

**Zorginstituut Nederland**Fondsen & Informatie-
management
Risicoverevening,
Beheerskosten & SubsidiesWillem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Datum

21 april 2022

Onze referentie

2022007665

memo

Verantwoording regulier onderhoud extreem hoge
kosten(EHK)-clusters voor vereveningsjaar 2023

Samenvatting

De extreem hoge kostenclusters (EHK's) zijn FKG-klassen met als doel het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen. Bij de EHK's is de medisch-inhoudelijke indeling losgelaten en zijn met name de empirisch bepaalde kosten leidend voor de indeling in clusters. In regulier onderhoud beoordeelt het Zorginstituut welke middelen voor het komende vereveningsjaar in een EHK moeten worden opgenomen en hoeveel EHK-clusters toegepast moeten worden.

Het Zorginstituut stelt voor om voor vereveningsjaar 2023 23 geneesmiddelen in vier verschillende EHK-clusters mee te nemen.

Voorstel EHK-indeling vereveningsjaar 2023

ATC-code	ATC-Naam	Huidige FKG (model 2022)	Voorstel FKG (model 2023)
R07AX30	LUMACAFITOR & IVACAFITOR	CFP	EC1
L01XC19	BLINATUMOMAB	CAN	EC1
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EC1
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EC1
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EC1
R07AX02	IVACAFITOR	CFP	EC1
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EC1
C10AX12	LOMITAPIDE	EC2	EC2
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EC2
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EC2
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC1	EC2
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC1	EC2
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EC2
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EC2
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EC2
N07XX08	TAFAMIDIS	EC1	EC2
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EC3
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EC3
M05BX05	BUROSUMAB		EC3
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EC4
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EC4
A16AB17	CERLIPONASE ALFA		EC4
A16AB14	SEBELIPASE ALFA		EC4

Eén middel dat in model 2022 in een EHK zat, voldoet nu niet meer aan de criteria voor een EHK. Het gaat om het middel Dinutuximab beta (L01XC16). Dit middel is in het vorige regulier onderhoud voor model 2022 overgeheveld van de FKG-klasse CAN 'Kanker o.b.v. add-on' naar een EHK. We stellen daarom voor om dit middel in model 2023 weer op te nemen in de FKG-klasse CAN.

Voorstel aanpassing beoordelingskader

Het vorig jaar aangescherpte en uitgebreide beoordelingskader werkt goed bij de selectie van geneesmiddelen voor een EHK. Toch stellen we voor om het beoordelingskader aan te scherpen zodat ten minste voldaan moet worden aan de criteria gericht op farmaciekosten (E1 en/of E2). Dat is nu ook goed mogelijk omdat – in tegenstelling tot eerdere jaren – we nu ook over de intramurale farmaceutische vervolgcosten beschikken. Bij 1 geneesmiddel leidde het beoordelingskader nu namelijk tot een EHK, terwijl we van mening zijn dat het geneesmiddel niet in een EHK thuishoort vanwege relatief lage farmaciekosten. Omdat de EHK's primair zijn ontwikkeld om het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen, stellen we voor dit geneesmiddel niet op te nemen en het beoordelingskader aan te scherpen.

Daarnaast adviseren we om, naast de cijfers uit de GIP-databank, de (farmaceutische) vervolgcosten van het geneesmiddel voor meerdere jaren te bekijken. Nu vallen alleen de vervolgcosten in het kostenjaar onder het beoordelingskader. Naar verwachting resulteert dit in meer stabiliteit van de EHK-indeling.

Aanbevelingen voor volgend groot onderhoud

Voor een volgend groot onderhoud adviseren we om te onderzoeken of een aparte FKG-klasse voor dure CF-middelen gemaakt kan worden. De behandelingen voor cystische fibrose zijn sterk in ontwikkeling en het is bekend dat er in de komende jaren nog meer dure middelen bij zullen komen. Dit leidt tot een stijging in het aantal gebruikers waardoor een eigen FKG-klasse opportuun wordt. Als er een aparte klasse is, kunnen middelen al bij het onderhoud voor de reguliere FKG-klassen worden toegevoegd. Dat is sneller dan via regulier onderhoud voor de EHK's omdat in dit laatste geval de vervolgcosten bekend moeten zijn.

We bevelen daarnaast aan om te onderzoeken of er andere mogelijkheden zijn om extreem dure geneesmiddelen te compenseren. In dit regulier onderhoud kwam een tweetal extreem dure geneesmiddelen naar voren: Sebelipase alfa en Cerliponase alfa voor een zeer kleine patiëntgroep. Het is de vraag of de EHK's het juiste instrument zijn om dergelijke hoge kosten te verevenen. De patiëntgroepen zijn te klein om deze middelen in een apart cluster op te nemen.

1 Inleiding

De extreem hoge kostenclusters (EHK's) zijn FKG-klassen met als doel het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen. Hierbij is de medisch-inhoudelijke indeling losgelaten en zijn met name de empirisch bepaalde kosten leidend. Om te selecteren welke geneesmiddelen in een EHK moeten worden opgenomen, is een beoordelingskader opgesteld door VWS (WOR 899). Dit beoordelingskader is in het recente groot onderhoud van de FKG's voor modeljaar 2022 verder aangescherpt en uitgebreid (WOR 1027a).

In jaarlijks regulier onderhoud beoordeelt het Zorginstituut welke middelen voor het komende vereveningsjaar in een EHK moeten worden opgenomen. Bij dit onderhoud wordt ook onderzocht hoeveel EHK-clusters toegepast moeten worden. Dit memo beschrijft het regulier onderhoud voor vereveningsjaar 2023.¹

Het volgende hoofdstuk beschrijft het beoordelingskader. In hoofdstuk 3 volgt de selectie van EHK-middelen voor vereveningsjaar 2023. Hoofdstuk 4 gaat in op de samenstelling van de EHK-clusters. In hoofdstuk 5 volgen de modelresultaten van de nieuwe indeling. Hoofdstuk 6 bevat de conclusies en aanbevelingen.

2 Beoordelingskader EHK-geneesmiddelen

Het aangescherpte beoordelingskader bevat in totaal 13 criteria, zie box 1. Het doel van de aanscherping (de zogenoemde E-criteria) is om bij de selectie van geneesmiddelen voor de EHK's beter rekening te houden met onzekerheid in de empirische resultaten. Zo wordt zo veel mogelijk voorkomen dat geneesmiddelen het ene jaar wel en het andere jaar niet voldoen aan de criteria.

Geneesmiddelen lopen de criteria uit het beoordelingskader via een stroomschema door om tot een eindoordeel te komen (figuur 1). Als middelen niet aan de empirische of medisch-inhoudelijke criteria voldoen of niet risicodragend zijn (de zogenoemde C-criteria), vallen ze af. Als ze hier wel aan voldoen, volgt beoordeling op basis van de E-criteria. Omdat de EHK's primair zijn ontwikkeld om het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen, is het allereerst van belang dat geneesmiddelen leiden tot hoge farmaceutische vervolgcosten (E1) óf dat er sprake is van een hoge vergoeding per gebruiker (E2). Als geneesmiddelen aan één van deze criteria voldoen, volgt een toets op stabiliteit (via criteria E7 en E8). Middelen waarbij geen twijfels zijn over de stabiliteit, worden aangemerkt als EHK-middel. Als er wel twijfels zijn over de stabiliteit volgt verdiepend medisch-inhoudelijk onderzoek voordat wordt bepaald of het geneesmiddel in een EHK thuishoort.

Als geneesmiddelen niet aan het criterium voor hoge farmaceutische kosten (E1) én niet aan het criterium voor hoge vergoeding per gebruiker (E2) voldoen, volgt nadere analyse via de exclusiecriteria (E3 tot en met E6). Deze zijn ontwikkeld om te toetsen of de middelen niet 'per toeval' op de lijst zijn gekomen en er dus een kans op onbetrouwbare resultaten is. Als middelen maar aan één van deze exclusiecriteria voldoen, kunnen zij via E7 en E8 alsnog als EHK-middel worden aangemerkt.

¹ Dit jaar voert het Zorginstituut voor het eerst dit regulier onderhoud voor de EHK's uit.

Box 1 Het beoordelingskader bestaat uit 13 criteria

Empirische criteria (beide voldoen)

- C1. De gemiddelde vervolgcosten van gebruikers zijn minimaal € 100.000
- C2. De gemiddelde meerkosten van gebruikers zijn minimaal € 50.000

Medisch-inhoudelijke criteria (beide voldoen)

- C3. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor een chronische aandoening
- C4. De vervolgcosten worden met name veroorzaakt door de chronische aandoening

Overige criteria (voldoen)

- C6. Verzekeraars dragen risico over het geneesmiddel en het geneesmiddel zit niet meer in de trialfase in het jaar van analyse.

Inclusiecriteria (minimaal 1x voldoen)

- E1. De gemiddelde farmaceutische vervolgcosten van gebruikers zijn minimaal € 90.000
- E2. De gemiddelde vergoeding per gebruiker is minimaal € 90.000 in jaar t-1, t en t+1¹

Exclusiecriteria (maximaal 1x voldoen)

- E3. De gemiddelde vergoeding per gebruiker is lager dan € 50.000 in jaar t
- E4. Het geneesmiddel is in jaar t-1 nieuw op de markt
- E5. De prevalentie van het geneesmiddel is kleiner of gelijk aan 5 verzekerdenjaren
- E6. De variantiecoëfficiënt² van de vervolgcosten is hoger dan 50%

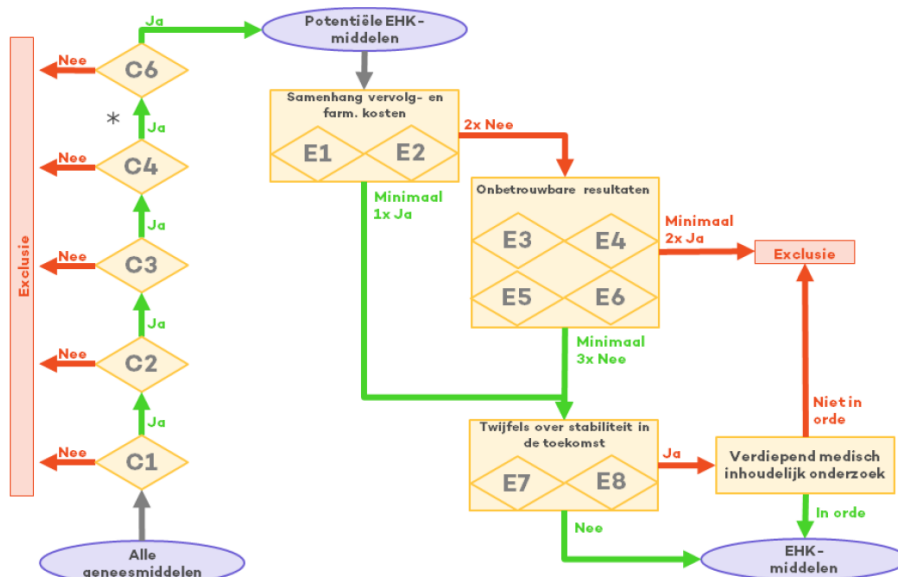
Signaleringscriteria (bij minimaal 1x voldoen volgt verdiepend onderzoek)

- E7. Er is een sterke daling of stijging (+/- 25%) in de gemiddelde vergoeding per gebruiker in t+1 t.o.v. t
- E8. Er is een verdubbeling of halvering van het aantal gebruikers in t+1 t.o.v. t

¹ t is het kostenjaar van het regulier onderhoud.

² de variantiecoëfficiënt is per gebruikersgroep de standaarddeviatie van de vervolgcosten gedeeld door de gemiddelde vervolgcosten.

Figuur 1 De beoordeling van EHK-middelen gaat via een stroomschema



3 Selectie van EHK-middelen voor model 2023

3.1 Gebruikte gegevens

Om het regulier onderhoud voor de EHK's uit te kunnen voeren, is het nodig om inzicht te hebben in de vervolg- en meerkosten van verzekerden. Dat kan op basis van het OT-bestand. We koppelen hiervoor de volgende bestanden:

- *OT-bestand 2022*
Dit bestand bevat per verzekerde de zorgkosten in 2019 en de FKG-indeling op basis van farmaciegebruik in 2018. Daarnaast bevat dit bestand de extramurale farmaceutische vervolgcosten in 2019.
- *Intramurale farmaceutische vervolgcosten 2019*
In het OT-bestand 2022 is bij de vervolgcosten geen onderscheid gemaakt tussen DBC- en add-on-declaraties. Om toch inzicht te hebben in de intramurale farmaceutische vervolgcosten in 2019 is een aanvullend bestand van Vektis ontvangen waarin deze uitsplitsing wel is gemaakt.
- *Declaratiegegevens farmacie en add-on in 2018*
Het gaat hier om de declaratiegegevens voor extramurale farmacie en add-on geneesmiddelen. Deze bestanden zijn op het niveau van een declaratie en bevatten onder andere het voorgeschreven geneesmiddel. We hebben deze bestanden verrijkt met de ATC-code van de werkzame stof op basis van de G-standaard.
- *Informatie over vergoedingen en aantallen gebruikers in de GIP-databank in 2018, 2019 en 2020.*
Informatie uit de GIP-databank wordt gebruikt om inzicht te krijgen in de gemiddelde vergoeding per gebruiker en de stabiliteit hiervan. De criteria E2, E3, E7 en E8 zijn gebaseerd op deze cijfers.

In de beoordeling van de geneesmiddelen kijken we zowel naar de farmaceutische vervolgcosten in 2019 als de vergoeding per gebruiker in 2019. De farmaceutische vervolgcosten geven een beeld van de kosten die de verzekerden in 2019 maken als zij deze middelen in 2018 gebruiken. Het is dus niet per definitie het geval dat deze mensen in 2019 het middel ook nog gebruiken. Het is daarnaast belangrijk om te realiseren dat dit de totale kosten betreft voor alle middelen die verzekerden in 2019 gebruiken en dus niet de vervolgcosten van een specifiek middel. In deze kosten zijn prijsafspraken verwerkt.

De vergoeding per gebruiker in 2019 geeft een beeld van de vergoedingen die in 2019 zijn uitgekeerd voor de mensen die dit middel in 2019 gebruiken. Dit geeft inzicht in de kosten van het specifieke middel. Voor de gegevens op basis van de GIP-databank geldt dat bij de interpretatie enige voorzichtigheid geboden is. Allereerst zijn in de GIP-databank de prijsafspraken niet verwerkt. De uiteindelijke feitelijke vergoeding kan dus lager zijn. In de GIP-databank kunnen daarnaast verzekerden meerdere keren voorkomen bij verschillende geneesmiddelen. Dit geeft een vertekening in het aantal gebruikers als er een nieuw geneesmiddel bijkomt en patiënten gedurende het jaar overstappen op dit nieuwe middel. Dan telt deze gebruiker bij beide middelen als één persoon mee en wordt de gemiddelde vergoeding berekend over het gehele jaar. Dit resulteert dan in een lage gemiddelde vergoeding per gebruiker. Tot slot geeft de GIP-databank alleen inzicht in de direct gemaakte kosten en niet in de vervolgcosten. Hierdoor kunnen geneesmiddelen van jaar op jaar duur zijn, maar niet voorspellend voor de

zorgkosten van een jaar later. Dit treedt op wanneer het geneesmiddel slechts kortdurend gebruikt wordt.

3.2 Toepassing empirische criteria (C1 & C2)

We starten de selectie van EHK-middelen, net als in het regulier onderhoud van vorig jaar, met toepassing van de criteria C1 en C2.² Er zijn 44 middelen die aan C1 (gemiddelde vervolgcosten van minimaal € 100.000) voldoen en 35 middelen die aan C1 én C2 (gemiddelde meerkosten van minimaal € 50.000) voldoen. Deze 35 middelen staan in Tabel 1, onderaan dit hoofdstuk.

Eén middel dat in model 2022 in een EHK zat, voldoet nu niet meer aan C1 & C2. Het gaat om het middel Dinutuximab beta (L01XC16) met gemiddelde vervolg- en meerkosten in 2019 van respectievelijk € 75.013 en € 18.745. Dit middel is in het vorige regulier onderhoud juist overgeheveld van de FKG-klasse CAN 'Kanker o.b.v. add-on' naar EHK-1. De (sterke) daling in vervolg- en meerkosten kan zijn veroorzaakt door een toename in het aantal verzekerdenjaren van 8 in 2017 naar 18 in 2018. De groep gebruikers kan hierdoor van samenstelling gewijzigd zijn. We zien ook een grote spreiding bij de vervolgcosten (variantiecoëfficiënt is 191%). Daarnaast lijkt het erop dat dit middel relatief kort wordt gebruikt: van de 18 verzekerden die dit middel in 2018 gebruikten, gebruiken minder dan 5 het middel ook nog in 2019. Deze 18 verzekerden gebruiken ook nauwelijks andere intramuraal verstrekte geneesmiddelen. We stellen daarom voor om dit middel in model 2023 weer op te nemen in de FKG-klasse CAN.

3.3 Toepassing overige criteria

Voor de overgebleven 35 middelen zijn alle criteria uit het beoordelingskader ingevuld (Tabel 1). Bij de beoordeling van deze middelen maken we onderscheid naar de wijze waarop zij zijn ingedeeld in model 2022: in een EHK, een reguliere FKG of helemaal niet ingedeeld. We bespreken de middelen per categorie apart. De reden hiervoor is dat bij middelen die nu al in een EHK of reguliere FKG zitten de beoordeling of het om een chronische aandoening gaat al is gedaan in het groot onderhoud van 2021 (WOR 1027a). Zij voldoen dus allen aan de medisch-inhoudelijke criteria C3 & C4. Bij nieuwe middelen is dat niet automatisch het geval.

In aanvulling op het beoordelingskader doen we ook verdiepend medisch-inhoudelijk onderzoek als een middel wordt aangewezen als EHK-middel, maar op dit moment in een reguliere FKG zit. De reden hiervoor is dat we zo veel mogelijk willen voorkomen dat middelen heen en weer 'springen' tussen reguliere FKG's en EHK's.

Van de 35 middelen die aan C1 en C2 voldoen, zaten 17 in model 2022 ook in een EHK en 9 middelen zaten in model 2022 in een reguliere FKG (7 middelen in de FKG-klasse CAN 'Kanker o.b.v. add-on' en 2 in de FKG-klasse CFP 'Cystic fibrosis'). De overige 9 middelen zijn nieuw.

3.3.1 Huidige EHK-middelen

² Om de meerkosten voor C2 te berekenen, schatten we het model opnieuw. Daarbij worden de middelen uit de C1-lijst niet ingedeeld in een FKG om zo een zuiver beeld te krijgen van de meerkosten voor deze middelen.

De 17 middelen die aan de criteria C1 & C2 voldoen én in model 2022 in een EHK zitten, voldoen allen automatisch aan de medisch-inhoudelijke criteria C3 & C4. Verzekeraars dragen bovendien over al deze middelen risico (C6). Voor al deze middelen geldt daarnaast dat zij voldoen aan de criteria hoge farmaceutische vervolgcosten en/of hoge vergoeding per gebruiker (E1 & E2). Dit betekent dat zij via het stroomschema uit het beoordelingskader naar de signaleringscriteria gaan (E7 & E8). Voor één middel (Lomitapide – C110AX12) volgt op basis hiervan verdiepend onderzoek. Voor de overige middelen is er geen sprake van signalering en zijn daarmee geen twijfels over de stabiliteit. Deze middelen worden dus aangemerkt als EHK-middel.

Bij Lomitapide is de gemiddelde vergoeding per gebruiker hoog, maar daalt deze sterk van € 214.190 in 2018 naar € 185.180 in 2019 en € 137.970 in 2020. Dit is de reden dat het middel voldoet aan signaleringscriterium E7. De daling in de gemiddelde vergoeding per gebruiker is toe te wijzen aan een daling in het aantal DDD's per gebruiker. De gemiddelde DDD's per gebruiker zijn op basis van de GIP-databank sterk gedaald van 101 mg in 2018 naar 83 mg in 2019 en 47 mg in 2020. De WHO laat echter zien dat de DDD-waarde van Lomitapide 40 mg is.³ Dit wordt bevestigd door het GVS-advies van het Zorginstituut uit 2015 over Lomitapide.⁴ De DDD-waarde van Lomitapide in 2020 sluit hier op aan. Het is onduidelijk waarom de DDD-waarde in de voorgaande jaren zo hoog was. Het is wel de verwachting dat de DDD-waarde (en dus de vergoeding per gebruiker) stabiel blijft en niet verder zal dalen dan 40 mg. We stellen daarom voor om Lomitapide in te delen in een EHK in model 2023.

Dit resulteert voor de huidige EHK-middelen tot het volgende voorstel voor model 2023:

ATC-code	ATC-Naam	Huidige FKG (model 2022)	Voorstel FKG (model 2023)
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC1	EHK
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EHK
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EHK
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EHK
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC1	EHK
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EHK
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EHK
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EHK
N07XX08	TAFAMIDIS	EC1	EHK
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EHK
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EHK
C10AX12	LOMITAPIDE	EC2	EHK
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EHK
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EHK
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EHK
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EHK
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EHK

³ [WHOCC - ATC/DDD Index](#)

⁴ [GVS-advies lomitapide \(Lojuxta®\) bij homozygote familiale hypercholesterolemie \(HoFH\) | Advies | Zorginstituut Nederland](#)

3.3.2 Middelen in een reguliere FKG

Ook de 9 middelen die aan de criteria C1 & C2 voldoen en in model 2022 in een reguliere FKG zitten, voldoen automatisch aan de medisch-inhoudelijke criteria C3 & C4. Verzekeraars dragen bovendien over al deze middelen risico (C6).

In dit geval voldoen 3 middelen aan de criteria hoge farmaceutische vervolgcosten en/of hoge vergoeding per gebruiker (E1 & E2). Het gaat hier om Blinatumomab (L01XC19), Ivacaftor (R07AX02) en Lumacaftor/ivacaftor (R07AX30). Voor deze middelen volgt de beoordeling via E7 & E8. In het geval van Ivacaftor voldoet het signaleringscriterium E7 (de gemiddelde vergoeding per gebruiker is sterk gedaald), waardoor een medisch-inhoudelijke beoordeling nodig is. Omdat alle drie de middelen op dit moment in een reguliere FKG zitten, hebben we – ook als het beoordelingskader daar geen aanleiding toe gaf - een medisch-inhoudelijke beoordeling gedaan.

Blinatumomab

De GIP-databank laat een instabiele vergoeding per gebruiker zien voor Blinatumomab. De vergoeding per gebruiker was in 2017 € 101.138. Dit daalde vervolgens in 2018 naar € 53.849, maar in 2019 en 2020 stijgt de vergoeding per gebruiker naar respectievelijk € 77.594 en € 90.027. Een verklaring hiervoor is dat Blinatumomab zowel gebruikt wordt voor de behandeling van kinderen (vanaf 1 jaar) als volwassenen, en de dosering afhankelijk is van lichaamsgewicht.⁵ Zo zullen jonge kinderen veelal een lagere dosering ontvangen in vergelijking tot volwassenen. Als gevolg hiervan zijn ook de kosten van het gebruik van Blinatumomab voor een jonge gebruiker lager.

In de afgelopen jaren is er een aantal indicatie-uitbreidingen geweest voor Blinatumomab. De ADD-ON lijsten van de Z-index over de jaren 2017 tot 2020 laten zien dat Blinatumomab in 2017 alleen geregistreerd was voor volwassenen. In oktober 2018 werd Blinatumomab ook geregistreerd (en vergoed) voor kinderen. In maart 2019 kwam daar nog een indicatie voor volwassenen bij. Dit verklaart de 'dip' in de vergoeding per gebruiker van Blinatumomab in 2018 en het onvolledige beeld voor 2019. De gemiddelde vergoeding per gebruiker van Blinatumomab zoals in GIP-databank gepresenteerd is, is sensitief voor veranderingen in het type gebruiker van het middel en het moment waarop ze gedurende het jaar instromen⁶. De gegevens van de GIP-databank moeten om die reden met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

In 2021 zijn er indicatie-uitbreidingen geweest voor Blinatumomab met een indicatie voor volwassenen (in februari) en kinderen (in december). De verwachting is dat de gemiddelde vergoeding per gebruiker van Blinatumomab in GIP in de komende periode hierdoor kan fluctueren, maar wel relatief hoog is. Omdat hiernaast de farmaceutische vervolgcosten van gebruikers hoog zijn (€ 121.340), stellen we voor om Blinatumomab op te nemen in een EHK voor model 2023.

⁵ De standaard dosering bij volwassenen (en kinderen zwaarder dan 45kg) is 28 microgram per dag, terwijl de dosering bij kinderen onder de 45kg varieert van 15 microgram per lichaamsoppervlakte (m²) naar max 28 microgram per m² per dag.

⁶ GIP kijkt naar gemiddelden (vergoeding, gebruikers of DDD) over een heel jaar. Als een middel gedurende een jaar vergoed wordt gebruiken die patiënten het middel maar een gedeelte van dat jaar. Dit leidt mogelijk tot een vertekend beeld met een (te) lage vergoeding, gebruikers aantal of DDD in de GIP-databank.

Ivacaftor en Lumacaftor/ivacaftor

In 2019 zijn er drie verschillende (dure) extramurale geneesmiddelen beschikbaar voor de behandeling van cystische fibrose (CF). Deze middelen worden in de behandeling zowel los gebruikt (monotherapie) als in combinatie (combinatietherapie). Hieronder staan de verschillende behandelingen die een verzekerde met CF kan krijgen:

- 1) Ivacaftor (R07AX02). Dit is een monotherapie.
- 2) Ivacaftor (R07AX02) plus Tezacaftor/ivacaftor (R07AX31). Dit is een combinatietherapie.
- 3) Lumacaftor/ivacaftor (R07AX30). Dit is een monotherapie.

In het groot onderhoud van 2021 is Ivacaftor overgeheveld van een EHK naar de FKG CFP vanwege een stijging in het aantal gebruikers in 2019, een daling in het aantal DDD's, en – vanwege de daling in DDD's – een lagere vergoeding per gebruiker (€ 198.340 in 2018, € 49.717 in 2019 en € 85.063 in 2020). We stellen echter voor om Ivacaftor voor model 2023 weer in te delen in een EHK. Dit komt doordat de daling in het aantal DDD's (en daardoor de daling in de vergoeding per gebruiker) van Ivacaftor vanaf 2019 niet leidt tot veel lagere farmaceutische kosten van verzekerden die Ivacaftor gebruiken. Hieronder wordt toegelicht waarom dit het geval is.

Ivacaftor was tot 2019 alleen beschikbaar als een monotherapie voor een groep van ongeveer 50 verzekerden. In 2019 is de combinatietherapie van Ivacaftor plus Tezacaftor/ivacaftor toegelaten tot het basispakket, waardoor de totale groep gebruikers van Ivacaftor (en Tezacaftor/ivacaftor) in 2019 met ongeveer 400 verzekerden is toegenomen. In andere woorden, in 2019 zijn er ongeveer 50 verzekerden die Ivacaftor als monotherapie ontvangen en ongeveer 400 patiënten die Ivacaftor in combinatie met Tezacaftor/ivacaftor ontvangen. Voor de circa 50 patiënten die Ivacaftor als monotherapie gebruiken is de dagelijkse dosering (DDD) tweemaal daags een tablet Ivacaftor (oftewel 300mg). Voor de circa 400 gebruikers van de combinatietherapie is de dagelijkse dosering eenmaal daags één tablet Tezacaftor/ivacaftor en eenmaal daags één tablet Ivacaftor (van 150mg). Hierdoor is de gemiddelde DDD voor Ivacaftor voor de gehele groep van gebruikers gedaald van 300 mg in 2018 naar ongeveer 170 mg in 2019.⁷ Als een gevolg van de daling in het aantal DDD's is ook de vergoeding per gebruiker van Ivacaftor gedaald. Deze daling is echter dus toe te schrijven aan de introductie van de combinatietherapie van Ivacaftor met een tweede geneesmiddel (Tezacaftor/ivacaftor) voor ongeveer 400 van de 450 verzekerden in 2019. Hierbij veroorzaakt de introductie van nieuwe gebruikers gedurende het jaar tevens een onderschatting van het aantal DDD's en de vergoeding per gebruiker (zie ook Blinatumomab) in de GIP-databank. Dit resulteert in een onvolledig beeld in 2019.

De totale farmaciekosten van gebruikers van de combinatietherapie Ivacaftor plus Tezacaftor/ivacaftor zijn stabiel en vergelijkbaar met de gebruikers van Ivacaftor als monotherapie. De jaarlijkse farmaciekosten van beide groepen liggen naar verwachting rond de € 159.000⁸, en bestaan voor de combinatietherapie uit ongeveer € 82.000 door Ivacaftor en ongeveer € 71.000 door

⁷ $((400 \text{ gebruikers} * 150\text{mg}) + (50 \text{ gebruikers} * 300\text{mg})) / 450 \text{ gebruikers}$.

⁸ De verwachte jaarlijkse farmaciekosten van de monotherapie Ivacaftor worden als volgt berekend: de gemiddelde kosten per tablet zijn €225 (gemiddelde prijs per verpakking in G-standaard van aug 2021/aantal tabletten per verpakking). De dosering is 730 (2 per dag * 365 dagen per jaar) tabletten per jaar. De verwachte totale jaarlijkse farmaciekosten van de monotherapie komen dan uit op €164.250 (€225 per tablet * 730 tabletten).

Tezacaftor/ivacaftor.⁹

We stellen om bovenstaande redenen voor om Ivacaftor op te nemen in een EHK voor model 2023. Tezacaftor/ivacaftor kunnen we op dit moment echter nog niet beoordelen omdat dit middel pas in 2019 in de declaratiegegevens terecht zal komen. Doordat Tezacaftor/ivacaftor alleen in combinatie met Ivacaftor wordt voorgeschreven, worden met de opname van Ivacaftor aan de EHK's automatisch ook de gebruikers Tezacaftor/ivacaftor opgenomen. Bij het regulier onderhoud van volgend jaar komt dit middel wel voor in de data en verwachten we dat deze aan de C1 & C2 criteria zal voldoen. Omdat dit middel altijd in combinatie met Ivacaftor wordt verstrekt, is het dan de vraag of dit middel nu uit de reguliere FKG moet worden verwijderd. Wij stellen voor om dat niet te doen. Enerzijds omdat het buiten de scope van het regulier onderhoud van de EHK's valt om middelen uit reguliere FKG's te verwijderen (als ze niet naar een EHK worden overgeheveld). Anderzijds voorzien we hierbij geen probleem voor model 2023. Gebruikers van Ivacaftor en Tezacaftor/ivacaftor gebruiken in vrijwel alle gevallen ook Multi-enzymen (A09AA02) en worden op basis hiervan bij de FKG-klasse CFP ingedeeld. Het eventueel uitsluiten van Tezacaftor/ivacaftor zal dus nauwelijks impact op de indeling hebben.

Lumacaftor/ivacaftor is in het regulier onderhoud van vorig jaar ingedeeld in de FKG-klasse CFP vanwege instabiele vergoedingen en de ontwikkelingen rondom Ivacaftor. Dit middel voldoet aan het beoordelingskader. De daling in aantal gebruikers in 2020 komt doordat een aantal patiënten overstapt op de combinatietherapie van Ivacaftor plus Tezacaftor/ivacaftor (overigens valt deze daling nog binnen de grenzen van het signaleringscriterium E8). We stellen daarom voor om Lumacaftor/ivacaftor, met farmaceutische vervolgcosten van € 119.226, ook op te nemen in een EHK voor model 2023.

Nelarabine, Mitoxantron, Elotuzumab, Inotuzumab ozogamicine, Midostaurine en Asparaginase

De andere 6 middelen voldoen niet aan de inclusiecriteria E1 & E2. In dat geval volgt beoordeling met de exclusiecriteria E3 tot en met E6. Voor al deze middelen geldt dat zij nu in de FKG-klasse CAN (kanker o.b.v. add-on) zitten.

Nelarabine (L01BB07) kent een gemiddelde vergoeding per gebruiker van minder dan € 50.000 (E3) en een prevalentie van minder dan 5 verzekerdenjaren (E5). Dit middel valt daarom af als EHK-middel. Mitoxantron (L01DB07) valt af op basis van een lage vergoeding (E3) en een grote spreiding (E6). Hetzelfde geldt voor Elotuzumab (L01XC23), Midostaurine (L01XE39) en Asparaginase (L01XX02).

Voor 1 middel geldt dat deze niet afvalt op basis van E3 tot en met E6. Dit betreft Inotuzumab ozogamicine (L01XC26). Omdat vervolgens ook niet voldaan wordt aan de signaleringscriteria (E7 & E8), wordt dit middel volgens het beoordelingskader aangemerkt als EHK-middel. We denken echter dat dit middel niet in aanmerking moet komen voor een EHK. De farmaceutische vervolgcosten

⁹ De verwachte jaarlijkse farmaciekosten van de combinatietherapie Ivacaftor plus Tezacaftor/ivacaftor worden als volgt berekend: de gemiddelde kosten per tablet van Ivacaftor zijn €225 en per tablet van Tezacaftor/ivacaftor €195 (gemiddelde prijs per verpakking in G-standaard van aug 2021/aantal tabletten per verpakking). De dosering is 365 (1 per dag * 365 dagen per jaar) tabletten Ivacaftor en 365 (1 per dag * 365 dagen per jaar) tabletten Tezacaftor/ivacaftor per jaar. De totale jaarlijkse farmaciekosten van de combinatietherapie komen dan uit op €153.300 (€225 per tablet * 365 tabletten Ivacaftor + €195 per tablet * 365 tabletten Tezacaftor/ivacaftor).

zijn met € 37.092 relatief laag en ook de vergoeding per gebruiker is in de jaren 2018, 2019 en 2020 relatief laag en stabiel rond de € 70.000. Vorig jaar is dit middel afgewezen vanwege een lage prevalentie (E5) en hoge spreiding (E6). Nu ligt de spreiding net onder de grens van E6. Omdat de EHK's primair zijn ontwikkeld om het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen, stellen we voor om dit middel niet als EHK-middel aan te merken en het beoordelingskader aan te scherpen zodanig dat ten minste voldaan moet worden aan de criteria gericht op farmaciekosten (E1 en/of E2).¹⁰

Dit resulteert voor de middelen die nu in een reguliere FKG zitten tot het volgende voorstel voor model 2023:

ATC-code	ATC-Naam	Huidige FKG (model 2022)	Voorstel FKG (model 2023)
L01BB07	NELARABINE	CAN	CAN
L01DB07	MITOXANTRON	CAN	CAN
L01XC19	BLINATUMOMAB	CAN	EHK
L01XC23	ELOTUZUMAB	CAN	CAN
L01XC26	INOTUZUMAB OZOGAMICINE	CAN	CAN
L01XE39	MIDOSTAURINE	CAN	CAN
L01XX02	ASPARAGINASE	CAN	CAN
R07AX02	IVACAFTOR	CFP	EHK
R07AX30	LUMACAFITOR/IVACAFTOR	CFP	EHK

3.3.3 Middelen die nog niet in EHK of reguliere FKG zitten

Van de 9 nieuwe middelen die voldoen aan C1 & C2, zijn de medisch-inhoudelijke criteria beoordeeld door experts van verzekeraars, VWS en het Zorginstituut. Hieruit volgt dat het bij 4 geneesmiddelen niet om een chronische aandoening gaat. Deze middelen vallen af als EHK-middel. Bij 1 geneesmiddel is er discussie. Dit betreft het geneesmiddel Neostigmine (N07AA01). De discussie ontstaat doordat dit geneesmiddel voor 2 indicaties gebruikt wordt, waarbij de ene indicatie wel duidt op een chronische aandoening en de andere niet. Tabel 2 geeft de nadere onderbouwing.

Tabel 2 4 nieuwe geneesmiddelen duiden niet op een chronische aandoening

ATC-code	ATC-Naam	Chronische aandoening?	Argumentatie
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	Ja	Dit middel wordt gebruikt bij lysosomale zure lipase (LAL)-deficiëntie, een erfelijke ziekte.
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	Ja	Dit middel wordt gebruikt bij neuronale ceroidlipofuscinose type 2 (CLN2), een erfelijke ziekte.
B01AX01	DEFIBROTIDE	Nee	Dit middel wordt gebruikt bij ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte. Deze treedt op na hematopoëtische stamceltransplantatie. Dit treedt acuut op. De duur van de behandeling is volgens de richtlijn 2-3 weken. Dit is daarmee niet chronisch. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk door de stamceltransplantatie of de onderliggende aandoening waarvoor deze transplantatie nodig is.

¹⁰ De criteria E3 tot en met E6 blijven we monitoren in het kader van medisch-inhoudelijk verdiepend onderzoek. Deze criteria geven inzicht in de betrouwbaarheid van de uitkomsten, ze vervallen dan uit het stroomschema.

B05AA01	ALBUMINE	Nee	Dit middel wordt gebruikt bij verschillende aandoeningen: hypovolemie ten gevolge van trauma, brandwonden, operaties, allergische reacties, shock of sepsis, bij nefrotisch syndroom, levercirrose, plasmaferese en bij hypalbuminemie bij ernstig zieken, ziekte van Crohn. Een deel van deze aandoeningen is chronisch. Het lijkt erop dat albumine steeds maar kortstondig wordt toegediend. Het gebruik is daarmee niet chronisch. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk door de onderliggende aandoening.
B05BA02	VETEMULSIES	Nee	Dit is een dieetpreparaat dat wordt gebruikt bij symptomatische behandeling van malnutritie (bijv. voor prematuren of ernstig zieke kankerpatiënten). Het middel zelf duidt dus niet op een specifieke chronische aandoening. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk door de onderliggende aandoening.
H05AA03	PARATHYROID HORMOON	Ja	Dit middel wordt gebruikt bij chronische hypoparathyreoïdie. Hypoparathyreoïdie is een zeldzame endocriene aandoening, waarbij de eigen productie van parathyreoïd hormoon (PTH) abnormaal laag of helemaal afwezig is.
M05BX05	BUROSUMAB	Ja	Dit middel wordt gebruikt bij X-gebonden hypofosfatemie (XLH), een erfelijke ziekte.
N07AA01	NEOSTIGMINE	Discussie	Dit middel wordt gebruikt bij myasthenia gravis en als antagonist van niet-depolariserende, neuromusculair werkende spierrelaxantia. Myasthenia gravis is een chronische auto-immuunziekte, maar de 2e indicatie is tijdelijk van aard. Daarmee ontstaat er discussie over de chroniciteit. Bij de indicatie myasthenia gravis is het aannemelijk dat de hoge vervolgcosten veroorzaakt worden door de aandoening. Bij de 2 ^e indicatie is dat niet het geval.
V03AB25	FLUMAZENIL	Nee	Dit middel wordt gebruikt voor het beëindigen van algehele sedatie of als antidotum bij overdosering. Het gaat hier dus niet om een chronische aandoening.

Voor de 5 geneesmiddelen die duiden op een chronische aandoening (inclusief discussiegeval Neostigmine) is het beoordelingskader verder doorlopen.

Bij 3 middelen volgt toewijzing aan een EHK. Het gaat om de middelen Sebelipase alfa (A16AB14), Cerliponase alfa (A16AB17) en Burosumab (M05BX05). In al deze gevallen gaat het om nieuwe middelen voor stofwisselingsziekten met zeer hoge farmaceutische vervolgcosten en een zeer hoge vergoeding per gebruiker. De eerste twee middelen kennen een zeer kleine patiëntgroep.

Bij Parathyroid hormoon (H05AA03) volgt uit het beoordelingskader dat verdiepend medisch-inhoudelijk onderzoek nodig is. Dat komt doordat de signaleringscriteria niet ingevuld kunnen worden omdat er geen gegevens in de GIP-databank zitten. Uit nader onderzoek blijkt dat dit middel in 2018 nog geen vergoede zorg was. Het middel is per 2021 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Dit betekent dat dit middel onterecht in de declaratiegegevens terecht is gekomen en op dit moment niet in aanmerking komt voor een EHK.

Bij Neostigmine volgt uit het beoordelingskader ook dat verdiepend onderzoek nodig is. Bij dit middel zijn de farmaceutische vervolgcosten weliswaar hoog, maar de vergoeding per gebruiker is laag: € 474 in 2019. Dit is ook de reden dat

dit middel in het vorige regulier onderhoud is afgewezen. Ons voorstel is om ook dit jaar dit middel niet als EHK-middel aan te merken.

Dit resulteert voor de middelen die nu nog niet in een EHK of reguliere FKG zitten tot het volgende voorstel voor model 2023:

ATC-code	ATC-Naam	Huidige FKG (model 2022)	Voorstel FKG (model 2023)
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	-	EHK
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	-	EHK
B01AX01	DEFIBROTIDE	-	-
B05AA01	ALBUMINE	-	-
B05BA02	VETEMULSIES	-	-
H05AA03	PARATHYROID HORMOON	-	-
M05BX05	BUROSUMAB	-	EHK
N07AA01	NEOSTIGMINE	-	-
V03AB25	FLUMAZENIL	-	-

3.4 Conclusies

Na toepassing van de criteria uit het beoordelingskader en de medisch-inhoudelijke verdiepende onderzoeken komen we tot het volgende voorstel voor 23 EHK-middelen voor vereveningsjaar 2023.

Voorstel selectie EHK-middelen vereveningsjaar 2023

ATC-code	ATC-Naam	Huidige FKG (model 2022)	Voorstel FKG (model 2023)
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC1	EHK
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EHK
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EHK
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EHK
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC1	EHK
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EHK
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EHK
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EHK
N07XX08	TAFAMIDIS	EC1	EHK
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EHK
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EHK
C10AX12	LOMITAPIDE	EC2	EHK
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EHK
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EHK
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EHK
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EHK
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EHK
L01XC19	BLINATUMOMAB	CAN	EHK
R07AX02	IVACAFTOR	CFP	EHK
R07AX30	LUMACAFTOR & IVACAFTOR	CFP	EHK
A16AB14	SEBELIPASE ALFA		EHK
A16AB17	CERLIPONASE ALFA		EHK
M05BX05	BUROSUMAB		EHK

Tabel 1 Invulling van het beoordelingskader voor 35 potentiële EHK-middelen

ATC-code	ATC-NAAM	Indeling		Kosten (gem. x € 1.000)			Vzja- ren	GIP databank						Inclusie		Exclusie				Signalering			
		Huidig e FKG (2022)	Voor- stel 2023	Vervolg- kosten (C1)	Meer- kosten (C2)	Farm.- kosten		Verg. gebr. t-1	Verg. gebr. t	Verg. gebr. t+1	Gebr t-1	Gebr t	Gebr t+1	C3 & C6 C4	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC1	EHK	199	134	178	12	144	133	131	13	15	17	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EHK	180	120	168	49	136	151	146	51	51	50	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EHK	134	73	113	15	165	141	163	15	10	8	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EHK	130	82	116	81	173	167	179	82	92	99	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC1	EHK	196	133	181	17	161	180	171	16	15	15	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EHK	179	124	162	15	111	101	90	15	16	16	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EHK	137	55	97	48	14	29	30	54	39	36	Ja	1	1	0	1	0	0	0	0	0
L01XC16	DINUTUXIMAB BETA	EC1	CAN	75	19	23	17	171	148	112	18	19	21	Ja	1	0	1	0	0	0	1	0	0
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EHK	115	93	105	135	109	113	117	138	160	191	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
N07XX08	TAFAMIDIS	EC1	EHK	252	219	238	21	103	113	107	25	31	34	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EHK	176	147	157	13	185	193	196	13	11	11	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EHK	245	157	220	22	195	166	150	26	27	25	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
C10AX12	LOMITAPIDE	EC2	EHK	158	115	155	7	214	185	138	7	8	8	Ja	1	1	1	0	0	0	1	1	0
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EHK	237	179	203	122	271	273	278	128	139	123	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EHK	350	274	280	15	322	343	301	16	15	17	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EHK	392	323	360	122	455	467	505	129	137	136	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EHK	640	522	441	13	592	517	574	13	15	12	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EHK	601	492	507	13	557	452	455	13	17	17	Ja	1	1	1	0	0	0	1	0	0
L01BB07	NELARABINE	CAN	CAN	153	91	31	<5	11	18	15	7	7	7	Ja	1	0	0	1	0	1	0	0	0
L01DB07	MITOXANTRON	CAN	CAN	104	60	22	78	1	0	0	103	90	82	Ja	1	0	0	1	0	0	1	1	0

ATC- code	ATC-NAAM	Huidig e FKG (2022)	Voor- stel 2023	Vervolg- kosten (C1)	Meer- kosten (C2)	Farm.- kosten	Vzja- ren	Verg. gebr. t-1	Verg. gebr. t	Verg. gebr. t+1	Gebr t-1	Gebr t	Gebr t+1	C3 & C6 C4	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	
L01XC19	BLINATUMOMAB	CAN	EHK	131	54	129	13	54	78	90	14	20	25	Ja	1	1	0	0	0	0	1	0	0
L01XC23	ELOTUZUMAB	CAN	CAN	100	68	76	7	33	33	28	15	19	35	Ja	1	0	0	1	0	0	1	0	0
L01XC26	INOTUZUMAB OZOGAMICINE	CAN	CAN	114	52	37	<5	72	76	68	4	12	12	Ja	1	0	0	0	0	1	0	0	0
L01XE39	MIDOSTAURINE	CAN	CAN	135	96	59	59	33	47	46	90	133	91	Ja	1	0	0	1	0	0	1	0	0
L01XX02	ASPARGINASE	CAN	CAN	117	69	26	25	25	32	40	29	31	26	Ja	1	0	0	1	0	0	1	0	0
R07AX02	IVACAFTOR	CFP	EHK	186	87	160	51	198	50	85	53	446	455	Ja	1	1	0	1	0	0	0	1	0
R07AX30	LUMACAFTOR / IVACAFTOR	CFP	EHK	136	53	119	592	148	108	124	607	625	326	Ja	1	1	1	0	0	0	0	0	0
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	-	EHK	1.602	1.578	1.585	<5	1.019	1.583	1.314	3	3	4	Ja	1	1	1	0	0	1	0	0	0
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	-	EHK	735	705	696	<5	66	546	640	2	6	6	Ja	1	1	0	0	1	1	0	0	0
B01AX01	DEFIBROTIDE	-	-	169	114	79	9	33	38	72	15	22	23	Nee	1	0	0	1	0	0	1	1	0
B05AA01	ALBUMINE	-	-	115	66	31	9	10	3	3	12	12	16	Nee	1	0	0	1	0	0	1	0	0
B05BA02	VETEMULSIES	-	-	138	52	60	22	2	4	3	7	7	6	Nee	1	0	0	1	0	0	1	0	0
H05AA03	PARATHYROID HORMOON	-	-	110	72	94	<5	Ja	1	1	0	1	1	1	0	.	.
M05BX05	BUROSUMAB	-	EHK	343	336	338	10	127	257	300	11	16	18	Ja	1	1	1	0	1	0	1	0	0
N07AA01	NEOSTIGMINE	-	-	267	213	94	<5	1	0	.	2	2	.	Disc.	1	1	0	1	0	1	1	.	.
V03AB25	FLUMAZENIL	-	-	100	97	1	<5	0	0	.	3	1	.	Nee	1	0	0	1	0	1	0	.	.

4 Samenstelling van EHK-clusters

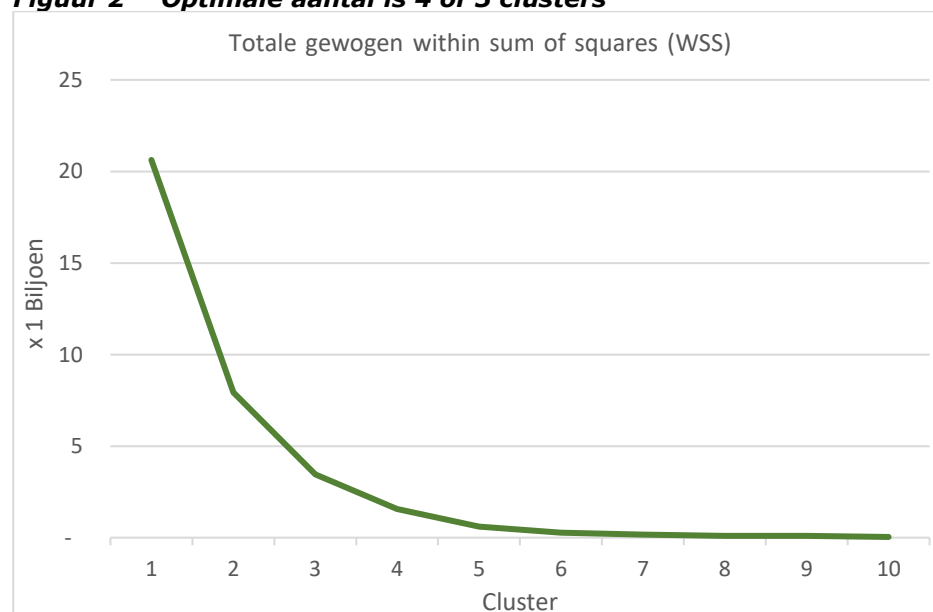
Naast de selectie van EHK-middelen voor vereveningsjaar 2023, moet ook het optimale aantal clusters bepaald worden. Daarna moeten de geselecteerde EHK-geneesmiddelen aan de clusters/klassen worden toegewezen. Het doel van de clustering is dat geneesmiddelen die naar verwachting vergelijkbare normbedragen hebben zoveel mogelijk bij elkaar in dezelfde EHK-klasse terecht komen. In eerder regulier onderhoud is vastgelegd dat het aantal clusters maximaal 5 mag zijn.

De clustering wordt toegepast op de gemiddelde meerkosten van gebruikers van de geneesmiddelen. De clustermethode wijst geneesmiddelen aan clusters toe zodanig dat het verschil tussen de meerkosten van het geneesmiddel en het clustergemiddelde zo klein mogelijk is. Hierbij is gewogen met het aantal gebruikers van het geneesmiddel. Voor de clustering wordt gebruikgemaakt van de k-means clustermethode. De clustering is uitgevoerd door Equalis.

4.1 Vaststellen optimale aantal clusters

Het optimale aantal clusters wordt bepaald door te kijken naar het (gekwadrateerde) verschil tussen de gemiddelde meerkosten van het geneesmiddel en het clustergemiddelde. De som hiervan over alle geneesmiddelen is de within sum of squares (WSS). Deze wegen we met het aantal verzekerdenjaren per geneesmiddel. Het ideale aantal clusters is het cluster waar in Figuur 2 (de zogenoemde 'elbow' plot) het buigpunt zit. Het optimale aantal clusters is niet evident, maar ligt tussen 3 en 5 clusters. Na 5 clusters daalt de WSS nog maar beperkt bij het toevoegen van meer clusters.

Figuur 2 Optimale aantal is 4 of 5 clusters



4.2 Toedeling van EHK-middelen aan clusters

De clustermethode wijst Sebelipase alfa in alle gevallen aan een eigen cluster toe (Tabel 3). Dit is niet verwonderlijk gezien de hoge meerkosten bij gebruikers van dit geneesmiddel. Het is echter wel problematisch. In 2018 waren er minder dan 5 verzekerden die dit middel gebruikten. Een dergelijk kleine klasse is onwenselijk en geeft instabiliteit. Daarnaast leidt dit tot uitvoeringstechnische problemen bij bijvoorbeeld het schatten van het model, de verzekerdenraming en het RASsen. Ons voorstel is daarom om voor vereveningsjaar 2023 gebruik te maken van vier clusters en Sebelipase alfa toe te kennen aan EHK-4, samen met Cerliponase alfa, Galsulfase en Idursulfase. Hierdoor stijgt de GGAA weliswaar, maar is deze altijd nog lager dan een variant met 4 clusters waarbij Sebelipase alfa apart wordt opgenomen in een eigen cluster. Het is de vraag of de EHK's het juiste instrument zijn om dergelijke hoge kosten te verevenen. Dat kan eigenlijk alleen door een apart cluster voor deze middelen te maken en daarvoor zijn de patiëntgroepen te klein.

In de voorgestelde indeling blijken de clusters EHK-3 en EHK-4 zeer stabiel. Afgezien van een aantal geneesmiddelen dat nieuw op de markt is gekomen, betreft het dezelfde middelen als in model 2022.

Ook voor EHK-2 geldt dat de middelen die vorig jaar in dit cluster vielen, in het voorstel van dit jaar weer in dit cluster terechtkomen. Wel is het zo dat dit cluster is uitgebreid met 5 middelen die vorig jaar in EHK-1 vielen. Voor deze middelen geldt dat de meerkosten iets gestegen zijn ten opzichte van vorig jaar. Daarnaast is het zo dat de gemiddelde meerkosten in het voorgestelde EHK-1 dit jaar lager zijn dan vorig jaar. Het middel met de hoogste meerkosten in de voorgestelde EHK-1 is Canakimumab met € 93.116. Vorig jaar was dat Velaglucerase alfa met € 130.161.

Tabel 3 De clustermethode wijst in alle gevallen Sebelipase alfa aan een apart cluster toe

ATC-code	ATC-Naam	Huidige FKG (2022)	Vzjar en	Meerkosten (gem.)	Aantal clusters			voorstel
					3	4	5	
R07AX30	LUMACAFITOR/IVACAFITOR	CFP	592,1	€ 53.474	1	1	1	EC1
L01XC19	BLINATUMOMAB	CAN	12,6	€ 53.836	1	1	1	EC1
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	47,7	€ 54.922	1	1	1	EC1
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	15,0	€ 72.552	1	1	1	EC1
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	80,9	€ 82.012	1	1	1	EC1
R07AX02	IVACAFITOR	CFP	51,2	€ 86.850	1	1	1	EC1
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	134,8	€ 93.116	1	1	1	EC1
C10AX12	LOMITAPIDE	EC2	7,0	€ 114.622	1	2	2	EC2
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	49,0	€ 120.085	1	2	2	EC2
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	15,0	€ 124.250	1	2	2	EC2
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC1	17,0	€ 133.105	1	2	2	EC2
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC1	11,7	€ 134.090	1	2	2	EC2
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	13,0	€ 147.213	1	2	2	EC2
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	22,3	€ 157.414	1	2	2	EC2
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	122,1	€ 179.007	1	2	2	EC2
N07XX08	TAFAMIDIS	EC1	21,5	€ 218.606	2	2	2	EC2
A16AB05	LARONIDASE	EC3	14,9	€ 273.561	2	3	3	EC3
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	122,4	€ 322.938	2	3	3	EC3
M05BX05	BUROSUMAB		10,3	€ 335.962	2	3	3	EC3
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	13,0	€ 492.384	2	3	4	EC4
A16AB08	GALSULFASE	EC4	13,0	€ 522.005	2	3	4	EC4
A16AB17	CERLIPONASE ALFA		<5	€ 705.394	2	3	4	EC4
A16AB14	SEBELIPASE ALFA		<5	€ 1.577.977	3	4	5	EC4
GGAA ^a					35.765	21.806	16.468	20.278

^a de GGAA is het gewogen gemiddelde van de absolute afwijking tussen de gemiddelde meerkosten van het geneesmiddel en het clustergemiddelde

5 Resultaten modelschatting nieuwe FKG-indeling

De nieuwe EHK-indeling heeft, zoals verwacht, beperkt effect op de FKG-indeling en de verevenende werking van het model.

5.1 Nieuwe FKG-indeling

De overheveling van Ivacaftor en Lumacaftor/ivacaftor vanuit de FKG-klasse CFP naar EHK-1 heeft nauwelijks gevolgen voor de prevalentie in de FKG-klasse CFP (Tabel 4). Dit komt vanwege de eerdere constatering dat het merendeel van deze verzekerden op basis van andere geneesmiddelen (Multi-enzymen) al in de CFP-klasse worden ingedeeld. Bij de FKG CAN is de verandering in verzekerdenjaren het saldo van de overheveling van Dinutuximab beta van de EHK's naar CAN en de overheveling van Blinatumomab van CAN naar de EHK's.

De grootste wijziging treedt op in EHK-1 vanwege de overheveling van Lumacaftor/ivacaftor naar deze klasse. De aantallen in EHK-2 nemen toe omdat nu meer middelen tot deze klasse behoren. Een aantal van deze middelen zat vorig modeljaar in EHK-1. Bij EHK-3 en EHK-4 stijgt de prevalentie licht door toevoeging van nieuwe middelen aan de EHK's.

Tabel 4 De nieuwe EHK-indeling leidt voornamelijk tot verschuivingen bij EHK-1 en EHK-2

FKG-klasse	M0 – oude FKG-indeling	M1 – nieuwe FKG-indeling
CFP	11.832	11.806
CAN	57.540	57.545
EHK-1	400	928
EHK-2	164	274
EHK-3	137	148
EHK-4	26	31

De tabel toont de indeling van verzekerdenjaren in de 6 FKG-klassen waar een verandering optreedt. Voor de EHK's geldt dat verzekerden bij minimaal 1 declaratie of receptregel worden ingedeeld bij een EHK. Verzekerden kunnen maar een keer worden ingedeeld: de hoogste EHK telt.

5.2 Uitkomsten modelschattingen

5.2.1 Normbedragen

Zoals verwacht daalt het normbedrag voor EHK-1, doordat de gemiddelde meerkosten in deze groep zijn gedaald (Tabel 5). Het normbedrag van EHK-4 stijgt omdat daar twee relatief dure nieuwe middelen aan zijn toegevoegd. Verder valt op dat het normbedrag voor de FKG-klasse CFP fors daalt. Dit komt doordat verzekerden met de dure CF-middelen naar EHK-1 zijn overgeheveld.

De overige normbedragen zijn stabiel en tonen beperkte verschillen. Twee uitzonderingen daarop vormen de normbedragen voor FDG-klasse 4 en DKG-C-klasse 25. In het eerste geval daalt het normbedrag van ongeveer € 10.000 naar - € 5.000. Bij DKG-C 25 daalt het normbedrag van circa € 50.000 naar € 45.000. De verklaring hiervoor is dat deze klassen sterk samenhangen met de aandoening cystische fibrose. Verzekerden met "Aangeboren afwijkingen tractus respiratorius" belanden in FDG-klasse 4. Hieronder valt ook de aandoening cystische fibrose.¹¹ DKG-C 25 bestaat uit twee DX-groepen, waarvan één de groep 47111 'Cystic Fibrosis' betreft. Door opname van de dure CF-middelen in EHK-1 wordt de aandoening nu beter verevend via de EHK's en dalen de normbedragen voor overige klassen die samenhangen met CF. In een volgend groot onderhoud voor deze kenmerken kan onderzocht worden of een andere vormgeving van deze klassen in dit geval logischer is.

¹¹ De chronische lijst bevat de volgende aandoeningen bij "Aangeboren afwijkingen tractus respiratorius": mucoviscidosis, pancreasfibrose, indien tevens kystische fibrose, cystic fibrosis, primaire ciliaire dyskinesie en kystische fibrose.

Tabel 5 Het normbedrag van de FKG-klasse CFP daalt sterk vanwege de overheveling naar EHK-1 van dure CF-middelen

FKG-klasse	M0 – oude FKG-indeling	M1 – nieuwe FKG-indeling
CFP	€ 3.156	€ 367
CAN	€ 8.561	€ 8.427
EHK-1	€ 102.797	€ 73.557
EHK-2	€ 182.602	€ 169.107
EHK-3	€ 330.644	€ 332.353
EHK-4	€ 521.844	€ 637.110

De tabel toont de normbedragen in de 6 FKG-klassen waar de prevalenties veranderen.

5.2.2 Verevenende werking

De verevenende werking wordt nauwelijks beïnvloed door de nieuwe FKG-indeling (Tabel 6). De R-kwadraat stijgt weliswaar, maar dat wordt veroorzaakt doordat verzekerden met hoge kosten beter verevend worden en deze zwaar meetellen in deze maatstaf. Als we kijken naar de CPM (waar gekeken wordt naar absolute – en niet kwadratische – verschillen) zien we dat deze niet wijzigt. Ook bij de overige maatstaven zijn er beperkte verschillen. Over het algemeen presteert de nieuwe indeling iets beter: op alle niveaus daalt de GGAA licht. De gevolgen voor verzekeraars is een resultaatsverschuiving van gemiddeld ongeveer 1 euro.

Tabel 6 Nieuwe indeling heeft beperkte gevolgen voor verevenende werking

Niveau	Maatstaf	M0 – oude FKG-indeling	M1 – nieuwe FKG-indeling	
Individu	R ²	34,4%	35,0%	
	CPM	34,0%	34,0%	
	GGAA	2.057	2.055	
	Standaarddev. van resultaten	7.127	7.089	
Subgroep (2,4 miljoen) ^a	GGAA	1.183	1.181	
	Res. 15% laagste kosten in t-3	54	55	
	Res. 15% hoogste kosten in t-3	-79	-79	
Verzekeraar ^b	R ²	99,2%	99,2%	
	GGAA	23,9	23,8	
	Bandbreedte ^c	Allen	216	210
		Exclusief 2 ^d	112	112
		klein	122	119
		middel	80	83
		Groot	144	143
		Niet-concern	67	69
	Concern	216	210	
	GGARV		0,97	

^a subgroepen zijn gedefinieerd op alle vereveningscriteria van model 2022 (2.463.607 subgroepen)

^b maatstaven gebaseerd op 20 risicodragers in 2022.

^c Klein, middel, groot: < 250.000, 250.000-500.000 respectievelijk >500.000 verzekerdenjaren in OT 2022.

^d De bandbreedte van de resultaten zonder de twee uiterste risicodragers.

6 Conclusies en aanbevelingen

6.1 Nieuwe EHK-indeling

Het Zorginstituut stelt voor om voor vereveningsjaar 2023 23 geneesmiddelen in vier verschillende EHK-clusters mee te nemen.

Voorstel EHK-indeling vereveningsjaar 2023

ATC-code	ATC-Naam	Huidige FKG (model 2022)	Voorstel FKG (model 2023)
R07AX30	LUMACAFITOR & IVACAFITOR	CFP	EC1
L01XC19	BLINATUMOMAB	CAN	EC1
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EC1
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EC1
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EC1
R07AX02	IVACAFITOR	CFP	EC1
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EC1
C10AX12	LOMITAPIDE	EC2	EC2
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EC2
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EC2
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC1	EC2
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC1	EC2
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EC2
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EC2
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EC2
N07XX08	TAFAMIDIS	EC1	EC2
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EC3
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EC3
M05BX05	BUROSUMAB		EC3
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EC4
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EC4
A16AB17	CERLIPONASE ALFA		EC4
A16AB14	SEBELIPASE ALFA		EC4

Eén middel dat in model 2022 in een EHK zat, voldoet nu niet meer aan de criteria voor een EHK. Het gaat om het middel Dinutuximab beta (L01XC16). Dit middel is in het vorige regulier onderhoud overgeheveld van de FKG-klasse CAN 'Kanker o.b.v. add-on' naar een EHK. We stellen daarom voor om dit middel in model 2023 weer op te nemen in de FKG-klasse CAN.

6.2 Voorstel voor aanpassing beoordelingskader

Het vorig jaar aangescherpte en uitgebreide beoordelingskader werkt goed bij de selectie van geneesmiddelen voor een EHK. Toch stellen we voor om het beoordelingskader aan te scherpen zodat ten minste voldaan moet worden aan de criteria gericht op farmaciekosten (E1 en/of E2). Dat is nu ook goed mogelijk omdat – in tegenstelling tot eerdere jaren – we nu ook over de intramurale farmaceutische vervolgcosten beschikken. Bij 1 geneesmiddel leidde het beoordelingskader nu namelijk tot een EHK, terwijl we van mening zijn dat het geneesmiddel niet in een EHK thuishoort. Dit middel voldeed niet aan E1 of E2, maar viel niet af via E3 tot en met E6. Omdat vervolgens ook niet voldaan werd aan de signaleringscriteria (E7 & E8), merkte het beoordelingskader het middel aan als EHK-middel.

Omdat de EHK's primair zijn ontwikkeld om het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen, stellen we voor om het beoordelingskader aan te scherpen zodanig dat ten minste voldaan moet worden aan de criteria gericht op farmaciekosten (E1 en/of E2). Middelen die niet aan een van deze criteria voldoen komen dan niet meer in aanmerking voor een EHK. De criteria E3 tot en met E6 willen we wel blijven monitoren, maar dan in het kader van medisch-inhoudelijk verdiepend onderzoek. Deze criteria geven namelijk inzicht in de betrouwbaarheid van de uitkomsten. Ze vervallen dan uit het stroomschema.

Daarnaast adviseren we om, naast de cijfers uit de GIP-databank, de (farmaceutische) vervolgcosten van het geneesmiddel voor meerdere jaren te bekijken. Nu vallen alleen de vervolgcosten in het kostenjaar onder het beoordelingskader. We stellen voor om hiervoor een aanvullend signaleringscriterium te maken. Met deze aanpassing is de stabiliteit beter te monitoren en kunnen we nog beter voorkomen dat middelen onterecht 'per toeval' als EHK-middel worden aangemerkt. Idealiter betrekken we bij deze analyse drie jaren. Dat is op dit moment nog niet mogelijk omdat we dit jaar voor het eerst inzicht hebben in de extramurale én intramurale farmaceutische vervolgcosten. Volgend EHK-onderhoud kunnen dus twee jaren gemonitord worden. Het jaar erna beschikken we over drie jaar.

6.3 Aanbevelingen voor volgend groot onderhoud

Uit onze analyse blijkt dat er in 2019 verschillende dure extramurale geneesmiddelen beschikbaar zijn voor de behandeling van cystische fibrose. Deze middelen worden in de behandeling zowel los gebruikt (monotherapie) als in combinatie (combinatietherapie). Op dit moment zijn twee van deze middelen opgenomen in een EHK omdat deze middelen ook in 2018 al beschikbaar waren. Het derde middel is per 2019 beschikbaar gekomen en komt naar verwachting volgend jaar in aanmerking voor een EHK. De behandelingen voor CF zijn sterk in ontwikkeling en het is bekend dat er in de komende jaren nog meer dure middelen bij zullen komen (onder andere Kaftrio – Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). We bevelen aan om bij een volgend groot onderhoud te onderzoeken

of een aparte FKG-klasse voor de dure CF-middelen gemaakt kan worden. Als er een aparte klasse is, kunnen middelen al bij het onderhoud voor de reguliere FKG-klassen worden toegevoegd. Dat is sneller dan via regulier onderhoud voor de EHK's omdat in dit laatste geval de vervolgcosten bekend moeten zijn.

In dit regulier onderhoud kwam ook een tweetal extreem dure geneesmiddelen naar voren: Sebelipase alfa en Cerliponase alfa. Deze middelen kennen zeer hoge meerkosten, respectievelijk 1,5 miljoen euro en 7 ton. Het gaat daarnaast om een zeer kleine patiëntgroep (minder dan 5 verzekerdenjaren). Het is de vraag of de EHK's het juiste instrument zijn om dergelijke hoge kosten te verevenen. Dat kan eigenlijk alleen door een apart cluster voor deze middelen te maken en daarvoor zijn de patiëntgroepen te klein. We verwachten dat dit in de toekomst vaker voor zal komen. Het middel Asfotase alfa is bijvoorbeeld ook een extreem duur (intramuraal) middel dat per 2020 beschikbaar is en niet in de sluis is geplaatst. We bevelen aan om te onderzoeken of er ook andere mogelijkheden zijn om dergelijke hoge kosten te compenseren, bijvoorbeeld zoals nu al gebeurt voor sluismiddelen.