



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024026246

Datum 29 augustus 2024
Betreft GVS advies zilucoplan (Zilbrysq®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

E. de Groot
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2024026246

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van zilucoplan (Zilbrysq®) voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde het verzoek van uw voorganger in de brief van 27 mei 2024 [CIBG-24-06986].

Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Ongeveer 2.500 mensen in Nederland lijden aan MG. Wanneer de ziekte verergert en spiergroepen in het hoofd, de nek, de romp, en/of ledematen aangetast worden, is sprake van zogenoemde 'gegeneraliseerde MG' (gMG). Verzwakking van de ademhalingspijpen kan resulteren in respiratoire insufficiëntie (falen van de ademhaling). Dit wordt een myasthene crisis genoemd en komt voor bij ongeveer 15% van de patiënten met MG, vooral in de eerste jaren van de aandoening. Hoewel patiënten met MG over het algemeen een normale levensverwachting hebben, is een myasthene crisis een levensbedreigende opvlamming van de ziekte die soms fataal kan zijn.

De standaardtherapie van MG bestaat uit 3 stappen (acetylcholinesteraserepressoren, immuunosuppressieve behandeling en Intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese/plasmawisseling bij acute exacerbaties van MG). Er zijn echter patiënten die niet uitkomen met de standaardtherapie. Deze patiënten noemen we refractair. Er bestaan verschillende definities voor refractaire MG in de literatuur en afhankelijk van de definitie die wordt gebruikt, ligt de prevalentie van refractaire MG tussen de 10-20%.

Geregistreerde indicatie

Zilucoplan is geïndiceerd als een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR).

Claim registratiehouder

De registratiehouder verzoekt om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de behandeling van volwassen patiënten met *refractaire* gMG

die positief testen op antilichamen tegen AChR. De registratiehouder claimt een gelijke waarde ten opzichte van de geneesmiddelen eculizumab en ravulizumab.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om zilucoplan voor de behandeling van volwassen patiënten met *refractaire* gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen de AChR op te nemen op bijlage 1B van het GVS. Opname van zilucoplan zou vanwege de gelijke waarde ten opzichte van ravulizumab en eculizumab, niet tot meerkosten moeten leiden ten opzichte van de kosten die gepaard gaan met behandeling met eculizumab of ravulizumab.

Datum
29 augustus 2024

Onze referentie
2024026246

Daarnaast adviseren wij u om zilucoplan op bijlage 2 van het GVS te plaatsen met de volgende nadere voorwaarden;

Uitsluitend voor een verzekerde voor wie het geneesmiddel is voorgeschreven door een academisch centrum na goedkeuring door de indicatiecommissie voor gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG).

In verband met de hieronder besproken prijsontwikkelingen adviseert het Zorginstituut u om onderhandelingen te starten over de prijs van zilucoplan.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe en verwijzen naar de bijgevoegde rapporten voor meer details.

Uitkomst van de inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Zilucoplan is, na eculizumab en ravulizumab, de derde C5 remmer waarvoor vergoeding voor refractaire gMG wordt aangevraagd. Voor efgartigimod alfa heeft het Zorginstituut recent een positief advies aan uw voorganger uitgebracht, maar dit middel wordt op het moment van schrijven van deze brief nog niet vergoed. Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat zilucoplan *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Eculizumab, ravulizumab en efgartigimod alfa zijn namelijk intramurale geneesmiddelen. Op grond hiervan komt zilucoplan niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of zilucoplan in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

De effectiviteit en veiligheid van zilucoplan bij volwassen patiënten met anti-AChR-antilichaampositieve gMG zijn onderzocht in de RAISE-studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase III-studie. Voor vergelijking met eculizumab en ravulizumab is gebruik gemaakt van de REGAIN en CHAMPION-MG studies middels een indirecte vergelijking, aangezien er geen studies met een directe vergelijking beschikbaar zijn. Het Zorginstituut acht het voldoende aannemelijk dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen de gunstige en ongunstige effecten van zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab bij patiënten met refractaire gMG met antilichamen tegen de AChR. Het Zorginstituut concludeert dat zilucoplan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van eculizumab en ravulizumab.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Het Zorginstituut schat in dat 12 patiënten per jaar met zilucoplan voor refractaire gMG met antilichamen tegen de AChR worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €276.333. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €3 miljoen in het derde jaar. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van ravulizumab en eculizumab binnen de medisch specialistische zorg komt de budgetimpact in jaar 3 neer op een besparing van €0,5 miljoen. In de BIA is gerekend met lijstprijzen. Aangezien er voor vergoeding van ravulizumab prijsafspraken zijn gemaakt door het ministerie van VWS, zullen de besparingen in werkelijkheid minder zijn en mogelijk is er zelfs sprake van meerkosten. Verder merkt het Zorginstituut op dat er over enkele jaren mogelijk ook biosimilars van eculizumab voor de indicatie gMG op de markt komen, waarmee mogelijk een verdere prijsdaling kan worden bewerkstelligd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
29 augustus 2024

Onze referentie
2024026246

Het Zorginstituut verwacht dat, bij vergoeding, zilucoplan een aantrekkelijk alternatief zal zijn voor de complementremmers vanwege een voordeel in gebruiksgemak van zilucoplan (injectie thuis versus intraveneus in het ziekenhuis). In welke mate het extramuraal geneesmiddel zilucoplan de intramuraal geneesmiddelen eculizumab en ravulizumab zal substitueren, is onduidelijk. Daarnaast is er sprake van een ongelijk speelveld (zie onder 'bekostigingskader'). Op basis van de deze overwegingen adviseert het Zorginstituut u om prijsonderhandelingen te starten. Voor verdere onzekerheden met betrekking tot de budgetimpact zie het bijgevoegde rapport.

Kosteneffectiviteit

Aangezien er sprake is van een gelijke waarde, is een beoordeling van de kosteneffectiviteit van zilucoplan niet aan de orde. Het is echter onbekend of de middelen waarmee vergeleken is, namelijk ravulizumab en eculizumab kosteneffectief zijn.

Kosteneffectiviteit standaardbehandeling onbekend

Als het Zorginstituut oordeelt dat een nieuwe behandeling een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling, dan mag de prijs van de nieuwe behandeling maximaal gelijk zijn aan de prijs van de standaardbehandeling. Een kosteneffectiviteitsanalyse is dan niet aan de orde. Wanneer een nieuw geneesmiddel geen meerwaarde heeft, zijn we immers niet bereid om daar meer voor te betalen. Wanneer de standaardbehandeling een niet-kosteneffectieve behandeling betreft die wel reeds is opgenomen in het basispakket, zal de nieuwe behandeling bij een gelijke prijs ook niet kosteneffectief zijn. Deze onwenselijke situatie heeft het Zorginstituut gesignaleerd en we beraden ons hoe we hier in de toekomst het beste mee om kunnen gaan. Deze onwenselijke situatie is ook onderwerp van gesprek met de leden van de WAR en de ACP.

Bekostigingskader

Zilucoplan is in tegenstelling tot eculizumab, ravulizumab en efgartigimod alfa, op basis van de afbakeningsbrief¹ aangemerkt als extramuraal geneesmiddel. Op basis van het huidige beleid van uw ministerie (VWS) is hier momenteel niet van af te wijken. Het Zorginstituut merkt op dat het mogelijk nadelige gevolgen heeft om de aanspraak van een deel van de geneesmiddelen voor deze indicatie via de

¹ Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2014) Afbakening aanspraak Farmaceutische Zorg en aanspraak Geneeskundige Zorg met betrekking tot geneesmiddelen. Kenmerk: 183496-115412-GMT

extramurale bekostiging te laten verlopen. Dit kan namelijk resulteren in een ongelijk speelveld met een mogelijk financieel gedreven voorkeur voor een van de middelen, die niet per definitie resulteert in lagere kosten voor de maatschappij. Het is namelijk mogelijk dat de kosten van de intramurale geneesmiddelen lager zijn door prijsafspraken, dan de kosten van geneesmiddelen die extramuraal (via het GVS) worden bekostigd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
29 augustus 2024

Onze referentie
2024026246

Passende Zorg

Een indicatiecommissie is ingesteld die beoordeelt welke patiënten in Nederland in aanmerking komen voor eculizumab of ravulizumab. Het Zorginstituut stelt voor om zilucoplan mee te nemen in het reeds geldende weesgeneesmiddelenarrangement voor eculizumab. Gesprekken hierover met de beroepsgroep zijn reeds gestart.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (GVS rapport, farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a horizontal line and a small crossbar, likely representing Sjaak Wijma.



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport zilucoplan (Zilbrysq®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 19 juli 2024

Colofon

Zaaknummer	2023020176
Volgnummer	2024020726
Contactpersoon	Dhr. dr. E. De Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. (Jet) Scheffers
Afdeling Team	Zorg Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Zilucoplan (Zilbrysq®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	5
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	5
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	5
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	5
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B	6
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	6
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	6
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	6
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	7
4	Conclusie plaatsing in GVS	8
5	Voorstel voor een FK-advies	9
6	Literatuur	10

1 Inleiding

In de brief van 27 mei 2024 (CIBG-24-06986) verzoekt de minister voor Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel zilucoplan (Zilbrysq®).

Zilucoplan is een 15-aminozuur synthetisch macrocyclisch peptide dat de effecten van het complementeiwit C5 remt via een dubbel werkingsmechanisme. Het bindt zich specifiek aan C5, waardoor de splitsing ervan door het C5-convertase naar C5a en C5b wordt geremd. Dit resulteert in een neerwaartse regulatie van de samenstelling en cytolytische activiteit van het membraan aanvallend complex (MAC). Door zich te binden aan de C5b-groep van C5 belemmert zilucoplan bovendien daarmee de binding van C5b aan C6. Hierdoor wordt, in het geval dat C5b wordt gevormd, de daaropvolgende samenstelling en activiteit van het MAC voorkomen.^[1]

1.1 Zilucoplan (Zilbrysq®)

Samenstelling^[1]

Zilbrysq® 16,6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat zilucoplan natrium equivalent aan 16,6 mg zilucoplan in 0,416 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq® 23 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat zilucoplan natrium equivalent aan 23 mg zilucoplan in 0,574 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq® 32,4 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat zilucoplan natrium equivalent aan 32,4 mg zilucoplan in 0,810 ml (40 mg/ml).

Geregistreerde indicatie^[1]

Zilucoplan is geïndiceerd als een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen acetylcholinereceptor (AChR).

Dosering^[1]

Vóór aanvang van de behandeling moeten patiënten worden gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*. Als de behandeling minder dan 2 weken na vaccinatie moet worden gestart, zal de patiënt tot 2 weken na de eerste vaccinatiedosis passende profylactische antibioticabehandeling moeten krijgen.

De aanbevolen dosis correspondeert met circa 0,3 mg/kg en dient eenmaal daags te worden toegediend als subcutane injectie en elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

- Patiënten met een lichaamsgewicht <56 kg ontvangen een dagelijkse dosis van 16,6 mg.
- Patiënten met een lichaamsgewicht ≥56 tot <77 kg ontvangen een dagelijkse dosis van 23 mg.
- Patiënten met een lichaamsgewicht ≥77 kg ontvangen een dagelijkse dosis van 32,4 mg.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder stelt voor om Zilbrysq® te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Er wordt vergoeding aangevraagd voor zilucoplan aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met *refractaire* gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

n.v.t.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

n.v.t.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

n.v.t.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

n.v.t.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Zilucoplan (Zilbrysq®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan zilucoplan (Zilbrysq®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of zilucoplan in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het AChR-antilichaam worden volgens de Nederlandse richtlijn momenteel behandeld met de complementremmer eculizumab^[2]. Ravulizumab wordt sinds begin 2024 ook vergoed voor deze indicatie. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde is zilucoplan daarom in het farmacotherapeutisch (FT) rapport vergeleken met eculizumab en ravulizumab. Deze intraveneuze middelen vallen onder medisch specialistische zorg en zijn dus niet opgenomen in het GVS.

De effectiviteit en veiligheid van zilucoplan ten opzichte van eculizumab en ravulizumab bij patiënten met refractaire gMG met antilichamen tegen de AChR zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden zijn in het FT-rapport de RAISE-, REGAIN en CHAMPION-MG-studies geïnccludeerd. In deze studies zijn respectievelijk zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab vergeleken met placebo. De middelen konden dus alleen indirect met elkaar vergeleken worden. De patiënten in RAISE en REGAIN lijken iets zieker en zwaarder behandeld dan de patiënten in CHAMPION-MG.

Zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab resulteren alle drie in een verlaging van zowel de door de patiënt beoordeelde MG-ADL-score als de door de behandelaar beoordeelde QMG-score. Zowel bij zilucoplan als eculizumab wordt een verbetering van de MGC-score gezien. De verandering in MG-QOL15r-score is vergelijkbaar bij zilucoplan en ravulizumab. De effecten van zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab houden aan over een langere termijn van minimaal 60 weken. In een gepubliceerde meta-analyse wordt geconcludeerd dat de complementremmers eculizumab, ravulizumab, en zilucoplan allemaal een vergelijkbare effectiviteit lijken te hebben.

Zilucoplan lijkt een iets gunstiger effect te hebben op het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met eculizumab. Ravulizumab lijkt een gunstiger effect te hebben op deze ongunstige effecten dan zowel zilucoplan als eculizumab.

Zilucoplan kan via een subcutane injectie door patiënten of verzorgers zelf thuis worden toegediend en heeft dus mogelijk een groter gebruiksgemak dan de intraveneuze middelen eculizumab en ravulizumab.

Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen de gunstige en ongunstige effecten van zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab bij patiënten met refractaire gMG met antilichamen tegen de AChR.

Conclusie: Het Zorginstituut concludeert dat zilucoplan bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief testen op antilichamen tegen de AChR voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zilucoplan heeft daarbij een gelijke waarde ten opzichte van eculizumab en ravulizumab.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: Het Zorginstituut concludeert dat er geen kosteneffectiviteitsanalyse nodig is gezien zilucoplan gelijkwaardig is aan eculizumab en ravulizumab. Zilucoplan mag ten gevolge van de gelijke waarde ten opzichte van ravulizumab en eculizumab, niet tot meerkosten leiden ten opzichte van de kosten die gepaard gaan met behandeling met eculizumab of ravulizumab.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Rekening houdend met de verschillende aannames rondom de patiënten aantallen, gewicht van de patiënten, inzet van verschillende nieuwe behandelingen in de praktijk, doorstroom vanuit het CUP van efgartigimod alfa en substitutie zal opname op lijst 1B van het GVS van zilucoplan (Zilbrysq®) als aanvulling op de standaardtherapie bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR gepaard gaan met meerkosten van ongeveer €3,0 miljoen voor het GVS in het derde jaar na introductie. Wanneer er rekening wordt gehouden met de substitutie van geneesmiddelen die vallen binnen de medisch specialistisch zorg (+/- €3,5 miljoen in jaar 3) zal de introductie van zilucoplan (Zilbrysq®) gepaard gaan met besparingen van ongeveer €0,5 miljoen in jaar drie na introductie.

Er bestaat onzekerheid rondom het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor zilucoplan. Het Zorginstituut verwacht dat er nog patiënten aankomen die binnenkort van het CUP van efgartigimod alfa zullen afgaan. Hoeveel patiënten er werkelijk zullen overstappen is onduidelijk en zal ook afhangen van de vergoedingsbeslissing omtrent efgartigimod alfa. Daarnaast bestaat er onzekerheid over de manier waarop de verschillende geneesmiddelen voor patiënten met *refractaire* gMG + AChR ingezet zullen worden. Het Zorginstituut verwacht dat, bij vergoeding, zilucoplan binnen de complementremmers een aantrekkelijke alternatief zal zijn vanwege het gebruiksgemak van zilucoplan (injectie versus intraveneus). Hoe de verschuiving van eculizumab naar ravulizumab en zilucoplan er in de praktijk uit zal gaan zien is onduidelijk. Daarmee is het ook onzeker hoe groot de verschuiving van kosten binnen de medisch specialistische zorg naar GVS zal zijn.

Zilucoplan mag ten gevolge van de gelijke waarde ten opzichte van ravulizumab en eculizumab, niet tot meerkosten leiden ten opzichte van de kosten die gepaard gaan met behandeling met eculizumab of ravulizumab.

In deze BIA is gerekend met lijstprijzen. Voor vergoeding van ravulizumab zijn er prijsafspraken gemaakt.^[3] De besparingen door zilucoplan zullen daardoor in werkelijkheid lager zijn. Verder merkt het Zorginstituut op dat er over enkele jaren mogelijk ook biosimilars van eculizumab geregistreerd voor de indicatie gMG op de markt komen, waarmee mogelijk een verdere prijsdaling kan worden bewerkstelligd.

Conclusie: De meerkosten van zilucoplan voor het GVS bedragen ongeveer €3 miljoen.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat zilucoplan (Zilbrysq®) niet onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het GVS. Zilucoplan heeft een gelijke waarde ten opzichte van eculizumab en ravulizumab (beide medisch specialistische zorg). Zilucoplan kan in principe worden opgenomen op bijlage 1B van het GVS mist dit niet tot meerkosten leidt.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Zilucoplan kan op bijlage 1B worden geplaatst. Het Zorginstituut concludeert dat zilucoplan een gelijke waarde heeft ten opzichte van eculizumab en ravulizumab, twee intraveneuze middelen die niet in het GVS zijn opgenomen.

Zilucoplan dient net als eculizumab en ravulizumab alleen na goedkeuring door een indicatiecommissie te worden voorgeschreven. Ook moeten er start- en stopcriteria voor het gebruik van zilucoplan opgesteld worden.

5 Voorstel voor een FK-advies

Zilucoplan heeft een gelijke waarde ten opzichte van eculizumab en ravulizumab bij patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor-antilichaam.

6 Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics zilucoplan.
2. Spierziektencentrum Nederland. Richtlijn autoimmuun myasthenia gravis. 2022.
3. ZIN. Pakketadvies Ravulizumab. pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/12/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ravulizumab-ultomiris-voor-de-behandeling-van-volwassen-patienten-metmyasthenia-gravis>.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport zilucoplan (Zilbrysq®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 19 juli 2024

Colofon

Zaaknummer	2023020176
Volgnummer	2024021820
Contact persoon	Dhr. dr. E. De Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. (Jet) Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	4
1	Inleiding	5
1.1	Aanleiding	5
1.2	Achtergrond	5
1.3	Aandoening	5
1.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	5
1.5	Plaats in de behandeling	6
1.6	PICO	7
2	Resultaten	8
2.1	Omschrijving studies	8
2.1.1	Zilucoplan ^[10, 12]	8
2.1.2	Eculizumab ^[13-15]	8
2.1.3	Ravulizumab ^[16-18]	8
2.2	Gunstige effecten	9
2.2.1	MG-ADL (Patiëntgerapporteerde uitkomstmaat)	9
2.2.2	QMG (Objectieve maat)	9
2.2.3	MG-QOL15 (Maat voor de kwaliteit van leven)	10
2.2.4	MGC (composiet van best presterende onderdelen van de QMG, de MG-ADL, en de Manual Muscle Test)	10
2.2.5	Indirecte vergelijking	11
2.3	Ongunstige effecten	11
2.3.1	Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten	12
2.3.2	Stakers als gevolg van ongunstige effecten	12
2.3.3	Indirecte vergelijking	13
3	Eindbeoordeling	14
3.1	Bespreking relevante aspecten	14
3.2	Eindconclusie	14
3.3	Advies Farmacotherapeutisch Kompas	14
	Literatuur	15

Afkortingen

AChR	Acetylcholinereceptor
BI	Betrouwbaarheidsinterval
EPAR	European public assessment report
FcRn	Neonatale Fc-receptor
gMG	Gegeneraliseerde myasthenia gravis
IVIg	Intraveneus immunoglobuline
MAC	Membrane attack complex
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia Gravis Composiet
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MGFA-PIS	MGFA Post Intervention System
MGII	Myasthenia Gravis Impairment Index
MG-QOL15	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-items
MuSK	Spierspecifieke kinase (muscle-specific kinase)
OLE	Openlabelextensie
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
RR	Relatief risico (risk ratio)
SEM	Standaardfout van het gemiddelde (standard error of the mean)

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van zilucoplan bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

1.2 Achtergrond

Zilucoplan is geregistreerd als aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief testen op antilichamen tegen de AChR. Zilucoplan is een complementremmer die via een subcutane injectie door patiënten of verzorgers zelf thuis kan worden toegediend. De intraveneuze complementremmers eculizumab en ravulizumab zijn eerder voor dezelfde indicatie beoordeeld door het Zorginstituut en worden inmiddels ook vergoed. Deze middelen worden alleen voorgeschreven na goedkeuring door een indicatiecommissie. Eculizumab en ravulizumab vallen onder medisch specialistische zorg en zijn dus niet opgenomen in het GVS.

De registratiehouder van zilucoplan vraagt vergoeding aan voor de behandeling van volwassen patiënten met *refractaire* gMG die positief testen op antilichamen tegen de AChR. Aangezien zilucoplan de derde complementremmer is waarvoor vergoeding voor refractaire gMG wordt aangevraagd en de registratiehouder een gelijke waarde claimt ten opzichte van eculizumab en ravulizumab wordt zilucoplan in een verkort rapport beoordeeld. Er is om deze reden ook geen GRADE-beoordeling uitgevoerd.

1.3 Aandoening

Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Bij MG zijn er antilichamen aanwezig tegen receptoren op het postsynaptische membraan van spiercellen. In de meeste gevallen (80-85%) gaat dit om antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR) of, minder vaak voorkomend, tegen spierspecifieke kinase (muscle-specific kinase, MuSK). Deze antilichamen zorgen via het complementsysteem voor schade en spierzwakte.^[1, 2]

Spierzwakte bij patiënten met MG uit zich op verschillende manieren gedurende de tijd. Bij gegeneraliseerde MG (gMG) zijn spiergroepen in het hoofd, de nek, de romp, en/of ledematen aangetast. Dit kan tot verschillende symptomen leiden: dysartrie (spraakstoornis), stemproblemen, of schorheid; problemen met kauwen en slikken; verminderde gezichtsuitdrukking; spiervermoeidheid en/of zwakte van de ledematen, dijen, en heupen; of betrokkenheid van de ademhalingsspieren. Dit laatste kan resulteren in respiratoire insufficiëntie. Dit wordt een myasthene crisis genoemd en komt voor bij ongeveer 15% van de patiënten met MG, vooral in de eerste jaren van de aandoening. Hoewel patiënten met MG over het algemeen een normale levensverwachting hebben, is een myasthene crisis een levensbedreigende exacerbatie van MG die soms fataal kan zijn.^[1]

De prevalentie van MG in Nederland wordt door Boldingh et al. (2015) geschat op 1,67 per 10.000 inwoners van 16 jaar en ouder, overeenkomend met ongeveer 2.500 volwassen patiënten met MG.^[3] De Ruiter et al. (2021) noemde ook een prevalentie tussen de 1-2 patiënten per 10.000 inwoners. In het Nederlandse myasthenieregister waren in 2019 565 MG-patiënten opgenomen (16-33%).^[4]

1.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De werkgroep Neuromusculaire ziekten (Spierziektencentrum Nederland) van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie heeft in 2018 de richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis opgesteld aan de hand van de International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis uit

2016 (met een update uit 2020), recente reviews, en de bestaande protocollen uit de diverse universitaire medische centra^[5]. De meest recente update van deze richtlijn is van januari 2022^[6].

De medicamenteuze behandeling van MG bestaat uit 3 stappen:

1. Symptomatische behandeling met de acetylcholinesteraseremmers pyridostigmine, neostigmine, of distigmine
2. Immunosuppressieve behandeling met corticosteroïden, meestal prednisolon. Vaak wordt hier een corticoïdsparing middel aan toegevoegd gezien de langetermijnbijwerkingen van hoge doses corticosteroïden. De eerste keuze in Nederland is meestal azathioprine. Indien dit onvoldoende verdragen wordt of onvoldoende effect heeft zijn de alternatieven mycofenolaatmofetil, ciclosporine, of methotrexaat.
3. Intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese/plasmawisseling bij acute exacerbaties van MG

Een subgroep patiënten heeft echter, zelfs bij chronische behandeling met IVIg of plasmaferese/plasmawisseling, een suboptimale respons of is intolerant voor de behandeling. Deze patiënten worden beschouwd als refractair. Er bestaan echter verschillende definities voor refractaire MG in de literatuur en afhankelijk van de definitie die wordt gebruikt, ligt de prevalentie van refractaire MG tussen de 10-20%.

De Nederlandse indicatiecommissie voor eculizumab bij refractaire gMG heeft de volgende definitie voor refractaire gMG met anti-AChR-antilichamen^[7]:

1. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score ≥ 6 .
2. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met IVIg of plasmaferese en dit heeft niet geleid tot controle van de MG-symptomen. Voor de volgende medicijnen wordt daarbij uitgegaan van een minimale behandelduur, tenzij bijwerkingen eerder stoppen noodzakelijk maakten:
 - pyridostigmine: minstens voor de duur van 4 weken
 - corticosteroïden: minstens voor de duur van 6 weken
 - niet-steroïde immunosuppressiva: minstens voor de duur van 3 maanden
 - IVIg of plasmaferese: minstens 4 keer gegeven in een periode van 12 maanden

Bij patiënten met refractaire gMG dient volgens de indicatiecommissie behandeling overwogen te worden met nieuwe geneesmiddelen: rituximab, complementremmers, en remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn).^[8, 9, 6]

1.5 Plaats in de behandeling

Zilucoplan is een complementremmer die via een subcutane injectie door de patiënt of verzorger zelf thuis kan worden toegediend. Zilucoplan remt de effecten van het complementeiwit C5 via een dubbel werkingsmechanisme. Het bindt zich specifiek aan C5, waardoor de splitsing ervan door het C5-convertase naar C5a en C5b wordt geremd. Dit resulteert in een neerwaartse regulatie van de samenstelling en cytolytische activiteit van het membrane attack complex (MAC). Bovendien belemmert zilucoplan, door zich te binden aan de C5b-groep van C5, daarmee de binding van C5b aan C6. Hierdoor wordt de daaropvolgende samenstelling en activiteit van het MAC voorkomen in het geval dat C5b wordt gevormd.^[10]

De aanbevolen dosis zilucoplan komt overeen met ongeveer 0,3 mg/kg en dient eenmaal daags te worden toegediend. Omdat zilucoplan de natuurlijke weerstand van het lichaam tegen infecties remt, moeten patiënten voor behandeling met zilucoplan gevaccineerd worden tegen *Neisseria meningitidis*. Als de behandeling minder dan 2 weken na vaccinatie moet worden gestart, zal de patiënt tot 2 weken na de eerste vaccinatiedosis passende profylactische antibioticabehandeling moeten krijgen.^[10]

Patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het AChR-antilichaam worden volgens de Nederlandse richtlijn momenteel behandeld met de complementremmer eculizumab. Ravulizumab wordt sinds begin 2024 ook vergoed voor deze indicatie. Zilucoplan zal daarom vergeleken worden met zowel eculizumab als ravulizumab.

1.6 PICO

Tabel 1. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met refractaire gMG die positief testen op antilichamen tegen de AChR
Interventie	Zilucoplan
Controle-interventie	Eculizumab of ravulizumab
Cruciale uitkomsten ¹	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiëntgerapporteerde uitkomstmaat (MG-ADL) • Objectieve maat (QMG) • Maat voor de kwaliteit van leven (MG-QOL15(r)) • Composietmaat (MGC of MGII) <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten • Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	GMG is een chronische aandoening waarvoor patiënten doorgaans levenslang behandeld worden. Een follow-upduur van 12 maanden is gewenst.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd geblindeerd onderzoek met een controlegroep wenselijk is wegens het gebruik van subjectieve uitkomstmaten en mogelijke voorkeur van de patiënt en behandelaar.

AChR, acetylcholinereceptor; gMG, gegeneraliseerde myasthenia gravis; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC, Myasthenia Gravis Composiet; MG-QOL15(r), Myasthenia Gravis Quality of Life 15-items (revised); QMG, Quantitative Myasthenia Gravis

¹Een uitgebreide onderbouwing van de cruciale uitkomstmaten en bijbehorende klinische relevantiegrenzen is uiteengezet in het vergoedingsrapport van ravulizumab bij de behandeling van refractaire gMG^[11].

2 Resultaten

2.1 Omschrijving studies

2.1.1 Zilucoplan^[10, 12]

De effectiviteit en veiligheid van zilucoplan bij volwassen patiënten met anti-AChR-antilichaampositieve gMG zijn onderzocht in de RAISE-studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase III-studie. Patiënten met een Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-klasse van II tot IV, een MG Activities of Daily Living (MG-ADL)-score van ≥ 6 en een Quantitative MG (QMG)-score van ≥ 12 werden 1:1 gerandomiseerd naar subcutane behandeling met zilucoplan (0,3 mg/kg; n=86) of placebo (n=88), beide toegevoegd aan standaardtherapie. Na de initiële behandelingsperiode van 12 weken konden patiënten doorstromen in de nog lopende openlabelextensie (OLE)-studie (RAISE-XT). In RAISE-XT krijgen alle patiënten zilucoplan (n=200, waarvan 166 uit de fase 3 RAISE-studie).

Het primaire effectiviteitseindpunt was de verandering in MG-ADL-totaalscore van baseline tot week 12. De belangrijkste secundaire eindpunten waren:

- Verandering in QMG-score van baseline tot week 12
- Verandering in MG-Composiet (MGC)-score van baseline tot week 12
- Verandering in MG Quality of Life 15-item revised (MG-QOL15r)-score van baseline tot week 12
- Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 3 punten)
- Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 5 punten)
- Veiligheid

2.1.2 Eculizumab^[13-15]

De werkzaamheid en veiligheid van eculizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG zijn onderzocht in REGAIN, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie. Na een behandelperiode van 26 weken met eculizumab (n=62) of placebo (n=63) konden patiënten deelnemen aan een OLE van maximaal 4 jaar met alleen eculizumab (n=117, van wie 61 waren overgestapt van placebo naar eculizumab). Patiënten hadden een positieve test voor anti-AChR-antilichamen, een MGFA-klasse II tot IV, een MG-ADL-score van ≥ 6 en waren refractair volgens de één van de volgende vooraf gedefinieerde criteria:

1. Gefaalde behandeling gedurende ten minste één jaar met 2 of meer behandelingen met immunosuppressiva (hetzij in combinatie- of als monotherapie); of
2. Ten minste één gefaalde behandeling met immunosuppressiva en hadden chronische plasmaferse of IVIg nodig om symptomen onder controle te houden.

De primaire uitkomstmaat van REGAIN was de verandering van MG-ADL-totaalscore van baseline tot week 26. Secundaire uitkomstmaten waren:

- Verandering in QMG-score van baseline tot week 26
- Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 3 punten)
- Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 5 punten)
- Verandering in MGC-score van baseline tot week 26
- Verandering in MG-QOL15-score van baseline tot week 26
- Veiligheid

2.1.3 Ravulizumab^[16-18]

De werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab bij volwassen patiënten met zowel refractaire als niet-refractaire gMG zijn onderzocht in CHAMPION-MG, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie. Patiënten met gMG met een positieve test voor anti-AChR-antilichamen, een MGFA-klasse II tot IV, en een MG-ADL-score van ≥ 6 werden

1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ravulizumab (n=86) of placebo (n=89), beide toegevoegd aan standaardtherapie. Na de initiële behandelperiode van 26 weken volgde een openlabelextensie (OLE)-periode van maximaal 4 jaar. Tijdens de OLE kregen alle patiënten ravulizumab (n=158, waarvan 81 overstapten van placebo naar ravulizumab).

In de CHAMPION-MG-studie is niet gerapporteerd welk percentage van de patiënten refractair was. Van de 175 patiënten werden 157 (90%) bij het begin van de studie behandeld met immunosuppressieve standaardtherapieën, 83 patiënten (47%) gebruikten 2 of meer immunosuppressiva bij baseline. In de 2 jaar voor screening tot baseline gebruikten 166 patiënten (95%) immunosuppressiva, waarvan 89 patiënten (51%) meer dan 2. 105 patiënten (60,0%) hadden voor de screening een MG-exacerbatie doorgemaakt, waarvan 98 patiënten (56,0%) tijdens gebruik van therapie. 38 patiënten (21,7%) maakten een myasthene crisis mee, waarvan 36 (20,6%) tijdens gebruik van therapie. 34 patiënten (19%) kregen PE of PP in de 2 jaar voor screening, 76 patiënten (43%) IVIg. De baselinekarakteristieken van deze patiënten komen overeen met de in onderdeel 1.3 genoemde criteria voor refractaire MG.

De primaire uitkomstmaat van CHAMPION-MG was de verandering van baseline tot week 26 in de MG-ADL-totaalscore. Secundaire uitkomstmaten waren:

- Verandering in QMG-totaalscore van baseline tot week 26
- Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 5 punten);
- Verandering in MG-QoL15r-score van baseline tot week 26
- Verandering ten opzichte van baseline in Neuro-QOL-Fatigue score
- Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 3 punten)
- Veiligheid

2.2 Gunstige effecten

2.2.1 MG-ADL (Patiëntgerapporteerde uitkomstmaat)

In Tabel 2 is de verandering van MG-ADL-score bij patiënten behandeld met zilucoplan (van baseline tot week 12), en eculizumab en ravulizumab (van baseline tot week 26) weergegeven. Het behandelingseffect van alle middelen was statistisch significant. Een verbetering van 2 punten op de MG-ADL-schaal wordt als klinisch relevant gezien^[19]. Alleen bij zilucoplan werd deze verbetering behaald. Het in de studies vooraf gedefinieerde relevante verschil van ≥ 3 punten werd bij geen van de middelen behaald.

Tabel 2. Verandering van MG-ADL-score in RAISE, REGAIN, en CHAMPION-MG

	MG-ADL					
	Zilucoplan (n=86)	Placebo (n=88)	Eculizumab (n=57)	Placebo (n=60)	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)
Verandering van baseline tot week 12	-4,4 (95% BI: -5,3; -3,5)	-2,3 (95% BI: -3,2; -1,4)				
Verandering van baseline tot week 26			-4,2 (SEM: 0,49)	-2,3 (SEM: 0,48)	-3,1 (95% BI: -3,8; -2,3)	-1,4 (95% BI: -2,1; -0,7)
Behandelingseffect (95% BI)	-2,1 (-3,2; -1,0) P=0,0004		-1,9 (-3,3; -0,6) P=0,0058		-1,6 (-2,6; -0,7) P=0,0009	

BI, betrouwbaarheidsinterval; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SEM, standaardfout van het gemiddelde

2.2.2 QMG (Objectieve maat)

In Tabel 3 is de verandering van QMG-score bij patiënten behandeld met zilucoplan (van baseline tot week 12), en eculizumab en ravulizumab (van baseline tot week 26) weergegeven. Een verbetering van 2-3 punten op de QMG-schaal wordt als klinisch relevant gezien^[20]. Bij alle drie de middelen werd deze verbetering behaald. Het in de studies vooraf gedefinieerde relevante verschil van ≥ 5 punten werd bij geen van de middelen behaald.

Tabel 3. Verandering van QMG-score in RAISE, REGAIN, en CHAMPION-MG

	QMG					
	Zilucoplan (n=86)	Placebo (n=88)	Ecuzumab (n=57)	Placebo (n=60)	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)
Verandering van baseline tot week 12	-6,2 (95% BI: -7,3; -5,1)	-3,3 (95% BI: -4,3; -2,2)				
Verandering van baseline tot week 26			-4,6 (SEM: 0,60)	-1,6 (SEM: 0,59)	-2,8 (95% BI: -3,7; -1,9)	-0,8 (95% BI: -1,7; 0,1)
Behandeleffect (95% BI)	-2,9 (-4,4; -1,5) P<0,0001		-3,0 (-4,6; -1,3) P=0,0006		-2,0 (-3,2; -0,8) P=0,0009	

BI, betrouwbaarheidsinterval; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis; SEM, standaardfout van het gemiddelde

2.2.3 MG-QOL15 (Maat voor de kwaliteit van leven)

In Tabel 4 is de verandering van MG-QOL15-score bij patiënten behandeld met zilucoplan (van baseline tot week 12), en ecuzumab en ravulizumab (van baseline tot week 26) weergegeven. Bij ecuzumab is de MG-QOL15-score gemeten, bij zilucoplan en ravulizumab de gereviseerde score (MG-QOL15r). Er is geen klinische relevantiegrens gepubliceerd voor de MG-QOL15(r).

Tabel 4. Verandering van MG-QOL15r-score in RAISE, REGAIN, en CHAMPION-MG

	MG-QOL15					
	Zilucoplan (n=86)	Placebo (n=88)	Ecuzumab (n=57)	Placebo (n=60)	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)
Verandering van baseline tot week 12	-5,7 (95% BI: -7,2; -4,1)	-3,2 (95% BI: -4,7; -1,7)				
Verandering van baseline tot week 26			-12,6 (SEM: 1,52)	-5,4 (SEM: 1,49)	-3,3±0,71	-1,6 ±0,70
Behandeleffect (95% BI)	-2,5 (-4,5; -0,5) P=0,0128		-7,2 (-11,5; -3,0) P=0,0010		-1,7 (-3,4; 0,1) P=0,0636	

BI, betrouwbaarheidsinterval; MG-QOL15r, Myasthenia Gravis Quality of Life 15-items revised; SEM, standaardfout van het gemiddelde

2.2.4 MGC (composiet van best presterende onderdelen van de QMG, de MG-ADL, en de Manual Muscle Test)

In Tabel 5 is de verandering van MGC-score bij patiënten behandeld met zilucoplan (van baseline tot week 12) en ecuzumab (van baseline tot week 26) weergegeven. In de CHAMPION-MG-studie met ravulizumab was de MGC geen uitkomstmaat. Een verbetering van 3 punten op de MGC-schaal wordt als klinisch relevant gezien^[21]. Zowel bij zilucoplan als bij ecuzumab wordt deze verbetering behaald.

Tabel 5. Verandering van MGC-score in RAISE en REGAIN

	Zilucoplan (n=86)	Placebo (n=88)	Ecuzumab (n=57)	Placebo (n=60)
Verandering van baseline tot week 12	-8,6 (95% BI: -10,2; -7,0)	-5,4 (95% BI: -7,0; -3,9)		
Verandering van baseline tot week 26			-8,1 (SEM: 0,96)	-4,8 (SEM: 0,94)
Behandeleffect (95% BI)	-3,2 (-5,2; -1,2) P=0,0023		-3,4 (-6,0; -0,7) p=0,0134	

BI, betrouwbaarheidsinterval; MGC, Myasthenia Gravis Composiet; SEM, standaardfout van het gemiddelde

2.2.5 Indirecte vergelijking

Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van zilucoplan en eculizumab of ravulizumab bij gMG. In de eculizumab-studie REGAIN zijn alleen refractaire patiënten geïncludeerd, in RAISE (zilucoplan) was ongeveer de helft van de patiënten refractair, en in CHAMPION-MG met ravulizumab is niet gerapporteerd hoeveel patiënten refractair waren. De populatie in RAISE-studie lijkt qua baselinekarakteristieken wel op die in REGAIN. De patiënten in RAISE en REGAIN lijken iets zieker en zwaarder behandeld dan de patiënten in CHAMPION-MG.

Zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab resulteren alle drie in een verlaging van zowel de door de patiënt beoordeelde MG-ADL-score als de door de behandelaar beoordeelde QMG-score. Zowel bij zilucoplan als eculizumab wordt een verbetering van de MGC-score gezien. Eculizumab zorgt voor een grotere verandering in MG-QOL15-score dan de verandering in MG-QOL15R-score bij zilucoplan en ravulizumab. In de MG-QOL15 kan een maximale score van 60 punten gehaald worden, in de MG-QOL15r is de maximale score 30. Deze twee scores zijn dus niet direct met elkaar te vergelijken. In de OLE's is te zien dat de effecten van zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab aanhouden over een langere termijn van minimaal 60 weken.

In een gepubliceerde meta-analyse van Sacca et al. werden 7 gerandomiseerde studies bij patiënten met gMG geïncludeerd, waaronder RAISE, REGAIN, en CHAMPION-MG^[22]. Uit de meta-analyse wordt geconcludeerd dat de complementremmers eculizumab, ravulizumab, en zilucoplan een vergelijkbare effectiviteit lijken te hebben.

Zoals omschreven in het European public assessment report (EPAR) van ravulizumab zijn de klinische relevantiegrenzen voor de MG-uitkomstmaten opgesteld om gebruikt te worden voor individuele responsanalyses, niet als referentiepunt voor een populatiegemiddeld behandelingseffect^[18]. Gezien de heterogene aard van de aandoening en het ontbreken van een gevalideerde uitkomstmaat voor een groepseffect zijn deze uitkomstmaten toch in de studie gebruikt. Na 12 weken had 73% van de patiënten die behandeld waren met zilucoplan een afname van ≥ 3 punten in MG-ADL-score, vergeleken met 46% bij placebo. Deze afname is strenger dan de klinische relevantiegrens. In REGAIN haalde 59,7% van de patiënten in de eculizumab-arm en 39,7% van de patiënten in de placebo-arm deze afname van ≥ 3 punten. In CHAMPION-MG waren dit 56,7% van de patiënten in de ravulizumab-arm en 34,1% van de patiënten in de placebo-arm. Gekeken naar het aantal patiënten met een daling in QMG-score van 5 punten, ook hier strenger dan de klinische relevantiegrens, lijken zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab ook een gunstiger effect te hebben dan placebo. Na 12 weken haalde 58% van de zilucoplan-patiënten een daling in QMG-score van ≥ 5 punten, tegenover 33% in de placebo-arm. Na 26 weken haalde 45,2% van de patiënten in de eculizumab-arm en 30,0% van de patiënten in de ravulizumab-arm een daling in QMG-score van ≥ 5 punten, tegenover respectievelijk 19% en 11,3% in de placebo-armen.

2.3 Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen van zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab zijn weergegeven in Tabel 6^[10, 23, 24]. Bij eculizumab was de meest ernstige bijwerking meningokokkeninfectie ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), bij ravulizumab waren dit meningokokkeninfectie en meningokokkensepsis ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$). Bij behandeling met zilucoplan werden geen meningokokkeninfecties gerapporteerd.

Tabel 6. Ongunstige effecten van zilucoplan vergeleken met eculizumab en ravulizumab^[10, 23, 24]

	Systeem-/orgaanklasse	Zilucoplan	Eculizumab	Ravulizumab
Zeer vaak voorkomend ($\geq 1/10$)	Maagdarmstelsel-aandoeningen			Diarree, misselijkheid, buikpijn
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats		Pyrexie, vermoeidheid

	Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie		Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis
	Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Hoofdpijn
	Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie, rugpijn
Vaak voorkomend (≥1/100, <1/10)	Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree	Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn	Braken, dyspepsie
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, vermoeidheid, griepachtige aandoening	Influenza-achtige ziekte, koude rillingen, asthenie
	Infecties en parasitaire aandoeningen		Pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, nasofaryngitis, urineweginfectie, orale herpes	Urineweginfectie
	Letsels, intoxicaties, en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reactie	Infusiegerelateerde reactie
	Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, myalgie, pijn in extremiteit	Myalgie, spierspasmen
	Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid	Duizeligheid
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Morfea	Uitslag, pruritus, alopecia	Urticaria, uitslag, pruritus,
	Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Leukopenie, anemie	
	Psychische stoornissen		Insomnia	
	Bloedvat-aandoeningen		Hypertensie	
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten, orofaryngeale pijn	
	Onderzoeken	Verhoogd lipase, verhoogd amylase		
	Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid

2.3.1 Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is niet gerapporteerd in de publicatie van de RAISE-studie of in de EPAR van zilucoplan.

Hiervoor is gebruik gemaakt van het door de registratiehouder aangeleverde clinical study report (CSR) van de RAISE-studie. In de zilucoplan-arm hadden 4 patiënten (4,7%) een ernstig ongunstig effect dat gerelateerd was aan de behandeling. In de placebo-arm waren dit 1 patiënt (1,1%). Dit geeft een relatief risico (RR) van 4,09(95% BI: 0,47; 35,89).

In REGAIN hadden na 26 weken 5 patiënten (8,1%) in de eculizumab-arm een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect gehad tegenover 2 patiënten (3,2%) in de placebo-arm^[15]. Dit geeft een RR van 2,54 (95% BI: 0,52; 12,61). In CHAMPION-MG hadden 2 patiënten (2,3%) in de ravulizumab-arm en 4 patiënten (4,5%) in de placebo-arm een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect gehad^[16]. Dit geeft een RR van 0,52 (95% BI: 0,10; 2,75).

2.3.2 Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In RAISE staakten 4 patiënten (4,7%) in de zilucoplan-arm de behandeling wegens een ongunstig effect. Eén van deze patiënten was overleden aan de gevolgen van COVID-19. In de placebo-arm staakten 2 patiënten (2,3%) de behandeling als gevolg van een ongunstig effect. Eén van deze patiënten kreeg een hersenbloeding met overlijden tot gevolg. Geen van beide

sterfgevallen werd beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met zilucoplan.^[12] Het RR is 2,05 (95% BI: 0,38; 10,88).

In REGAIN staakten na 26 weken 4 patiënten (6,5%) in de eculizumab-arm de behandeling als gevolg van ongunstige effecten, tegenover 0 patiënten in de placebo-arm^[13]. Dit geeft een RR van 9,14 (95% BI: 0,50; 166,33). In CHAMPION-MG staakten van de 86 patiënten in de ravulizumab-arm 2 patiënten (2,3%) de behandeling wegens ongunstige effecten, tegenover 3 patiënten (3,4%) in de placebo-arm^[16]. Dit geeft een RR van 0,69 (95% BI: 0,12; 4,03).

2.3.3 *Indirecte vergelijking*

Zilucoplan lijkt een iets gunstiger effect te hebben op het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met eculizumab. Ravulizumab lijkt een gunstiger effect te hebben op deze ongunstige effecten dan zowel zilucoplan als eculizumab.

3 Eindbeoordeling

3.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van zilucoplan ten opzichte van eculizumab en ravulizumab bij patiënten met refractaire gMG met antilichamen tegen de AChR zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden zijn in dit rapport de RAISE-, REGAIN en CHAMPION-MG-studies geïnccludeerd. In deze studies zijn respectievelijk zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab vergeleken met placebo. De middelen konden dus alleen indirect met elkaar vergeleken worden. De patiënten in RAISE en REGAIN lijken iets zieker en zwaarder behandeld dan de patiënten in CHAMPION-MG.

Zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab resulteren alle drie in een verlaging van zowel de door de patiënt beoordeelde MG-ADL-score als de door de behandelaar beoordeelde QMG-score. Zowel bij zilucoplan als eculizumab wordt een verbetering van de MGC-score gezien. De verandering in MG-QOL15r-score is vergelijkbaar bij zilucoplan en ravulizumab. In de OLE's is te zien dat de effecten van zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab aanhouden over een langere termijn van minimaal 60 weken. In een gepubliceerde meta-analyse wordt geconcludeerd dat de complementremmers eculizumab, ravulizumab, en zilucoplan allemaal een vergelijkbare effectiviteit lijken te hebben.

Zilucoplan lijkt een iets gunstiger effect te hebben op het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten vergeleken met eculizumab. Ravulizumab lijkt een gunstiger effect te hebben op deze ongunstige effecten dan zowel zilucoplan als eculizumab.

Zilucoplan kan via een dagelijkse subcutane injectie door patiënten of verzorgers zelf thuis worden toegediend en heeft dus mogelijk een groter gebruiksgemak dan de intraveneuze middelen eculizumab en ravulizumab.

Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen de gunstige en ongunstige effecten van zilucoplan, eculizumab, en ravulizumab bij patiënten met refractaire gMG met antilichamen tegen de AChR.

3.2 Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat zilucoplan bij volwassen patiënten met refractaire gMG die positief testen op antilichamen tegen de AChR voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zilucoplan heeft daarbij een gelijke waarde ten opzichte van eculizumab en ravulizumab.

Zilucoplan dient net als eculizumab en ravulizumab alleen na goedkeuring door een indicatiecommissie te worden voorgeschreven. Ook moeten er start- en stopcriteria voor het gebruik van zilucoplan opgesteld worden.

3.3 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

Zilucoplan heeft een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van eculizumab en ravulizumab bij patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor-antilichaam.

Literatuur

1. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 176-88.
2. Huijbers MG, Marx A, Plomp JJ, et al. Advances in the understanding of disease mechanisms of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 163-75.
3. Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, et al. Geographical Distribution of Myasthenia Gravis in Northern Europe--Results from a Population-Based Study from Two Countries. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 221-31.
4. Ruiter AM, Strijbos E, de Meel RHP, et al. Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 2021; 31: 622-32.
5. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021; 96: 114-22.
6. Spierziektencentrum Nederland. Richtlijn autoimmuun myasthenia gravis. 2022.
7. Spierziektencentrum Nederland. Eculizumab behandeling voor refractaire auto-immuun myasthenia gravis met acetylcholine receptor (AChR) antistoffen. 2022.
8. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419832242.
9. Mantegazza R and Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617749134.
10. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics zilucoplan. 2023.
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ravulizumab (Ultomiris®) voor de behandeling van volwassen patiënten met myasthenia gravis. 2023.
12. Howard JF, Jr., Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22: 395-406.
13. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; 16: 976-86.
14. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60: 14-24.
15. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) eculizumab. 2017.
16. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVIDoa2100066.
17. Meisel A, Annane D, Vu T, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol* 2023; 270: 3862-75.
18. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) ravulizumab. 2022.
19. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve* 2011; 44: 727-31.
20. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) zilucoplan.
21. Burns TM, Conaway M and Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010; 74: 1434-40.
22. Saccà F, Pane C, Espinosa PE, et al. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol* 2023.
23. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics eculizumab. 2023.
24. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics ravulizumab. 2023.



Budgetimpactanalyse van zilucoplan (Zilbrysq®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis die positief testen op antilichamen tegen acetylcholinereceptoren

Voor beoordeling in het kader van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 15 juli 2024

Colofon

Zaaknummer	202403430
Volgnummer	2024011827
Contactpersoon	Dhr. dr. E. De Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Luyendijk
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	UCB Pharma S.A.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Inhoudsopgave	3
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpactanalyse	10
4	Conclusie	11
5	Referenties	12

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als zilucoplan (Zilbryseq®) bij de behandeling van *refractaire* volwassen patiënten met gegeneraliseerd myasthenia gravis die (gMG) positief testen op antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiënten doelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Zilucoplan (Zilbryseq®) is geregistreerd als aanvulling op de standaardtherapie van volwassen patiënten met gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR.

Er wordt vergoeding aangevraagd voor zilucoplan als aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met *refractaire* gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR. Er is sprake van *refractair* gMG:

1. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score ≥ 6 .
2. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met IVIg of plasmaferese en dit heeft niet geleid tot controle van de MG-symptomen. Voor de volgende medicijnen wordt daarbij uit gegaan van een minimale behandelduur, tenzij bijwerkingen eerder stoppen noodzakelijk maakten:
 - pyridostigmine: minstens voor de duur van 4 weken
 - corticosteroiden: minstens voor de duur van 6 weken
 - niet-steroïde immunosuppressiva: minstens voor de duur van 3 maanden
 - IVIg of plasmaferese: minstens 4 keer gegeven in een periode van 12 maanden

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De beroepsgroep heeft aangegeven dat zilucoplan dezelfde plek in het behandelalgoritme zal krijgen als de reeds beschikbare en vergoede complementremmers eculizumab en ravulizumab. Een verschil tussen zilucoplan en de beschikbare complementremmers is dat het via een subcutane injectie door patiënten of verzorgers zelf thuis kan worden toegediend, waar eculizumab (Epysqli®) en ravulizumab (Ultomiris®) middels intraveneus infuus worden toegediend in het ziekenhuis. Eculizumab en ravulizumab kunnen, gezien de hoge kosten, alleen worden voorgeschreven na goedkeuring door een indicatiecommissie.

Zilucoplan is net als eculizumab en ravulizumab een C5-complementremmer. Zilucoplan vormt daarmee een alternatief voor eculizumab en ravulizumab. Naast de complementremmers wordt op korte termijn mogelijk ook het geneesmiddel efgartigimod alfa (Vyvgart®) toegevoegd aan de behandeling van gMG + AChR, op dezelfde plaats in de behandeling als eculizumab en ravulizumab.^[1] Efgartigimod alfa is ten tijde van het schrijven van deze BIA nog geen vergoede zorg. Toch is het belangrijk deze behandeling te noemen omdat er momenteel een relatief grote groep Nederlandse patiënten met gMG + AChR behandeld worden met dit geneesmiddel middels een *compassionate use* programma (CUP). Deze patiënten komen bij het stoppen van het CUP mogelijk ook in aanmerking voor één van de complementremmers.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De prevalentie van MG in Nederland wordt geschat op 1,67 per 10.000 inwoners wat neer komt op zo'n 2.500 volwassen patiënten met MG.^[2] In het Nederland waren er in 2019 565 MG patiënten bekend in het MG register.^[3]

Zilucoplan zal ingezet worden bij patiënten met *refractaire* gMG, op dezelfde plek als waar momenteel eculizumab en ravulizumab behandelopties zijn. Het is voor deze BIA dus met name relevant hoeveel patiënten er momenteel met deze middelen behandeld worden en wat te verwachten trends zijn voor de toekomst. In de afgelopen jaren zijn er in Nederland 4 patiënten met *refractaire* gMG behandeld met eculizumab.^[4] Ravulizumab is pas sinds eind maart 2024 toegevoegd als (vergoede) behandeloptie in Nederland. Hoeveel patiënten daar nu mee behandeld worden is nog niet bekend, maar het Zorginstituut gaat ervanuit dat er in ieder geval 3 patiënten zijn bijgekomen die eerder in studieverband met ravulizumab werden behandeld.^[4]

De beroepsgroep heeft er de afgelopen jaren bewust voor gekozen patiënten met *refractaire* gMG te behandelen middels deelname aan het CUP van efgartigimod alfa gezien de hoge kosten van eculizumab. Naar schatting worden er momenteel ongeveer 18 patiënten behandeld in dit CUP.^[1] Wanneer dit CUP eindigt doordat efgartigimod alfa beschikbaar komt als vergoede zorg, komt een deel van deze patiënten ook in aanmerking voor de complementremmers. Op basis van een eerdere inschatting van de beroepsgroep, neemt het Zorginstituut aan dat slechts een klein deel van de patiënten die behandeld worden in het CUP zullen overstappen naar een complementremmer (in totaal 5, 3 in jaar 2 en 2 in jaar 3).^[1] Dit aangezien er nog weinig bekend is over de werkzaamheid van efgartigimod alfa ten opzichte van de complementremmers. Dit kleine groepje patiënten komt potentieel ook in aanmerking voor zilucoplan.

Naast bovengenoemde patiënten, verwacht het Zorginstituut dat er jaarlijks ongeveer 4 nieuwe patiënten in aanmerking komen voor behandeling met zilucoplan of een complementremmer (en in de toekomst mogelijk efgartigimod alfa). Deze verwachting is gebaseerd op het (jaarlijks) aantal eerdere aanvragen voor eculizumab en efgartigimod alfa.^[1]

Het Zorginstituut merkt op dat het aantal patiënten dat mogelijk doorstroomt uit het CUP onzeker is. Wanneer besloten wordt efgartigimod alfa niet te vergoeden vanuit het basispakket zullen alle 18 patiënten uit het CUP in aanmerking komen voor een complementremmer. Daarnaast is onzeker welk deel van de patiënten behandeld zal worden met zilucoplan of ravulizumab. Deze onzekerheid wordt vergroot doordat efgartigimod alfa op korte termijn mogelijk ook een optie is. Er zijn dan drie (vier inclusief eculizumab) opties beschikbaar voor *refractaire* gMG.

Marktpenetratie

In deze BIA zal niet gerekend worden met een marktpenetratie, maar met een verdeling van patiënten over de geneesmiddelen in verband met de kleine patiënten aantallen. De bovengenoemde patiënten aantallen vormen de basis voor de berekeningen. Jaarlijks starten er 4 incidente patiënten met een complementremmer. Bij vergoeding van zilucoplan zal een deel van deze patiënten behandeld worden met zilucoplan (de overige met ravulizumab). De beroepsgroep heeft aangegeven dat sommige patiënten de voorkeur hebben voor een intraveneus geneesmiddel en bezoek aan de specialist, waar andere voorkeur zullen hebben voor een subcutaan geneesmiddel dat ze zelf kunnen toedienen. Voor deze BIA heeft het Zorginstituut aangenomen dat er jaarlijks 2 nieuwe patiënten zullen starten met zilucoplan (50%) (Tabel 1). Hoe dit in de praktijk zal uitpakken is onzeker.

De patiënten die reeds behandeld worden met eculizumab (n=4) en ravulizumab (n=3) komen, bij vergoeding, ook mogelijk in aanmerking voor zilucoplan. Hier neemt het Zorginstituut aan dat er 2 (50%) van de 4 patiënten die behandeld worden met eculizumab over zullen stappen op zilucoplan de overige twee stappen over op ravulizumab (vanwege het gebruiksgemak van ravulizumab ten opzichte van eculizumab). Daarnaast neemt het Zorginstituut aan dat 1 patiënt die momenteel wordt behandeld met ravulizumab zal over stappen naar zilucoplan (Tabel 1). Patiënten die overstappen van eculizumab naar ravulizumab, of ravulizumab continueren, blijven de komende jaren dit geneesmiddel gebruiken en stappen niet over op zilucoplan.

Het Zorginstituut neemt verder aan dat er (in totaal) 5 patiënten die momenteel behandeld worden in het CUP van efgartigimod alfa, zullen overgaan op een complementremmer.^[1] Voor deze BIA neemt het Zorginstituut aan dat er daarvan in totaal 3 overstappen naar zilucoplan (2 in jaar 2 en 1 in jaar 3) (Tabel 1). De overige twee stappen over op ravulizumab (1 in jaar 2 en 1 in jaar 3) en worden niet meegenomen in de berekening van deze BIA.

Patiënten die overstappen van eculizumab en efgartigimod alfa naar ravulizumab of zilucoplan stromen aan het begin van het jaar in.

Tabel 1: Geschatte aantal volwassen patiënten met refractair gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met zilucoplan (Zilbrysq®)

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Nieuwe patiënten die in aanmerking komen voor zilucoplan	2	2	2
Patiënten momenteel behandeld met eculizumab die overstappen naar zilucoplan	2	0	0
Patiënten momenteel behandeld met ravulizumab die overstappen naar zilucoplan*	1	0	0
<i>Patiënten momenteel behandeld met efgartigimod alfa in het CUP en die overstappen naar zilucoplan</i>	0	2	1
Continuerende patiënten zilucoplan – totaal	0	5	9
Totaal aantal patiënten zilucoplan	5	9	12

*Voor de substitutie berekening zullen deze patiënten continueren op ravulizumab

Indicatieverbreding en off-label gebruik

De registratiehouder geeft aan geen indicatie-uitbreidingen of off-label gebruik te verwachten. Ook de horizonscan vermeld hier niets over.

2.2 Substitutie

De te substitueren behandeling door zilucoplan is ravulizumab. Het Zorginstituut gaat er voor de berekening van de substitutie vanuit dat alle patiënten die momenteel worden behandeld met eculizumab direct vanaf de start van jaar 1 over zullen stappen naar ravulizumab (vanwege het gebruiksgemak van ravulizumab t.o.v. eculizumab). De patiënten die doorstromen vanuit het CUP van efgartigimod alfa zullen tevens overstappen naar ravulizumab, ook direct vanaf de start van het jaar waarin zij overstappen.

Verder is voor de substitutie belangrijk te vermelden dat zilucoplan een extramuraal geneesmiddel is dat ter beoordeling ligt voor vergoeding vanuit het GVS. De andere complementremmers zijn intramurale geneesmiddelen, welke bekostigd worden middels een add-on binnen de medisch specialistische zorg.

Het Zorginstituut neemt in haar BIA's de kosten van substitutie van geneesmiddelen die via een add-on bekostigd worden mee. Dit omdat besparingen op add-on geneesmiddelen wel duidelijk

geregistreerd worden. Het Zorginstituut laat in haar conclusie en berekeningen duidelijk zien welke kosten onder het GVS en welke onder binnen de medisch specialistische zorg vallen (addon).

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Zilucoplan

De AIP van zilucoplan 16,6mg, 23mg en 32,4mg bedraagt respectievelijk €3.653, €4.808 en €5.682 per verpakking van 7 injecties. De hoeveelheid die moet worden toegediend is afhankelijk van het gewicht van de patiënt (Tabel 2). De behandeling bestaat uit een dagelijkse injectie waarbij patiënten met een gewicht onder de 56kg dagelijks 16,6mg zilucoplan krijgen, patiënten met een gewicht van ≥ 56 tot < 77 kg krijgen 23,0mg en patiënten met een gewicht boven de 77kg 32,4mg.^[5]

De registratiehouder geeft aan (op basis van het Nederlands-Belgisch Myasthenia Register) dat in Nederland ongeveer 3,4% van de patiënten met gMG + AChR een gewicht onder de 56 kg heeft; 34,3% valt in de gewichtscategorie tussen 56 en 77kg; en 62,3% in de gewichtsklasse van 77 kg en meer (zie Tabel 2).^[6] In deze BIA wordt op basis van deze verdeling een gewogen gemiddelde dosering berekend, wat neer komt op 28,6mg en €5.314 voor 7 injecties (Tabel 2 & Tabel 4). Het Zorginstituut neemt geen kosten voor verspilling mee, aangezien er in de praktijk 1 injectie gegeven zal worden. De totale behandelkosten voor het eerste half jaar komen daarmee op: €138.166. Een heel jaar behandelen kost €276.333 (Tabel 4).

Tabel 2: Gewichtsafhankelijk doseringsschema zilucoplan voor volwassen patiënten

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis	Doseringsinterval	Percentage patiënten dat behoort tot de gewichtsklasse*	Prijs per verpakking van 7 injecties
< 56	16,6mg	Dagelijks	3,4%	€3.653
≥ 56 tot < 77	23,0mg	Dagelijks	34,3%	€4.808
≥ 77	32,4mg	Dagelijks	62,3%	€5.682
Gewogen gemiddelde				€5.314

*op basis van een berekening van de registratiehouder gebaseerd op het MG register

Ravulizumab

Ravulizumab kost €4.320 (AIP) per flacon van 300mg.^[4] De hoeveelheid die(intraveneus) moet worden toegediend is afhankelijk van het gewicht van de patiënt (Tabel 3). De behandeling start met een éénmalige oplaaddosis en na 2 weken volgt de onderhoudsfase waarbij de patiënt elke 8 weken een onderhoudsdosis krijgt. Deze oplaaddosering is ook nodig wanneer patiënten overstappen van eculizumab naar ravulizumab of van efgartigimod alfa naar ravulizumab.^[7]

In de het Nederlands/Belgisch MG register had 6,3% van de patiënten met gMG en AChR een gewicht tussen de 40 en 60 kg; 75,0% een gewicht tussen de 60 en 100 kg en 18,7% een gewicht boven de 100kg (Tabel 3).^[6] Voor de oplaaddosis komt het gewogen gemiddelde neer op 2.737mg (week 1+2) en voor de onderhoudsfase 3.337mg elke 8 weken. Op basis van deze gemiddelden wordt het aantal flacons per toediening bepaald (zie Tabel 3 en Tabel 4). Het Zorginstituut neemt geen kosten voor verspilling mee, aangezien er in de praktijk per gewichtsrang een vastgesteld aantal 'hele' flacons toegediend wordt. De totale behandelkosten voor het eerste half jaar komen daarmee op: €185.568. Een heel jaar behandelen inclusief oplaaddosering kost €339.737 en zonder oplaaddosering €312.338 (Tabel 4).

Tabel 3: Gewichtsafhankelijk doseringsschema ravulizumab voor volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan of gelijk aan 40 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Oplaaddosis (mg)	Onderhoudsdosis (mg)	Doseringsinterval	Percentage patiënten dat behoort tot de gewichtsklasse*
≥ 40 tot < 60	2.400	3.000	Om de 8 weken	6,3%
≥ 60 tot < 100	2.700	3.300	Om de 8 weken	75,0%
≥ 100	3.000	3.600	Om de 8 weken	18,7%
Gewogen gemiddelde	2.737	3.337		

*op basis van een berekening van de registratiehouder gebaseerd op het MG register

Tabel 4: Kosten per patiënt voor toepassing van zilucoplan en ravulizumab

	Zilucoplan	Ravulizumab
Hoeveelheid per injectieflacon	16,6 mg, 23 mg en 32,4 mg Gemiddeld 28mg	300 mg
Prijs per verpakking	€3.653, €4.808 en €5.682 Gemiddeld €5.314 per 7 flacons	€4.320 per flacon
Dosering - oplaad	n.v.t.	Week 1 en 2: 2.737 mg (gemiddeld) Vanaf week 3 (onderhoud): 3.337 elke 8 weken (gemiddeld)
Gemiddeld aantal flacons per toediening - oplaad	n.v.t.	9,12 (eerste 2 weken) 11,12 (elke 8 weken)
Dosering - onderhoud	Gemiddeld 28mg per dag	3.337mg
Gemiddeld aantal flacons per toediening - onderhoud	1	11,12
Toedieningsfrequentie onderhoudsfase	Dagelijks	Elke 8 weken
Aantal cycli per jaar	365 (52 * een verpakking met 7 flacons)	6,5
Totale kosten per jaar (continuerende patiënten)	€276.333	€312.338 €339.737**
Totale kosten per half jaar (incidente patiënten)	€138.166	€183.568

**Inclusief oplaaddosering voor de patiënten die direct aan het begin van het jaar vanuit het CUP overgaan op ravulizumab of overgaan van eculizumab op ravulizumab

Het Zorginstituut merkt op dat ravulizumab in het ziekenhuis toegediend worden middels een intraveneuze toediening, waar zilucoplan door patiënten of verzorgers thuis kan worden toegediend. Mogelijk ontstaat er een kleine (maatschappelijke) besparing doordat patiënten die overgaan op zilucoplan geen kosten meer maken van dagbehandelingen in het ziekenhuis. Deze kosten neemt het Zorginstituut niet mee in haar BIAs.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Zilucoplan zal worden ingezet op dezelfde plek in het behandelalgoritme als de bestaande complementremmers eculizumab en ravulizumab
- Het potentieel aantal patiënten dat in aanmerking komt voor complementremmers stijgt met 4 patiënten per jaar, 2 hiervan zullen bij vergoeding van zilucoplan met zilucoplan behandeld worden
- Een deel van de patiënten die reeds behandeld wordt met eculizumab en ravulizumab zullen ook overgaan op zilucoplan. Het Zorginstituut heeft aangenomen dat het er 2 (van de 4) zijn die momenteel met eculizumab worden behandeld en 1 van de 3 die momenteel worden behandeld met ravulizumab
- Een deel van de patiënten die momenteel in het CUP van efgartigimod alfa behandeld worden komen ook in aanmerking voor zilucoplan. Het Zorginstituut heeft aangenomen dat dat er in totaal 3 patiënten zullen overstappen vanuit het CUP naar zilucoplan, 2 in jaar 2 en 1 in jaar 3.
- Er zijn geen patiënten die de behandeling staken
- Er wordt uitgegaan van een gewogen gemiddelde dosis, op basis van de dosis per lichaamsgewichtscategorie. Gegevens over het percentage patiënten per lichaamsgewichtscategorie is gebaseerd op de patiënten met MG + AChR in de Nederlandse/Belgische MG registratie
- Nieuw startende patiënten op ravulizumab en zilucoplan stromen halverwege het jaar in
- Patiënten die overstappen van efgartigimod alfa naar zilucoplan en ravulizumab stromen aan het begin van het jaar in.
- Patiënten die overstappen van efgartigimod alfa of eculizumab naar ravulizumab hebben een oplaaddosis nodig van ravulizumab
- De therapietrouw is 100%
- In deze BIA worden zowel de kosten die vallen onder het GVS als de kosten die vallen onder de medisch specialistisch zorg afzonderlijk weergegeven

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer zilucoplan (Zilbrysq®) aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor volwassen patiënten met refractair gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR. In de tabel zijn de geneesmiddelkosten meegenomen zowel van geneesmiddelen die vallen onder het GVS als van geneesmiddel die betaald worden middels add-ons binnen de medisch specialistische zorg. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van zilucoplan (Zilbrysq®) aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met refractair gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR

Zilucoplan (GVS)				Substitutie ravulizumab – Medische Specialistische Zorg			Vershil
Patiënten aantallen zilucoplan				Patiënten aantallen ravulizumab			
Jaar	Nieuw	Overstappers	Continuerend	Nieuw	Overstappers	Continuerend	
1	2	3	0	2	2	1	
2	2	2	5	2	2	5	
3	2	1	9	2	1	9	
Kosten per patiënt - zilucoplan				Kosten per patiënt - ravulizumab			
	€138.166	€276.333		€183.568	€339.737	€312.338	
Jaar	Totale kosten - zilucoplan			Totale kosten ravulizumab			
	Nieuw	Overstappers	Continuerend	Nieuw	Overstappers	Continuerend	
1	€276.333	€828.998	€0	€367.136	€679.473	€312.338	
2	€276.333	€552.665	€1.381.663	€367.136	€679.473	€1.561.688	
3	€276.333	€ 276.333	€2.486.994	€367.136	€339.737	€2.811.039	
Jaar	Totale kosten - zilucoplan			Totale kosten ravulizumab			Vershil
1	€1.105.331			€1.358.946			€ -253.616
2	€2.210.661			€2.608.297			€ -397.635
3	€3.039.660			€3.517.911			€ -478.251

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames rondom de patiënten aantallen, gewicht van de patiënten, inzet van verschillende nieuwe behandelingen in de praktijk, doorstroom vanuit het CUP van efgartigimod alfa en substitutie zal opname op lijst 1B van het GVS van zilucoplan (Zilbrysq®) als aanvulling op de standaardtherapie bij volwassen patiënten met *refractaire* gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR gepaard gaan met meerkosten van ongeveer €3,0 miljoen voor het GVS in het derde jaar na introductie. Wanneer er rekening wordt gehouden met de substitutie van geneesmiddelen die vallen binnen de medisch specialistisch zorg (ongeveer €3,5 miljoen in jaar 3) zal de introductie van zilucoplan (Zilbrysq®) gepaard gaan met besparingen van ongeveer €0,5 miljoen in jaar drie na introductie.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na introductie 12 patiënten behandeld zullen worden met zilucoplan. Er bestaat onzekerheid rondom dit aantal patiënten. Het Zorginstituut verwacht dat patiënten die binnenkort met het CUP van efgartigimod alfa stoppen in aanmerking komen voor behandeling met C5 remmers. Hoeveel patiënten er werkelijk zullen overstappen is onduidelijk en zal ook afhangen van de vergoedingsbeslissing omtrent efgartigimod alfa. Daarnaast bestaat er onzekerheid over de manier waarop de verschillende geneesmiddelen voor patiënten met *refractaire* gMG + AChR ingezet worden. Het Zorginstituut verwacht dat, bij vergoeding, zilucoplan binnen de complementremmers een aantrekkelijke alternatief zal zijn vanwege het gebruiksgemak van zilucoplan (injectie versus intraveneus). Hoe de verschuiving van eculizumab naar ravulizumab en zilucoplan er in de praktijk uit zal gaan zien is onduidelijk. Daarmee is het ook onzeker hoe groot de verschuiving van de kosten binnen de medisch specialistische zorg naar GVS zal zijn.

Zilucoplan zou op basis van de gelijke waarde opzichte van ravulizumab en eculizumab, niet tot meerkosten moeten leiden ten opzichte van de kosten die gepaard gaan met behandeling met eculizumab of ravulizumab.

In deze BIA is gerekend met lijstprijzen. Voor vergoeding van ravulizumab zijn er prijsafspraken gemaakt.^[4] De besparingen door zilucoplan zullen daardoor in werkelijkheid lager zijn. Verder merkt het Zorginstituut op dat er over enkele jaren mogelijk ook biosimilars van eculizumab geregistreerd voor de indicatie gMG op de markt komen, waarmee mogelijk een verdere prijsdaling kan worden bewerkstelligd.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 juni 2024.

5 Referenties

1. ZorginstituutNederland. Pakketadvies efgartigimod alfa (Vyvgart®) voor de behandeling van myasthenia gravis 2024 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/05/29/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-efgartigimod-alfa-vyvgart>].
2. Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, Dekker L, Heldal AT, Lipka A, et al. Geographical distribution of myasthenia gravis in northern europe-results from a population-based study from two countries. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):221-31.
3. Ruiters AM, Strijbos E, de Meel RH, Lipka AF, Raadsheer WF, Tannemaat MR, et al. Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(7):622-32.
4. ZIN. Pakketadvies Ravulizumab [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/12/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-ravulizumab-ultomiris-voor-de-behandeling-van-volwassen-patienten-met-myasthenia-gravis>].
5. SmPC zilucoplan.
 6. UCB Pharma (2024). Patiëngegevens Nederlandse patiënten uit het Nederlands-Belgisch Myasthenie Register in de Budgetimpactanalyse zilucoplan (Zilbrysq®).
 7. SmPC ravulizumab.