

## **ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam**

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 november 2023 gesproken over de vraag of ravulizumab bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

### **Inspraak**

Tijdens de vergadering heeft de fabrikant Alexion gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder is een samenvatting van deze inspraak opgenomen.

*"De inspreker licht toe dat Myasthenia Gravis een invaliderende, chronische auto-immuun ziekte is met een grote impact op dagelijkse activiteiten en sociale interacties. Vroege en gepaste inzet van ravulizumab kan leiden tot een reductie van het verlies van functies en aftakeling. Naast besparing op geneesmiddelenkosten, is ook een besparing te verwachten op medische verrichtingen, reiskosten, personeelsinzet en tijd van mantelzorgers. Tijdsbesparing voor patiënten en diens mantelzorgers zal van grote waarde zijn, i.p.v. 26 keer per jaar nog maar 6 keer per jaar naar het ziekenhuis."*

Op verzoek van de commissie heeft een arts, die veel van de patiënten waar het hier om gaat behandelt, namens de beroepsgroep tijdens de vergadering een aantal vragen van de commissieleden beantwoord. Deze heeft toegelicht dat er in Nederland ongeveer 2500-3000 patiënten zijn met Myasthenia Gravis (MG), waarvan 10-15% refractair. Hij vindt het lastig om te verklaren waarom het aantal behandelde patiënten met eculizumab achterloopt op de verwachting. Mogelijke verklaringen zijn: onbekendheid met de behandeling, strenge voorwaarden om in aanmerking te komen voor eculizumab, belasting van de behandeling (elke twee weken naar het ziekenhuis), een deel van de patiënten ontvangt in kader van onderzoek een ander middel en het feit dat men terughoudend is met het voorschrijven van dure geneesmiddelen. De arts verwacht dat de middelen die eraan zitten te komen, qua effectiviteit redelijk vergelijkbaar zijn met eculizumab en ravulizumab. De indicatie van deze nieuwe middelen is wellicht wel wat ruimer. Eén van de middelen betreft een subcutane toepassing, wat de gebruiksvriendelijkheid verder zou kunnen verhogen. Op dit moment wordt eculizumab in het ziekenhuis toegediend, maar dat zou in theorie ook in de thuissituatie kunnen. De behandeling beschouwt de inspreker niet als heel belastend.

### **Advies**

Vertrekpunt van de discussie in de commissie is dat:

- ravulizumab qua effectiviteit vergelijkbaar is aan de standaardbehandeling met eculizumab, maar dat er wel sprake is van een groter gebruiksgemak voor de patiënt.
- er vanwege de gelijke waarde geen kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd.
- de kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling ook niet bekend is, omdat die niet

door het Zorginstituut is beoordeeld.

- bekend is dat voor ecilizumab een prijsarrangement is afgesloten naar aanleiding van pakketadviezen over o.a. de indicatie PNH (prijsreductie van 90% geadviseerd).
- er recent biosimilars zijn geregistreerd voor ecilizumab voor de indicatie PNH. De verwachting is dat deze over vier jaar mogelijk ook beschikbaar zullen komen voor MG.
- er op korte termijn nog twee nieuwe geneesmiddelen aan zitten te komen voor deze indicatie namelijk efgartigimod (registratie 2022) en zilucoplan (positive opinion 2023).
- de budgetimpact onzeker is, omdat de onderhandelde prijs van ecilizumab niet openbaar is en ook het aantal patiënten dat met ravulizumab behandeld zal gaan worden onzeker is. Ook is de budgetimpact onzeker omdat op dit moment onduidelijk is wat de behandel frequentie en dosering met ecilizumab in de praktijk is.
- de prijs per patiënt per jaar (gebaseerd op openbare prijzen) is zeer hoog, zowel voor de standaardbehandeling (€384.589) als van ravulizumab (€316.181).

Tijdens de discussie zijn de volgende argumenten gewogen.

- De commissie heeft met veel onzekerheden te maken (kosteneffectiviteit, budgetimpact, onbekende prijs vergelijkende behandeling) wat advisering complex maakt. Zo is onbekend wat de kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling met ecilizumab is.
- De commissie ziet de meerwaarde van een lagere behandel frequentie voor de patiënt. In termen van QALY's acht de commissie de QALY-winst echter zeer gering, wat niet wil zeggen dat het niet betekenisvol is voor de patiënt. Ravulizumab werkt echter niet beter dan ecilizumab.
- De mogelijke komst van biosimilars en concurrerende middelen op de relatief korte termijn dient meegewogen te worden bij de prijsonderhandeling. Herbeoordeling dan wel heronderhandeling op het moment dat de biosimilars beschikbaar komen, is aangewezen. De commissie wil namelijk wel deze concurrentiemogelijkheden die op termijn gaan ontstaan benutten.
- Ook de onzekerheid over het aantal patiënten is van belang. Mogelijk dat het aantal in werkelijkheid hoger zal liggen, ook omdat een deel van de patiënten nu potentieel afziet van behandeling met ecilizumab vanwege de belasting van deze behandeling.
- Het betreft een indicatie-uitbreiding en er lopen ook nog onderzoeken naar ravulizumab bij andere indicaties. In geval van een indicatie-uitbreiding is de commissie kritisch over de prijs omdat het de vraag is of de inspanningen voor het ontwikkelen en op de markt brengen van ravulizumab in dat geval wel zo hoog zijn geweest om een dergelijk hoge prijs te rechtvaardigen. Dat er mogelijk nog indicatie-uitbreidingen aan zitten te komen is van belang bij het soort of de duur van de prijsonderhandeling.

Alles overwegende adviseert de commissie om ravulizumab niet op te nemen in de basisverzekering tenzij er een forse prijsreductie behaald wordt. Daarbij is het uitgangspunt dat de prijs in ieder geval niet hoger mag zijn dan de daadwerkelijke prijs die nu per patiënt per jaar wordt betaald voor de behandeling van gMG patiënten met ecilizumab. Daarbij blijft nog steeds onduidelijk in hoeverre de huidige behandeling met ecilizumab voor deze indicatie kosteneffectief is omdat de onderhandelde prijs niet bekend is. De commissie tast hierover dus in het duister, en wil graag voorkomen dat (nog) een behandeling met een ongunstige kosteneffectiviteit instroomt in het basispakket. Bij het prijsarrangement dient rekening te worden gehouden met de mogelijke komst van biosimilars voor ecilizumab, met de komst van concurrerende middelen en met de komst van mogelijke indicatie-uitbreidingen voor ravulizumab. Indien hiermee geen rekening wordt gehouden in het prijsarrangement, is heronderhandeling aangewezen op het moment dat biosimilars voor ecilizumab of dat concurrerende middelen beschikbaar komen voor deze indicatie. Ook dient heronderhandeling overwogen te worden op het moment dat blijkt dat het aantal behandelde patiënten aanzienlijk hoger ligt dan begroot.

Tot slot complimenteert de commissie het veld dat er reeds een weesgeneesmiddelen-arrangement bestaat voor ecilizumab, waarin kritisch wordt gekeken welke patiënten voor behandeling in aanmerking komen en hoe de doelmatigheid kan worden vergroot. Indien

ravulizumab na prijsonderhandeling wordt opgenomen in de basisverzekering, is uitbreiding van het huidige weesgeneesmiddelen-arrangement aangewezen. Ook voor ravulizumab zijn namelijk strikte gepast gebruik afspraken van belang. Ook acht de commissie het belangrijk om het aantal patiënten dat in de praktijk behandeld wordt met ravulizumab te monitoren. De commissie wijst er ten slotte op dat, indien onderhandelingen over de prijs van ravulizumab op het moment dat biosimilars beschikbaar komen niet succesvol zijn, patiënten en beroepsgroep rekening zullen moeten houden dat de voorkeur zal moeten worden gegeven aan een biosimilar die mogelijk vaker moet worden toegediend.