlandse behandelrichtlijn. Ondanks dat het Zorginstituut geen uitspraak kan doen over de mate van kosteneffectiviteit, concludeert het Zorginstituut wel dat de doelmatigheid door toepassing conform de Nederlandse behandelrichtlijn sterk is vergroot. Binnen de studieperiode waren de kosten van eculizumab ongeveer 70% lager in vergelijking met tweewekelijkse behandeling bij een gelijkblijvende effectiviteit.'

Ook besteedt het Zorginstituut in deze rapportage aandacht aan de ervaringen van het expertisecentrum met het weesgeneesmiddelen-arrangement en welke verbeteringen en knelpunten in termen van passende zorg voort zijn gekomen uit de toepassing van het weesgeneesmiddelen-arrangement in de praktijk.

Het Zorginstituut ontvangt graag uiterlijk op **6 november** uw schriftelijk commentaar op de conceptversie van het rapport via het mailadres warcg@zinl.nl. Indien u daartoe bereid bent, ontvangt ZIN ook graag uw visie op de waarde van het weesgeneesmiddelen-arrangement zoals opgesteld voor eculizumab bij de indicatie aHUS. Indien u mogelijke oplossingen ziet voor ervaren of nog niet genoemde knelpunten, verneemt ZIN deze ook graag. In het bijzonder zijn wij geïnteresseerd in mogelijke oplossingen voor de constatering van het expertisecentrum dat een deel van de kosten van eculizumab voor aHUS niet in beeld zijn bij het expertisecentrum en blijkbaar buiten de indicatiecommissie om zijn besteed.

Als het voor u niet mogelijk is om ZIN uw reactie(s) voor 6 november voor te leggen, kunt u dan s.v.p. contact opnemen om dit te bespreken?

ZIN verzoekt u tenslotte vriendelijk het conceptrapport inclusief de bijlagen vertrouwelijk te behandelen.

Met vriendelijke groet,

Angèl Link

Adviseur en plv. secretaris ACP (Adviescommissie Pakket)

.....
Advies Pakket en Kwaliteit

Afdeling Zorg

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1 | 1112 ZA | Diemen

Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

.....
M +31 (0)6 20823264

alink@zinl.nl

<http://www.zorginstituutnederland.nl>

.....
Van goede zorg verzekerd

Niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk

Ik werk niet op woensdagen

--

DISCLAIMER:

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Als u niet de geadresseerde bent of als dit bericht abusievelijk aan u is verstuurd, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Zorginstituut Nederland aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was mistakenly sent to you, please inform the sender and delete the message. The National Health Care Institute accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Link, mw. A.

Van: [REDACTED] |>
Verzonden: woensdag 7 december 2022 14:21
Aan: Link, mw. A.
CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke); Enzing, J.; warcg; [REDACTED]
Onderwerp: RE: Consultatie eculizumab aHUS

Beste Angèl,

Excuus, dit standpunt betreft PNH niet aHUS (en ravulizumab ipv eculizumab). De add-on is wel gemaakt en aangepast.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED], apotheker
Beleidsadviseur Dure Geneesmiddelen

Zorgverzekeraars Nederland
[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 7 december 2022 14:18
Aan: Link, mw. A. <ALink@zinl.nl>
CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke) <AWaal@zinl.nl>; Enzing, J. <JEnzing@zinl.nl>; warcg <warcg@zinl.nl>; [REDACTED]
Onderwerp: RE: Consultatie eculizumab aHUS

Beste Angèl,

Excuus voor de verlate reactie, ik was t/m gisteren op vakantie dus vandaar de late reactie op deze mail.

Wij hebben de conceptrapportage gelezen en ondersteunen deze. Verder kan ik melden dat wij een nieuwe add-on hebben aangemaakt waardoor het expertisecentrum expliciet genoemd wordt. Hiernaast heeft de CieBAG hierover een standpunt gepubliceerd (zie bijlage).

Met vriendelijke groet,

[REDACTED], apotheker
Beleidsadviseur Dure Geneesmiddelen

Zorgverzekeraars Nederland
[REDACTED]

Van: Link, mw. A. <ALink@zinl.nl>
Verzonden: vrijdag 25 november 2022 15:00
Aan: [REDACTED]

CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke) <AWaal@zinl.nl>; Enzing, J. <JEnzing@zinl.nl>; warcg <warcg@zinl.nl>
Onderwerp: RE: Consultatie eculizumab aHUS

Geachte heer [REDACTED], beste [REDACTED],

We zijn bezig met het verwerken van de reacties op de conceptrapportage. We hebben nog geen reactie van ZN ontvangen. Kunnen we die nog verwachten? We verwachten begin 2023 dit dossier te agenderen voor de ACP. Mochten er nog vragen zijn, neem gerust contact op.

Met vriendelijke groet,
Angèl Link

Van: Link, mw. A.

Verzonden: vrijdag 7 oktober 2022 15:52

Aan: [REDACTED]

CC: Waal, mw. dr. J.M. van der (Annemieke) <AWaal@zinl.nl>; Enzing, J. <JEnzing@zinl.nl>; warcg <warcg@zinl.nl>

Onderwerp: Consultatie eculizumab aHUS

Geachte heer [REDACTED], beste [REDACTED]

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft op 12 september jl. de herbeoordeling van de kosteneffectiviteit van eculizumab (Soliris®) bij patiënten met aHUS besproken.

In de bijlage vindt u ZIN's concept rapportage over de vraag of eculizumab conform de Nederlandse richtlijn kosteneffectief is in vergelijking met de standaardbehandeling op het moment dat eculizumab op de markt kwam (plasmaferese). Op grond van dit conceptrapport is de WAR tot de onderstaande conclusie gekomen.

'Concluderend is het Zorginstituut van mening dat de uitgevoerde analyse, vanwege de tekortkomingen van het initiële model van de fabrikant, methodologisch van onvoldoende kwaliteit blijft. Echter, het Zorginstituut is wel van mening dat de update van de economische analyse inzicht geeft in de richting van de kosteneffectiviteit van de behandeling van eculizumab volgens restrictief beleid in vergelijking met SoC bij patiënten met aHUS. Waar de kosteneffectiviteit van eculizumab volgens levenslang beleid vergeleken met SoC eerder duidelijk zeer ongunstig was, concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteit van eculizumab volgens restrictief beleid vergeleken met SoC minder ongunstig zal zijn. Zowel doordat het initiële model van onvoldoende kwaliteit is en er onzekerheid bestaat over de recidiefkans op de lange termijn en daarmee de levenslange kosten van eculizumab, als betrouwbaarheid van de onderhandelde prijs van eculizumab kan het Zorginstituut geen conclusies trekken over de kosteneffectiviteit van behandeling met eculizumab conform de Nederlandse behandelrichtlijn. Ondanks dat het Zorginstituut geen uitspraak kan doen over de mate van kosteneffectiviteit, concludeert het Zorginstituut wel dat de doelmatigheid door toepassing conform de Nederlandse behandelrichtlijn sterk is vergroot. Binnen de studieperiode waren de kosten van eculizumab ongeveer 70% lager in vergelijking met tweewekelijkse behandeling bij een gelijkblijvende effectiviteit.'

Ook besteedt het Zorginstituut in deze rapportage aandacht aan de ervaringen van het expertisecentrum met het weesgeneesmiddelen-arrangement en welke verbeteringen en knelpunten in termen van passende zorg voort zijn gekomen uit de toepassing van het weesgeneesmiddelen-arrangement in de praktijk.

Het Zorginstituut ontvangt graag uiterlijk op **6 november** uw schriftelijk commentaar op de conceptversie van het rapport via het mailadres warcg@zinl.nl. Indien u daartoe bereid bent, ontvangt ZIN ook graag uw visie op de waarde van het weesgeneesmiddelen-arrangement zoals opgesteld voor eculizumab bij de indicatie aHUS. Indien u mogelijke oplossingen ziet voor ervaren of nog niet genoemde knelpunten, verneemt ZIN deze ook graag. In het bijzonder zijn wij geïnteresseerd in mogelijke oplossingen voor de constatering van het expertisecentrum dat een deel van de kosten van eculizumab voor aHUS niet in beeld zijn bij het expertisecentrum en blijkbaar buiten de indicatiecommissie om zijn besteed.

Als het voor u niet mogelijk is om ZIN uw reactie(s) voor 6 november voor te leggen, kunt u dan s.v.p. contact opnemen om dit te bespreken?

ZIN verzoekt u tenslotte vriendelijk het conceptrapport inclusief de bijlagen vertrouwelijk te behandelen.

Met vriendelijke groet,

Angèl Link

Adviseur en plv. secretaris ACP (Adviescommissie Pakket)

.....
Advies Pakket en Kwaliteit

Afdeling Zorg

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1 | 1112 ZA | Diemen

Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

.....
M +31 (0)6 20823264

alink@zinl.nl

<http://www.zorginstituutnederland.nl>

.....
Van goede zorg verzekerd

Niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk

Ik werk niet op woensdagen

--

DISCLAIMER:

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Als u niet de geadresseerde bent of als dit bericht abusievelijk aan u is verstuurd, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Zorginstituut Nederland aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was mistakenly sent to you, please inform the sender and delete the message. The National Health Care Institute accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Zorginstituut Nederland
Advies Pakket en Kwaliteit, Afdeling Zorg
t.a.v. mevrouw A. Link,
Adviseur en plv. secretaris ACP (Adviescommissie Pakket)
Willem Dudokhof 1
1112 ZA DIEMEN

Betreft: Samenvatting van de reactie op het ZIN-rapport: “Herbeoordeling kosteneffectiviteit eculizumab restrictief beleid bij aHUS”
Datum van het sturen van de reactie: 5 november 2022

Geachte mevrouw Link,

Op 7 oktober ontving Alexion uw bericht dat de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut Nederland (ZIN) op 12 september jl. de herbeoordeling van de kosteneffectiviteit van eculizumab (Soliris®) bij patiënten met aHUS bij gebruik van eculizumab volgens de Nederlandse richtlijn heeft besproken. Namens het ZIN verzoekt u Alexion om de conceptversie van het beoordelingsrapport te becommentariëren en dit commentaar uiterlijk op 6 november aan het ZIN te sturen. In genoemde communicatie werd tevens gevraagd of Alexion bereid zou zijn om het initiële model voor kosteneffectiviteit aan te passen. En zo ja, of het mogelijk om deze aanpassingen binnen drie maanden aan te leveren? Daarbij werd aangegeven dat het ZIN bereid is om te overleggen over deze termijn en bereid is om vragen te beantwoorden met betrekking tot de openstaande aandachtspunten in het initiële model.

Alexion bedankt het ZIN voor de mogelijkheid om op de genoemde conceptversie van het beoordelingsrapport te kunnen reageren. De op 5 november verstuurd reactie bevatte de volgende drie secties:

1. Samenvatting van de opmerkingen van Alexion
2. Gedetailleerde reactie op de inhoud van het rapport
3. Reactie op de vraag van ZIN en het voorstel

Deze samenvatting gaat in op de sectie 1 en 3 en geeft van sectie 2 alleen de overzichtstabel weer.

De reactie van Alexion werd gebaseerd op de door het ZIN verstrekte informatie en documenten aan Alexion op 7 oktober jl., te weten:

- Het ZIN rapport 'Consultatie herbeoordeling kosteneffectiviteit eculizumab aHUS restrictief beleid weesgeneesmiddelen-arrangement'
- Het CUREiHUS studierapport en de aanbiedingsbrief aan Zorgverzekeraars Nederland en Zorginstituut Nederland (ZIN).
- Weesgeneesmiddelen-arrangement van eculizumab bij de indicatie aHUS.
- Pakketadvies eculizumab bij aHUS in 2016.

Sectie 1. Samenvatting van de opmerkingen van Alexion

Op basis van de door ZIN ontvangen herbeoordeling kosteneffectiviteitsrapportage zou Alexion willen opmerken dat de uitvoering van de gepresenteerde nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse niet lijkt te voldoen aan de Nederlandse Richtlijn voor de kosteneffectiviteitsanalyse. Volgens Alexion kunnen op basis van dit rapport noch over de klinische resultaten, noch over de economische resultaten van de CUREiHUS-studie conclusies worden getrokken. Deze bevinding is gebaseerd op de volgende aspecten:

- **Steekproefomvang:** In het licht van de kleine steekproefomvang ($n = 21$) van het CUREiHUS-onderzoek, wordt, wanneer de gegevens worden geanalyseerd gestratificeerd naar leeftijdscategorie, de steekproefomvang nog verder verkleind (respectievelijk 14 volwassenen en 7 pediatrische patiënten), wat de interne en externe validiteit van het onderzoek geringer maakt.
- **Duur van de behandeling met eculizumab:** Hoewel de scope van het CUREiHUS-onderzoek gericht was op de beoordeling van de klinische voordelen en kostenvoordelen van een restrictief beleid van 3 maanden eculizumab behandeling, laten de gegevens in het rapport weliswaar zien dat de gemiddelde behandelduur 13,6 weken is, maar dat het betrouwbaarheidsinterval minimaal 2,1 weken en maximaal 43,9 weken bedraagt. Tussen de 'gemiddelde behandelduur' en de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval liggen 41,8 weken (9,6 maanden). Een dergelijk breed betrouwbaarheidsinterval, dat verder reikt dan het "restrictieve behandelingsbeleid van 3 maanden", gecombineerd met het ontbreken van gegevens op patiëntniveau en een gevoeligheidsanalyse met alleen patiënten die binnen 3 maanden werden behandeld, zorgt voor grote onzekerheid over de beoordeelde resultaten en maakt het moeilijk om betekenisvolle conclusies te trekken ten gunste van het "restrictief beleid".
- **Leeftijdscategorie-analyse:** Alexion zou willen benadrukken dat de gegevens van pediatrische en volwassen patiënten populaties op geaggregeerd niveau in het rapport worden weergegeven. Een deel van het rapport laat echter zien dat de klinische resultaten voor de nierfunctie gunstiger zijn bij de pediatrische populatie dan bij de volwassen populatie (respectievelijk 86% volledig herstel versus 29%). Deze gegevens laten een verschil zien in klinische uitkomsten en behandelingsvoordeel tussen pediatrische en volwassen populaties. Het ontbreken van de volledige gegevens op patiëntniveau, de ontbrekende uitkomsten verkregen uit de analyse gestratificeerd naar leeftijdscategorieën, maakt het echter niet mogelijk om een duidelijk overzicht te krijgen van de klinische effecten van het restrictieve beleid bij deze patiënten. Volgens Alexion is het methodologisch niet gepast om deze twee populaties, en hun respectievelijke uitkomsten, te aggregeren en samen te analyseren, aangezien dit niet de werkelijke effectiviteit van het restrictief beleid lijkt te tonen, vooral bij volwassen patiënten.
- **Gelimiteerde weergave van onderzoeksresultaten:** Alexion merkt op dat er in het ontvangen ZIN-rapport een gebrek is aan gegevens op patiëntniveau, een gebrek is aan klinische metingen en definities, evenals een onvolledige dataset, waardoor de data-analyse minder duidelijk en moeilijker te beoordelen en te interpreteren is, met name:

- Nierfunctie-uitkomsten worden niet beoordeeld aan de hand van het klinische relevantie criterium (eGFR-verbetering van ≥ 15 ml/min/1,73m² vergeleken met baseline), zoals vereist werd door het ZIN bij de beoordelingen van eculizumab in 2016 en ravulizumab in 2021. Alexion wil graag opheldering vragen over de reden waarom deze klinische relevantie maat niet wordt gerapporteerd.
- De uitkomsten gerelateerd aan het risico op relapse zijn onzeker en niet volledig gerapporteerd. Als voorbeeld: Bij 3 patiënten in het gehele cohort was de totale follow-upduur (inclusief behandelingsduur) minder dan 26 weken. Bij 6 patiënten was de follow-up minder dan 1 jaar. Dit betreft 43% van alle geëvalueerde patiënten (9 van de in totaal 21 patiënten). Dit is onvoldoende om volledig te beoordelen of deze patiënten zouden terugvallen.
- Bij gebrek aan een directe vergelijking, is een indirecte vergelijking de enige manier om te beoordelen of het gebruik van eculizumab volgens het restrictieve beleid even effectief is als het gebruik van eculizumab volgens het goedgekeurde EMA-label. Deze indirecte vergelijking wordt niet getoond, terwijl dit gangbaar is door ZIN in geneesmiddelbeoordelingen. Zonder deze vergelijkende beoordeling is het niet mogelijk om de equivalentie van de effectiviteit en/of de kosteneffectiviteit van het restrictief beleid versus het goedgekeurde EMA-label aan te tonen.
- De in het rapport opgenomen kosteneffectiviteitsevaluatie voldoet volgens Alexion niet aan de richtlijnen voor farmaco-economische evaluatie in Nederland. Alexion wil in het bijzonder benadrukken dat:
 1. De beperkte tijdshorizon (4,5 jaar) houdt geen rekening met de chronische aard van de aandoening
 2. De beperkte beschikbaarheid van actuele gegevens over de behandeling met eculizumab en de zorgstandaard,
 3. De Nederlandse nutsgegevens ontbreken
 4. Er zijn geen gevoeligheidsanalyses uitgevoerd.
 5. De CUREiHUS-kosteneffectiviteit evaluatie omvat als nieuwe input alleen de kosten die gepaard gaan met het gebruik van het restrictief beleid, zonder de andere parameters, zoals de klinische input, te actualiseren. Als zodanig is de huidige stelling in het rapport niet helemaal correct: "De opgestelde analyse is een pragmatische berekening op basis van het initiële kosteneffectiviteitsmodel van de fabrikant, dat van onvoldoende methodologische kwaliteit was, en actuele kosten- en effectiviteitsgegevens."
 6. Alexion vraagt zich af hoe zo'n belangrijke pijler van een kosteneffectiviteitsevaluatie, te weten incrementele QALY-winst, zo maar overgenomen wordt uit het oudere eculizumab mode uit 2016, terwijl de huidige beoordeling beoogde een nieuwe evaluatie te maken over de kosteneffectiviteit met nieuwe real-world data.

Alle bovenstaande punten benadrukken de grote discrepantie tussen de manier waarop deze kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd en de eisen waaraan fabrikanten moeten voldoen wanneer zij een kosteneffectiviteitsanalyse van een nieuwe behandeling bij ZIN indienen.

Op basis van al het bovenstaande wordt de in het ZIN-rapport gepresenteerde conclusie ".....behandeling volgens de Nederlandse behandelrichtlijn (restrictief beleid) veilig, effectief en doelmatiger is....." niet onderbouwd met data en methodologisch onderbouwde analyses.

Uit de beoordeling blijkt volgens Alexion niet dat door het verkorten van de behandelingsduur om de kosten te verlagen, de klinische resultaten nog steeds hetzelfde zullen zijn.

Alexion concludeert dat de gegevens uit de CUREiHUS-studie nog niet matuur zijn om conclusie te kunnen trekken dat het restrictief beleid effectief, veilig en efficiënter zou zijn geweest. Op basis van de ZIN-richtlijnen voor kosteneffectiviteit zijn een meer geschikte tijdshorizon, een betere stratificatie van de patiëntenpopulatie, een duidelijke weergave en definitie van de klinische resultaten met toepassing van klinische relevantiegrenzen en gegevens over het gebruik van gezondheidszorgmiddelen nodig om een methodologisch passende beoordeling uit te kunnen voeren.

In dit verband wil Alexion enkele uitspraken extrapoleren uit de beoordeling van ZIN van het ravulizumab-dossier voor de behandeling van aHUS-patiënten in 2021, waarin het ZIN oordeelde dat *“Vanwege de beperkingen in het design van de studies is er sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs. Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in het effect van ravulizumab op de cruciale uitkomstmaten. Ravulizumab komt dus niet in aanmerking voor vergoeding uit de basisverzekering bij de behandeling van patiënten met aHUS.”* Alexion wil graag om uitleg vragen over hoe het zeer recent gehanteerde beoordelingskader verschilt van deze herbeoordeling van eculizumab, aangezien de beoordeling van de CUREiHUS-gegevens gezien de maatstaven van het ZIN zou kunnen leiden tot een soortgelijke conclusie, i.e.: *'behandeling met eculizumab volgens een restrictief beleid behoort niet tot de stand van de wetenschap en praktijk'*.

Alexion is van mening dat een wetenschappelijk valide en methodologische robuuste beoordeling van zowel de effectiviteit als de kosten van geneesmiddelen een belangrijke basis is in de beoordeling van geneesmiddelen. Consistente toepassing van het beoordelingskader is daarbij noodzakelijk.

Sectie 2. Gedetailleerde reactie op de inhoud van het concept beoordelingsrapport van ZIN

Overzicht van gegevens uit het CUREiHUS-rapport en ZIN-beoordelingsrapport en <u>ontbrekende gegevens</u>			
Populatie	Totaal	Volwassenen	Pediatrische patiënten
Aantal	21	14	7
aHUS diagnose	17/21 definitief aHUS (81%) 4/21 mogelijk aHUS (19%)	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten
Eind stadium nierfalen (dialyse)	3/21	2/14	1/7
Resterende patiënten voor evaluatie van het restrictief beleid	18	12	6
Initiële behandelduur	13,6 (2,1 – 43,9 weken; verschil 41,8 weken = 9,6 maanden)	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten
Behandeling - dsitributie	Behandelduur ≤ 3 maanden: 9 patiënten? (50%) Behandelduur > 3 maanden: 9 patiënten? (50%)	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten
Behandeling follow-up periode	< 6 maanden follow-up: 3/18 (17%) <1 jaar follow-up: 6/18 patients (33%) 1-2 jaar follow-up: 12/18 patients (67%) Noot: de onderzoekers stelen dat relapses voorkomen < 1 jaar; Hiermee bestaat onzekerheid over relapses bij 33% van de populatie	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten	Niet gerapporteerd Essentieel om te weten
Nierfunctie	10 volledig herstel 8 gedeeltelijk herstel 3 geen herstel	4/14 (29%) 8/14 2/14	6/7 (86%) 0/7 1/7
Aantal patiënten met een klinisch relevante verbetering bij discontinuatie	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Klinische relevantie criterium (een <u>toename</u> van ≥15 ml/min/1,73m)			
Aantal patiënten met een verbetering van één stadium op de CKD bij discontinuatie	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd

Relapse ratio (terugvalverhouding) volgens ZIN	Alle follow-up: 4/18 (22%) 1 jaar follow-up: 4/12 patiënten (33%)	Alle follow-up: 3/12 (25%) 1 jaar follow-up: ??	Alle follow-up: 1/6 (17%) 1 jaar follow-up: ??
Relapse in verhouding tot behandelingsepisode volgens Alexion	Alle follow-up: 9 behandel episodes leidden tot een relapse /23 behandel episodes (39%) 1 jaar follow-up: 9 behandel episodes leidden tot een relapse /17 behandel episodes (53%)	(niet gerapporteerd, essentieel om te weten)	(niet gerapporteerd, essentieel om te weten)
Extensie van doseringsinterval	Het doseringsinterval werd verlengd voordat de behandeling werd stopgezet bij elk van de patiënten met een terugval na het hervatten van de behandeling. Is verlenging van het doseringsinterval bij patiënten bekend met relapses veilig?		
Kwaliteit van level data	13/21 patiënten	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Productiviteitgegevens	10/21	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd

Sectie 3. Reactie op de vraag van ZIN en het voorstel

Reactie op de vraag van ZIN

Als antwoord op het verzoek om een kosteneffectiviteitsevaluatie voor eculizumab uit te voeren, voert Alexion de volgende argumenten aan om te overwegen:

- De vergelijkende behandeling, plasmatherapie, is een behandeling die sinds 2009 niet meer wordt toegepast en dus niet meer 'actueel' is. De oude kosteneffectiviteitsresultaten uit 2016 zijn derhalve geen correct referentiepunt meer.
- Volgens de CUREiHUS onderzoekers is het aantal patiënten dat start met eculizumab slechts 5 per jaar. Dit betekent dat de budgetimpact jaarlijks onder de €10 miljoen zou komen. Dit houdt in dat een kosteneffectiviteitsanalyse geen vereiste zou zijn volgens de ZIN-criteria voor vrijstelling van farmaco-economische evaluatie.
- Voor de andere C5-complementremmer, ravulizumab, was geen kosteneffectiviteitsanalyse vereist voor de beoordeling in 2021, aangezien het werd beoordeeld als therapeutisch equivalent aan eculizumab.

Het voorstel van Alexion aan ZIN

Alexion adviseert het ZIN de herbeoordeling nogmaals kritisch te bekijken en aan te passen op basis van dezelfde klinische en economische criteria als eerder ook toegepast werden op de eculizumab en ravulizumab gegevens bij de indicatie aHUS.

Op basis van bovengenoemde perspectieven en gezien het feit dat zowel eculizumab als ravulizumab ‘farmaco-economische vrijstellingskandidaten’ zijn (budgetimpact < €10 miljoen) stelt Alexion aan het ZIN voor om niet langer de focus te leggen op de vergelijking (zoals in dit ZIN-rapport gepresenteerd) van kosteneffectiviteit en kostenbeslag van levenslange behandeling met eculizumab (data uit 2016) versus het restrictief beleid met eculizumab (kostenbesparingen), maar om zich te focussen op de evaluatie van de actuele situatie, te weten dat:

- Langdurige (levenslange) behandeling met een C5-complementremmer niet meer actueel is. In de SmPC van ravulizumab wordt levenslange therapie niet langer aanbevolen, maar wordt aanbevolen om te beoordelen of het mogelijk is om na 6 maanden behandeling met ravulizumab te stoppen
- Met de komst van ravulizumab bij aHUS, is reeds getoond dat de farmaceutische kosten op lijstprijsniveau per patiënt per jaar lager zijn dan de eculizumab-kosten bij aHUS.
- In dit kader meldt Alexion dat zij zich voorbereid op om een herbeoordelingsverzoek in te dienen voor ravulizumab bij aHUS voor een subgroep van patiënten die door de aHUS-behandelende experts is gedefinieerd als aHUS patiënten die een langdurige behandeling nodig hebben met C5-complementremmers.

Alexion gaat graag in gesprek met ZIN over de ontstane situatie.

Wij zien uit naar uw bericht.

Met vriendelijke groeten,

[Redacted signature]

[Redacted name]

Email [Redacted]

Mobile [Redacted]