



Weesgeneesmiddelen-arrangement eculizumab/ravulizumab bij de indicatie PNH

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. drs. A.J. Link

Datum
17 juli 2023

Onze referentie
2018029490

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

- het instellen van een indicatiecommissie, belast met het adviseren over het starten dan wel stoppen van een behandeling met een weesgeneesmiddel bij een individuele patiënt.
- de (door)ontwikkeling van start- en stopcriteria.
- het opzetten van of aansluiten bij een onafhankelijk (internationaal) register.

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

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

In de Monitor Weesgeneesmiddelen koppelt het Zorginstituut jaarlijks de ervaringen van het gebruik van het weesgeneesmiddel in de praktijk terug. Ook over welke gegevens jaarlijks worden teruggekoppeld maakt het Zorginstituut afspraken met de beroepsgroep.

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

In geval van behandeling van PNH-patiënten met eculizumab of ravulizumab heeft het Zorginstituut besloten dat er een weesgeneesmiddelen-arrangement

opgesteld dient te worden. Deze afspraken leggen wij vast samen met de betreffende beroepsgroep (in dit geval de NVVH) en na afstemming met het expertisecentrum (Radboud UMC), patiëntenvereniging (AA & PNH contactgroep) en zorgverzekeraars (Zorgverzekeraar Nederland).

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
17 juli 2023

Onze referentie
2018029490

In het ene weesgeneesmiddelen-arrangement ligt de nadruk meer op het evalueren van het gebruik in de praktijk en de ontwikkeling van start- en stopcriteria en in het andere geval zal de nadruk meer liggen op de kosteneffectiviteit. In geval van behandeling van PNH is er reeds een richtlijn met start- en stopcriteria opgesteld¹. Het expertisecentrum PNH heeft zich aangesloten bij het aHUS-onderzoek CUREiHUS waarin onderzoek wordt gedaan naar de kosteneffectiviteit van behandeling van aHUS-patiënten conform de Nederlandse richtlijn waarin stoppen met de behandeling met eculizumab dan wel het verlagen van de behandel frequentie centraal staat. In geval van PNH is het expertisecentrum vanwege de chronische aard van de aandoening van mening dat stoppen met de behandeling niet veilig is. Het expertisecentrum is echter wel gestart met het meten van de eculizumab-spiegels bij alle PNH-patiënten. Op basis van deze registratie wil het expertisecentrum bekijken of dosering op maat per patiënt mogelijk is. De verwachting is dat bij een deel van de patiënten de frequentie van toediening omlaag kan met behoud van de effectiviteit. Deze verwachting zal vervolgens zijn plaats moeten krijgen in protocollen welke in overleg met de patiëntenvereniging en zorgverzekeraars worden opgesteld. Naast dat dit kosten bespaart, voor bijvoorbeeld de burger, betekent dit ook dat patiënten minder vaak naar het ziekenhuis hoeven. In dit weesgeneesmiddelen-arrangement zal de nadruk liggen op aanpassing van de start- en stopcriteria in de zin van individualiseren van de dosering. Besparing van de kosten en toename van gebruiksgemak zal leiden tot een gunstigere kosteneffectiviteitsratio. Indien mogelijk, zal het Zorginstituut, indien er meer ervaringen is opgedaan met het individualiseren van de dosering, bekijken of het mogelijk is om een inschatting te maken van de kosteneffectiviteit van de behandeling overeenkomstig de individuele dosering.

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

Indicatiecommissie

Het expertisecentrum PNH van het Radboud UMC is het landelijke expertisecentrum voor de diagnose en behandeling van PNH. Ongeveer 95% van de patiënten wordt ook daadwerkelijk in dit expertisecentrum behandeld. Er is een landelijke PNH-werkgroep opgericht die eind 2016 een richtlijn voor de behandeling van PNH heeft opgesteld. In deze werkgroep zijn van alle 8 UMC's een internist-hematoloog en/of een kinderarts-hematoloog afgevaardigd. Ook de patiëntenvereniging AA & PNH contactgroep is bij het opstellen van de richtlijn betrokken geweest. Sinds 1 januari 2017 wordt er conform deze richtlijn gehandeld. In 2023 wordt de richtlijn uitgebreid met ravulizumab. Deze landelijke PNH-werkgroep speelt een centrale rol. Alle PNH-patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor eculizumab dan wel ravulizumab worden in deze werkgroep besproken middels een vast consultformulier. In feite fungeert deze landelijke werkgroep al grotendeels als een indicatiecommissie zoals bedoeld in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. Een waarnemer namens de AA & PNH contactgroep woont de vergaderingen van de landelijke PNH-werkgroep bij.

Bij de indicatiecommissie bespreking is geen lid van de contactgroep aanwezig (vanwege privacy; het betreft een kleine patiëntenpopulatie). Zoals in het rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen opgenomen vinden wij het van belang dat er een goede verhouding bestaat tussen expertise en onafhankelijkheid en geven wij de voorkeur aan een onafhankelijk voorzitter. Dit kan bijvoorbeeld een algemeen kinderarts, internist, ziekenhuisapotheker of jurist zijn. De landelijke werkgroep heeft het voorzitterschap overgedragen aan een apotheker van het Radboud UMC.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
17 juli 2023

Onze referentie
2018029490

De indicatiecommissie wordt geregeld vanuit het expertisecentrum in Nijmegen. Een apotheker zal als voorzitter fungeren en verder bestaat de commissie uit tenminste één hematoloog uit het expertisecentrum en ten minste twee hematologen uit twee verschillende andere centra. De indicatiecommissie zal maandelijks telefonisch vergaderen. Omdat het van belang is dat de behandeling met eculizumab dan wel ravulizumab snel wordt gestart (om blijvende schade te voorkomen) is er voor een maandelijks telefonisch vergadering gekozen. Binnen het expertisecentrum wordt gewerkt met een multidisciplinair team die indien nodig op basis van het consultformulier ook kunnen adviseren om behandeling met eculizumab dan wel ravulizumab te starten. Deze nieuwe patiënten worden in de eerstvolgende vergadering van de indicatiecommissie kort besproken. Op termijn zal ook in deze werkgroep besproken worden bij welke patiënten de behandel frequentie op basis van de eculizumab-spiegels/ravulizumab-spiegels kan worden aangepast. Er wordt toegewerkt naar een situatie waarin er een door de indicatiecommissie gecertificeerd behandelplan wordt opgesteld voor iedere individuele patiënt. Dit omvat meer dan alleen het starten van eculizumab dan wel ravulizumab.

Start- en stopcriteria

De indicatiecommissie handelt conform de start- en stopcriteria zoals beschreven in de 'Richtlijn Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinerie' uit 2016¹. Een update van de richtlijn wordt in 2023 verwacht. Er is binnen de werkgroep consensus dat, gezien de medische equivalentie van eculizumab en ravulizumab, er voor ravulizumab dezelfde start- en stopcriteria aangehouden zullen worden als voor eculizumab. Dit betekent concreet dat patiënten die nu in aanmerking komen voor eculizumab of reeds met eculizumab behandeld worden, in aanmerking zullen komen voor behandeling met ravulizumab. Er is één uitzondering. Het expertisecentrum heeft aangegeven dat er tot op heden nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over ravulizumab bij zwangerschap. Dus tot er voldoende gegevens zijn zal bij zwangerschap alleen gebruik gemaakt worden van eculizumab. Afgesproken is dat de indicatiecommissie hiervan kan afwijken op het moment zij dit verantwoord achten. Afwijking van de start- en stopcriteria is toegestaan, mits hiervoor consensus bestaat in de indicatiecommissie en registratie plaats vindt dat is afgeweken en wat hiervoor de onderbouwing was.

De richtlijn zal elke vier jaar worden herzien en tweejaarlijks zal tussentijds gescreend worden of eerdere aanpassing van de richtlijn noodzakelijk is. In geval de start- en stopcriteria gewijzigd worden ontvangen we tijdig een voorstel voor aanpassing hiervan met daarbij een onderbouwing, zodat het Zorginstituut kan bekijken of dit gevolgen heeft voor de vergoeding van eculizumab dan wel ravulizumab. In geval van uitbreiding zou het kunnen zijn, dat dit niet voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk. Indien dit het geval

¹ https://www.hematologienederland.nl/sites/default/files/Richtlijn-PNH-2016_def.pdf

is, is vergoeding vanuit de basisverzekering niet mogelijk.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Register/(jaarlijkse) verslaglegging

Het expertisecentrum verzamelt op dit moment nog data van alle PNH-patiënten in het internationale PNH register van Alexion. Het expertisecentrum en de internationale PNH-artsen verenigd in de International PNH Interest Group (IPIG) hebben de wens uitgesproken dat dit ziekte specifieke register onafhankelijk wordt van de industrie. Inmiddels is besloten dat dit register wordt omgezet naar een door de IPIG gesponsord register. Deze transitie is in gang gezet en zal naar verwachting einde van dit jaar gereed zijn. Het expertisecentrum heeft aangegeven dat tot die tijd het expertisecentrum toestemming heeft van Alexion (na melding bij Alexion) om de gegevens van de Nederlandse patiënten te gebruiken voor analyse en rapportage. In overleg met het expertisecentrum is afgesproken dat ten minste de volgende gegeven worden verzameld:

Bij start:

- leeftijd;
- voorgeschiedenis trombose ja/nee;
- voorgeschiedenis nierfalen ja/nee;
- transfusie-afhankelijk ja/nee.

Tijdens behandeling:

- overlijden,
- kwaliteit van leven (ten minste EQ5D of EQ5D-Y voor patiënten onder de 18) en indien haalbaar FACIT fatigue vragenlijst
- eculizumab-spiegels/ravulizumab-spiegels,
- dosering eculizumab
- aantal toedieningen eculizumab/toedieningskosten,
- nierfunctie (CKD klasse),
- aantal trombotische events,
- aantal ontvangen transfusies,
- productiviteit (studie of werkparticipatie).

In de jaarlijkse Monitor weesgeneesmiddelen van het Zorginstituut rapporteert het Zorginstituut onder andere de stand van zaken met betrekking tot de lopende weesgeneesmiddelen-arrangementen. **Uiterlijk 31 maart** van elk lopend onderzoekjaar ontvangt het Zorginstituut hiervoor onderstaande gegevens, welke in de Monitor weesgeneesmiddelen gepresenteerd zullen worden.

Aantallen patiënten:

- Aantal patiënten dat is/wordt behandeld met eculizumab
- Aantal patiënten dat is/wordt behandeld met ravulizumab?
- Welk deel van de eculizumab-patiënten is overgestapt op ravulizumab? Wat was hiervoor de aanleiding? Wat zijn de ervaringen? Wat zijn redenen geweest om niet over te stappen?

Behandelduur en dosering:

- Hoeveel patiënten worden op dit moment elke twee weken behandeld (eculizumab) (in op moment dat ravulizumab beschikbaar komt; elke 8 weken)?
- Hoeveel patiënten worden behandeld met een andere behandelfrequenties? Zo ja, welke frequentie en om hoeveel patiënten gaat het?

Datum
17 juli 2023

Onze referentie
2018029490

- Wat zijn de ervaringen met behandeling met andere frequenties tot nu toe?

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Overige vragen:

- Hebben er serious adverse events plaatsgevonden bij patiënten die een lagere behandel frequentie hebben (incl. overlijden)? Zo ja, welke en hoe vaak? Wijkt dit af van de events bij patiënten die elke twee weken een behandeling ondergaan?
- Hoe vaak is de indicatiecommissie het afgelopen jaar bijeengekomen?
- Hoe zijn de vergaderingen praktisch vormgegeven? Wordt er elektronisch of fysiek vergaderd of verschilt dit per keer?
- Hoeveel patiënten zijn er in totaal besproken in de commissie?
- Wat zijn de ervaringen met het gebruik van een indicatiecommissie? Heeft dit meerwaarde voor de behandeling van patiënten zo ja, op welke manier? En zo nee, waarom niet?
- Hoe verloopt het onderzoek naar persoonlijke bepaling van doseringen?
- Zijn er nog relevante ontwikkelingen op korte termijn te verwachten met betrekking tot de behandeling van PNH in den brede?

Datum
17 juli 2023

Onze referentie
2018029490

Daarnaast zouden we graag in de laatste rapportage voor afloop financieel arrangement inzicht krijgen in onderstaande inhoudelijke vragen:

- Wat is de gemiddelde (incl. spreiding):
 - * behandel frequentie
 - * kwaliteit van leven (en vermoeidheid indien haalbaar)
 - * nierfunctie (eGFR en CKD klasse)
 - * aantal trombotische events
 - * aantal transfusies/transfusie-onafhankelijkheidKunnen jullie dit per jaar rapporteren (als er gegevens zijn over meerdere jaren) en uitsplitsen voor de groep die elke twee weken behandeld wordt en de groep die een andere behandel frequentie heeft?
- Welk percentage van de behandelde patiënten is een CKD klasse verbeterd, gelijk gebleven of achteruitgegaan?
- Zijn er op basis van de data-analyse groepen te onderscheiden op basis waarvan de start- en stopcriteria aanpassing behoeven?
- Zijn er aanwijzingen in de data-analyse die zouden kunnen leiden tot aanpassing van de start- en stopcriteria die u nader zou willen onderzoeken?
- Zijn er nieuwe internationale inzichten of komen die op korte termijn beschikbaar op basis waarvan de behandeling van PNH-patiënten in den brede zal gaan veranderen? Zo ja, kunt u een inschatting maken op welke manier?
- Is er een mede door de indicatiecommissie een op maat toegesneden behandelplan vastgesteld

Afgesproken is dat jaarlijkse dataverzameling en rapportage ten behoeve van monitoring en evalueren haalbaar is, maar dat voor eindanalyse aanvullende financiering noodzakelijk is, welke op dit moment nog niet beschikbaar is.