

Evaluatie pakketadviezen PCSK9-remmers bij hypercholesterolemie

Juni 2021

Colofon

Volgnummer	2020048073
Contactpersoon	Leonie Veltman +31 (0)6 510 426 22
Auteurs	Leonie Veltman en Louise van Oeffelen
Met medewerking van	Ron van Asselt en Ly Tran
Afdeling	OWIZ
Team	Evaluatieprogramma

Inhoudsopgave

Samenvatting	5
1 Introductie	7
1.1 Inleiding	7
1.2 Achtergrond PCSK9-remmers	7
1.3 Doel en evaluatievragen	8
1.4 Leeswijzer	8
2 Implementatie van pakketadviezen PCSK9-remmers in de praktijk	9
2.1 Ontwikkeling in aantal gebruikers en kosten	9
2.2 Statine- en ezetimib declaraties voorafgaand aan PCSK9-remmer behandeling	10
2.3 Statine- en ezetimib declaraties gedurende de PCSK9-remmer behandeling	12
2.4 Aandachtspunten bij resultaten	13
3 Duiding met behulp van kwalitatieve data	14
3.1 Voorschrijfgedrag en therapietrouw	14
3.1.1 Statine en ezetimib beleid	14
3.1.2 Wens van arts en patiënt	15
3.1.3 Type voorschrijver	15
3.2 Vaststelling en documentatie statine-intolerantie	15
3.3 Ezetimib-intolerantie	16
3.4 Duidelijkheid bijlage 2 voorwaarden	16
3.5 Geïndiceerde patiënt groepen	17
4 Conclusie en vervolg van de evaluatie	18
Bijlage A Lijst met afkortingen	19
Bijlage B nadere voorwaarden PCSK9-remmers en statine beleid richtlijnen''''	20
Bijlage C Kosten en volume; <i>methode, resultaten en kanttekeningen</i>	22
C1. Methode	22
C2. Resultaten	23
C3. Kanttekeningen	24
Bijlage D Statine/ezetimib beleid voorafgaand aan PCSK9-remmers; <i>methode, resultaten en kanttekeningen</i>	25
D1. Methode	25
D2. Resultaten	27
D3. Kanttekeningen	30
Bijlage E Statine/ezetimib beleid gedurende PCSK9-remmers; <i>methode, resultaten en kanttekeningen</i>	31
E1. Methode	31
E2. Resultaten	32
E3. Kanttekeningen	33
Bijlage F Analyses naar type voorschrijver; <i>methode, resultaten en kanttekeningen</i>	34
F1. Methode	34
	3

F2. Resultaten	35
F3. Kanttekeningen	35
Bijlage G Kwalitatief vragenlijstonderzoek; aanvullende informatie	36
G1. Methode	36
G2. Resultaten	37
G3. Kanttekeningen	38
Bijlage H Reacties partijen & Zorginstituut	39

Samenvatting

Dit evaluatierapport beschrijft de implementatie van de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab in de praktijk. PCSK9-remmers zijn cholesterolverlagende middelen waarvoor nadere voorwaarden gelden voor vergoeding vanuit de Zvw zoals beschreven in bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering. Patiënten krijgen PCSK9-remmers alleen vergoed indien ze 1) behoren tot de specifieke hoog-risico groepen met hypercholesterolemie; 2) voorafgaand aan en gedurende behandeling met PCSK9-remmers ook behandeld zijn c.q. worden met reguliere cholesterolverlagende middelen (zowel statine (als er geen sprake is van statine-intolerantie) als ezetimib). Het lijkt erop dat er bij een deel van de patiënten niet voldaan wordt aan deze voorwaarden en dat er sprake is van niet-gepast gebruik. Hierdoor kunnen de betaalbaarheid en doelmatigheid van de geleverde zorg in het geding komen.

Bij aanzienlijk deel van de statine-intolerante patiënten is de intolerantie niet vastgesteld conform de door de beroepsgroep vastgestelde methode

Als statine-intolerantie voor minimaal drie type statines is vastgesteld, volstaat het volgens de bijlage 2 voorwaarden om PCSK9-remmers met alleen ezetimib te gebruiken. Ruim 30 procent van de statine-intolerante patiënten voldoet niet aan dit criterium. Veldpartijen geven aan dat het door matige dossiervoering en wisseling van artsen/apothekers lastig is om te achterhalen hoeveel type statines geprobeerd zijn. Daarnaast kan weerstand bij de patiënt tegen statines na bijvoorbeeld persoonlijke negatieve ervaringen of door negatieve beeldvorming in de media een rol spelen.

Onduidelijkheid bij beroepsgroep over statine-beleid voor statine-tolerante patiënten

De bijlage 2 voorwaarden van de Regeling Zorgverzekering zijn vergoedingsvoorwaarden en specificeren geen statine-beleid. De onderliggende richtlijnen zouden hier duidelijkheid over moeten geven maar zijn niet duidelijk en eenduidig, en worden verschillend geïnterpreteerd door artsen. Sommige artsen geven aan dat er voor statine-tolerante patiënten onvoldoende effect voor minimaal twee type statines moet zijn voordat gestart mag worden met PCSK9-remmers, terwijl anderen aangeven dat één potente (=sterk werkende) statine voldoende is. Vanwege de onduidelijkheid kunnen we geen harde uitspraken doen over het percentage statine-tolerante patiënten dat voldoet aan het statinebeleid, voorafgaand aan behandeling met PCSK9-remmers.

Bijna alle PCSK9-gebruikers hadden een ezetimib declaratie gedurende behandeling met PCSK9-remmers, maar niet voldoende frequent

Volgens de bijlage 2 voorwaarden moeten PCSK9-remmers ingezet worden in combinatie met zowel statine als ezetimib. In zowel de statine-tolerante als de statine-intolerante groep heeft bijna iedereen een ezetimib declaratie gehad gedurende de PCSK9-remmer behandeling (90 procent versus 97 procent in 2019). Echter, slechts een deel van hen lijkt ezetimib voldoende frequent te gebruiken: ca. 50 procent in de statine-tolerante groep versus 60 procent in de statine-intolerante groep in 2019. We baseren dit op het feit dat deze mensen gemiddeld elke drie maanden een ezetimib recept ophalen. Dit relatief lage percentage kan te maken hebben met de vermeende ezetimib-intolerantie die door veldpartijen wordt aangegeven. Hierdoor wordt bij patiënten met vermoedelijk aan ezetimib-gerelateerde klachten soms een lagere dosering geadviseerd, iets dat in geen enkele richtlijn beschreven staat. Hierdoor kunnen patiënten langer gebruik maken van één recept. Het bestaan van ezetimib-intolerantie is niet wetenschappelijk aangetoond en daarom niet opgenomen in de bijlage 2 voorwaarden. Ook hebben we signalen opgevangen dat voorafgaand aan behandeling met PCSK9-remmers ezetimib wel voorgeschreven wordt, maar dat geadviseerd wordt het niet in te nemen of weg te gooien.

Veldpartijen doen suggesties voor verduidelijking van de bijlage 2 voorwaarden

We hebben diverse suggesties gekregen om de bijlage 2 voorwaarden te verduidelijken. Zo is een aantal begrippen dat gebruikt wordt niet duidelijk gedefinieerd en missen context en rationale voor het opstellen van de bijlage 2 voorwaarden voor de PCSK9-remmers.

Op basis van de data lijkt een kleine groep huisartsen initieel PCSK9-remmers voor te schrijven

In de artsenverklaring staat dat alleen cardiologen, internisten en kinderartsen bevoegd zijn om initieel PCSK9-remmers voor te schrijven. Ongeveer 3 procent van de initiële voorschriften lijkt van huisartsen te komen. Het is onduidelijk of dit door administratieve onjuistheden komt.

Aanbevelingen en vervolg van de evaluatie

Op basis van de resultaten hebben we een aantal aanbevelingen voor veldpartijen opgesteld:

1. De beroepsgroep kan meer helderheid scheppen over het statine-beleid in de diverse richtlijnen die gehanteerd worden. Dit omdat de richtlijnen nu niet eenduidig lijken op dit punt.
2. Voor behandelaren is het belangrijk om alert te zijn en te blijven op de registratie en het vaststellen van statine-intolerantie conform de EAS/ESC consensus.
3. De artsenverklaring zoals opgesteld door Zorgverzekeraars Nederland kan gebruiksvriendelijker opgesteld worden, om de administratieve lasten voor behandelaren zoveel mogelijk te beperken.
4. De beroepsgroep wordt gevraagd duidelijkheid te verschaffen rondom de vermeende ezetimib-intolerantie o.b.v. wetenschappelijke onderbouwing.

Daarnaast neemt het Zorginstituut een herziening van de bijlage 2 voorwaarden in overweging. Het evaluatietraject van de PCSK9-remmers wordt in principe afgesloten met dit rapport. Mocht er in de toekomst aanleiding zijn om opnieuw te evalueren - bijvoorbeeld na het inzetten van vervolgacties - dan zullen wij de evaluatie weer opstarten.

1 Introductie

1.1 Inleiding

Het motto van Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) is: van goede zorg verzekerd, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Om inzicht te krijgen in de ontwikkelingen die plaatsvinden nadat het Zorginstituut een product (zoals standpunt, handreiking of advies) heeft uitgebracht, voert het Zorginstituut evaluaties en monitors uit. Het versterken van de doorwerking van een product/activiteit speelt daarnaast ook een belangrijke rol. Ten slotte bieden resultaten input voor de leer- en verbetercyclus van het Zorginstituut.

Dit evaluatierapport bevat de resultaten van de evaluatie van de pakketadviezen evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij de indicatie hypercholesterolemie. Evolocumab wordt vergoed uit het basispakket vanaf 1 april 2016,¹ alirocumab vanaf 1 juni 2016², mits de patiënt voldoet aan de nadere voorwaarden die zijn opgenomen in de bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering.³

1.2 Achtergrond PCSK9-remmers

Evolocumab en alirocumab zijn de eerste twee vertegenwoordigers van een nieuwe klasse cholesterolverlagende geneesmiddelen, de PCSK9-remmers. Ze worden elke twee of vier weken toegediend, middels een subcutane injectie. Voor deze geneesmiddelen is alleen meerwaarde aangetoond bij specifieke hoog-risico groepen met hypercholesterolemie en daarom worden de middelen alleen voor deze patiënten vergoed (de zogenaamde indicatiegroepen). Deze middelen worden daarnaast alleen aan de indicatiegroepen vergoed als voldaan is aan bepaalde voorwaarden m.b.t. het gebruik van andere cholesterolverlagende middelen:

- Het gewenste cholesterolgehalte kan niet worden bereikt met reguliere (goedkopere) cholesterolverlagende middelen (statine en ezetimib) overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.
- Gedurende de PCSK9-remmer behandeling moet behandeling met statine (tenzij sprake is van statine-intolerantie) en ezetimib worden voortgezet.

Het Zorginstituut heeft de indicatiegroepen en nadere voorwaarden beschreven in de bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering (hierna: bijlage 2 voorwaarden); ze zijn na te lezen in bijlage B van dit rapport. De bijlage 2 bevat de voorwaarden om als patiënt de medicatie vergoed te krijgen door de verzekeraar. De behandelstrategie wordt gespecificeerd in de onderliggende richtlijnen. Voor beide middelen is een budgetimpactanalyse (BIA) uitgevoerd om het verwachte aantal gebruikers en de kosten in kaart te brengen. Tabel 1.1 bevat een samenvatting van deze BIA's, in bijlage C zijn de uitgebreidere BIA's na te lezen.

Tabel 1.1 Budgetimpact analyse PCSK9-remmers in 2019*

	Minimaal	Maximaal
Totale kosten per jaar	84 miljoen euro	122 miljoen euro
Aantal patiënten	14.343	20.786

*De maximale marktpenetratie voor evolocumab en alirocumab is naar verwachting bereikt in resp. 2018 en 2019.

¹ Zorginstituut Nederland. GVS-advies evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie homozygote familiäre hypercholesterolemie. Diemen: 14 december 2015.

² Zorginstituut Nederland. GVS-advies alirocumab (Praluent®) bij primaire hypercholesterolemie. Diemen: 30-03-2016.

³ Alle GVS-middelen zijn te vinden in Bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering. Medicatie die in Bijlage 1 geplaatst is, kan daarnaast ook op Bijlage 2 worden geplaatst. Dit betekent dat extra voorwaarden zijn vastgesteld voor vergoeding vanuit de Zvw. [Regeling zorgverzekering | Farmacotherapeutisch Kompas](#)

1.3 Doel en evaluatievragen

In de evaluatie wordt de implementatie van de pakketadviezen van de PCSK9-remmers gevolgd, met een specifieke focus op de ontwikkeling in kosten en volume en het voldoen aan de bijlage 2 voorwaarden m.b.t. statine- en ezetimib gebruik. Vanwege het gebrek aan data evalueren we niet of de PCSK9-remmer gebruikers tot de geïndiceerde patiëntgroepen behoren.⁴

De evaluatievragen die hieruit volgen zijn:

1. Wat is de ontwikkeling van het aantal behandelde patiënten met PCSK9-remmers en de bijbehorende kosten en hoe verhoudt zich dat ten opzichte van de raming?
2. Worden statine en ezetimib voorafgaand aan de behandeling met PCSK9-remmers volgens de bijlage 2 voorwaarden gebruikt?⁵
3. Worden statine (indien geen sprake van statine-intolerantie) en ezetimib gedurende de behandeling met PCSK9-remmers volgens de bijlage 2 voorwaarden gebruikt?

De evaluatie bestaat uit twee delen:

- Deel 1: een kwantitatieve analyse waarin we de evaluatievragen beantwoorden m.b.v. de declaratiedata uit het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP)⁶;
- Deel 2: een kwalitatieve analyse m.b.v. een geanonimiseerde vragenlijst onder alle veldpartijen om de resultaten van de kwantitatieve analyses te duiden.

1.4 Leeswijzer

De evaluatie laat de resultaten zien van de periode 2016-2019. In hoofdstuk 2 worden de belangrijkste resultaten van de kwantitatieve analyses weergegeven a.d.h.v. de drie evaluatievragen. Vervolgens vindt in hoofdstuk 3 een duiding van deze resultaten plaats a.d.h.v. de kwalitatieve data die met het vragenlijstonderzoek is opgehaald. Ten slotte zijn in hoofdstuk 4 de conclusies opgenomen. In de bijlagen B t/m G zijn de gebruikte methoden en meer gedetailleerde resultaten te vinden.

⁴ Om te kunnen evalueren of PCSK9-remmer gebruikers tot de geïndiceerde patiëntgroepen behoren, zou het Zorginstituut gebruik moeten maken van bijv. Real World Data, wat we op dit moment niet tot onze beschikking hebben.

⁵ Met 'gebruik' bedoelen we in het kwantitatieve deel van deze evaluatie het gebruik op basis van de beschikbare declaratiedata. We kunnen geen uitspraken doen over het daadwerkelijke gebruik in de praktijk.

⁶ Genees- en hulpmiddelen Informatie Platform (GIP): Zorginstituut Nederland/GIP. Diemen 2020.

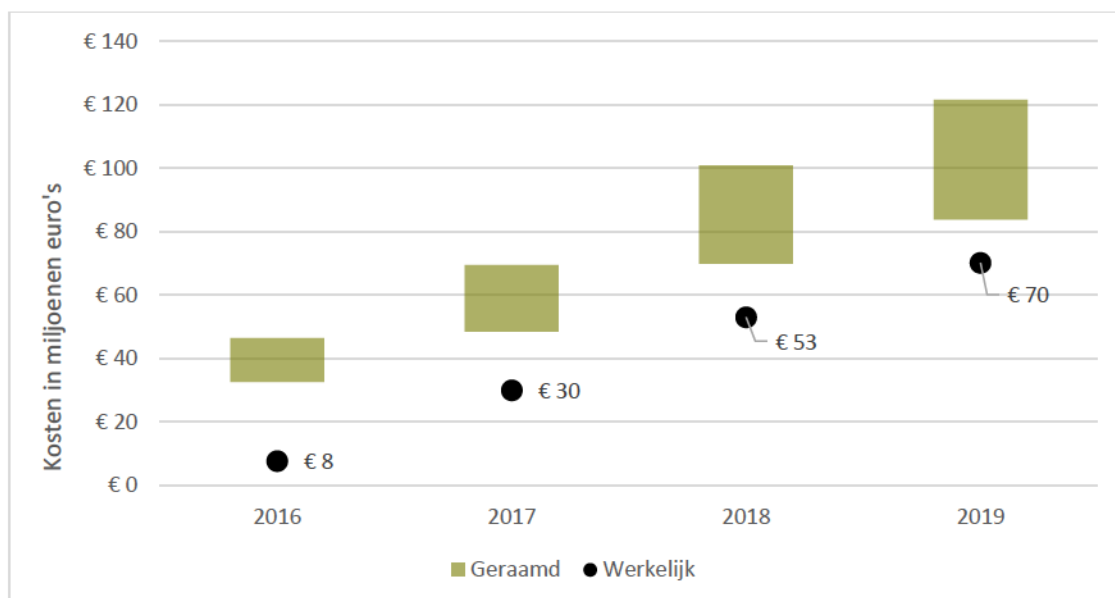
2 Implementatie van pakketadviezen PCSK9-remmers in de praktijk

Voor het beantwoorden van de drie evaluatievragen zijn gepseudonimiseerde declaratiedata op individueel niveau uit het GIP gebruikt. Hieronder worden de belangrijkste resultaten van de kwantitatieve analyses per evaluatievraag beknopt weergegeven. Een beschrijving van de gevolgde methodiek, een visuele weergave van alle resultaten en de kanttekeningen zijn in bijlage C t/m E in te zien.

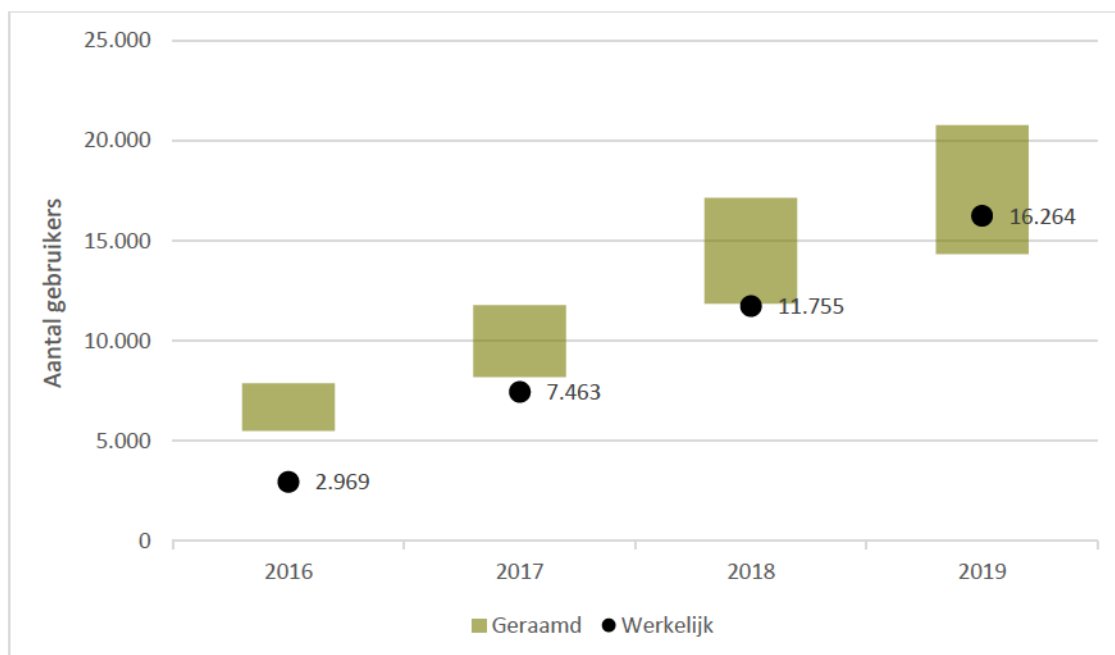
2.1 Ontwikkeling in aantal gebruikers en kosten

De evaluatievraag luidt: *wat is de ontwikkeling van het aantal behandelde patiënten met PCSK9-remmers en de bijbehorende kosten en hoe verhoudt zich dat ten opzichte van de raming?*

De resultaten laten zien dat de kosten (figuur 1) en het aantal gebruikers (figuur 2) van de PCSK9-remmers binnen of onder de ramingen liggen die in de BIA berekend zijn.



Figuur 1. Werkelijke kosten van PCSK9-remmers ten opzichte van de minimale en maximale geraamde kosten, sinds invoering van de pakketadviezen, 2016-2019.



Figuur 2. Werkelijk aantal gebruikers van PCSK9-remmers ten opzichte van het minimale en maximale geraamd aantal gebruikers, sinds invoering van de pakketadviezen, 2016-2019.

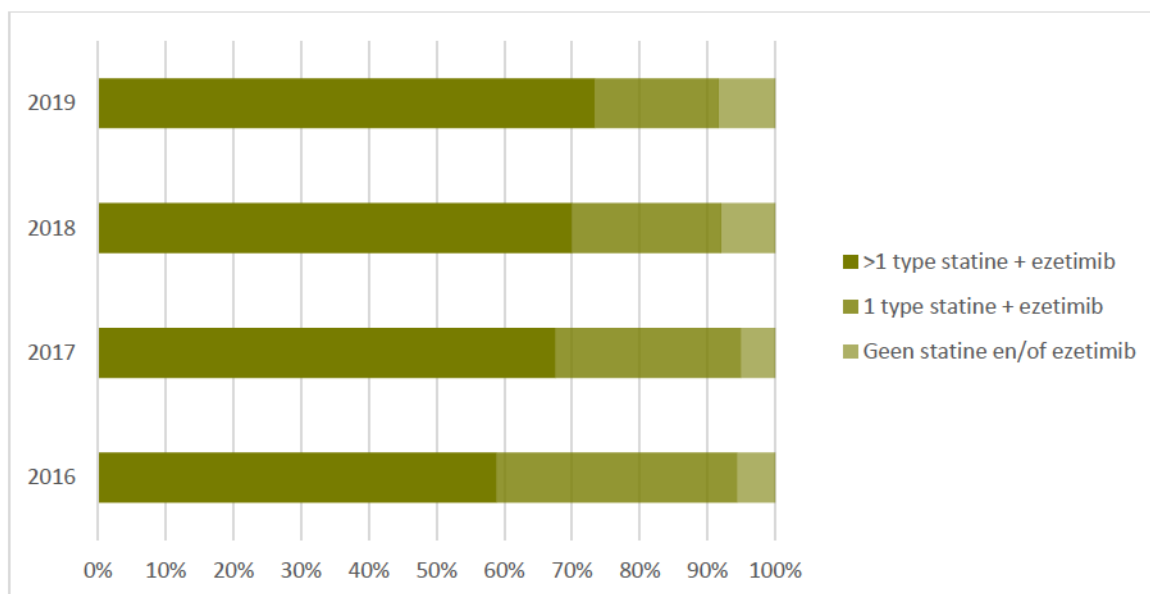
2.2 Statine- en ezetimib declaraties voorafgaand aan PCSK9-remmer behandeling

De evaluatievraag luidt: *worden statine en ezetimib voorafgaand aan de behandeling met PCSK9-remmers volgens de bijlage 2 voorwaarden gebruikt?*

Statine-tolerante PCSK9-remmer gebruikers

In de bijlage 2 voorwaarden wordt het volgende vermeld over het starten van een behandeling met PCSK9-remmers: *"Bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib niet de behandeldoelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kunnen PCSK9-remmers worden ingezet."* In bijlage B van dit rapport staat het behandelbeleid beschreven uit de geldende cardiovasculaire richtlijnen die door Nederlandse professionals gebruikt worden. Er moet worden opgemerkt dat er in 2019 een update is geweest van de Nederlandse CVRM richtlijn. Beide versies hiervan staan in bijlage B beschreven.

Uit de kwantitatieve analyse blijkt dat in de statine-tolerante groep in 2019 in ruim 90 procent van de gevallen sprake was van een declaratie voor zowel statine als ezetimib, voorafgaand aan de PCSK9-remmer behandeling. In ongeveer 20 procent van de gevallen was er een declaratie geweest voor één type statine naast ezetimib, in ruim 70 procent van de gevallen waren er declaraties geweest voor meer dan één type statine naast ezetimib (figuur 3).

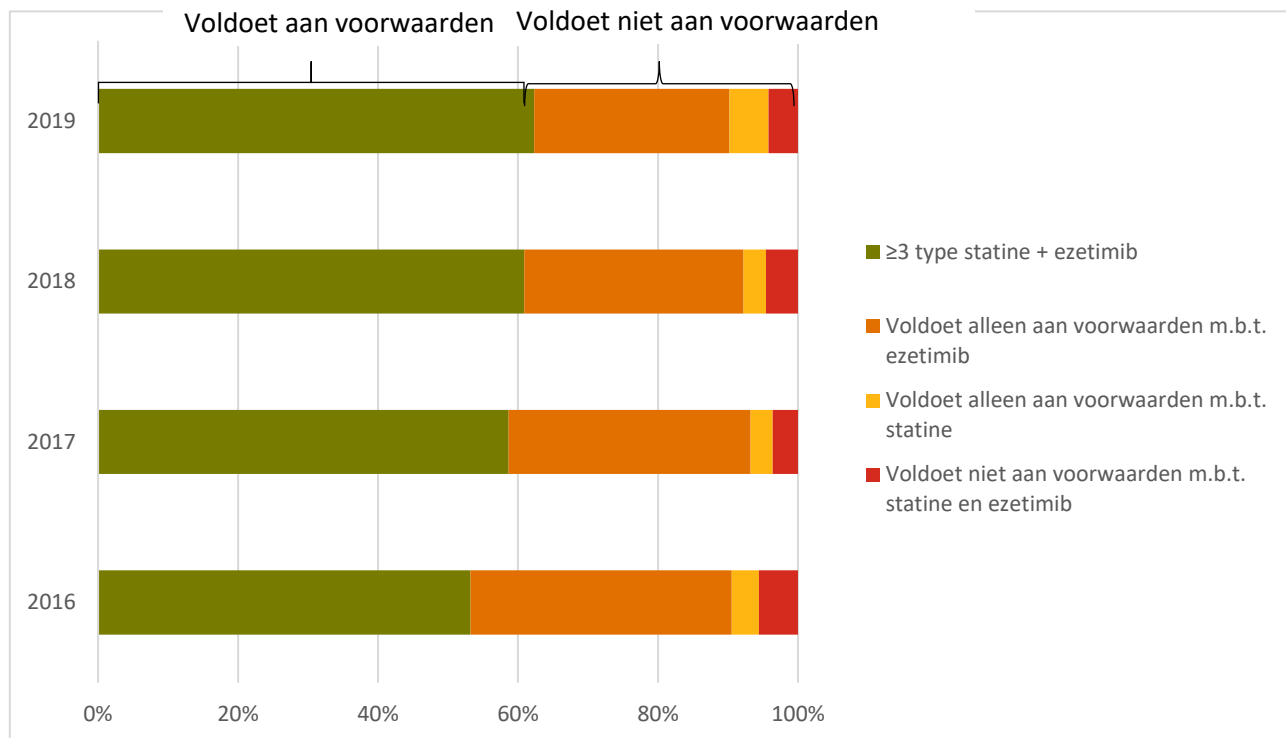


Figuur 3. Percentage van de personen met een declaratie voor statine en ezetimib voorafgaand aan de eerste PCSK9-remmer declaratie, statine-tolerante groep, 2016-2019.

Statine-intolerante PCSK9-remmer gebruikers

Naast de voorwaarden voor het starten van een PCSK9-remmer behandeling die zijn benoemd onder het voorgaande kopje, is voor de statine-intolerante groep additioneel de volgende voorwaarde opgesteld in de bijlage 2: *"de PCSK9-remmer behandeling hoeft alleen in combinatie met ezetimib te worden ingezet indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022)."* Dit stroomschema geeft aan dat statine-intolerantie pas kan worden vastgesteld als bijwerkingen zijn gemeld voor minstens drie type statines. Dit betekent dat de statine-intolerante groep minstens drie type statines en ezetimib moet hebben gebruikt alvorens te mogen starten met de PCSK9-remmer behandeling.

Uit de kwantitatieve analyses blijkt dat in de statine-intolerante groep in 2019 bijna 40 procent van de PCSK9-remmer gebruikers niet voldeed aan deze voorwaarde (figuur 4). In de jaren daarvoor was het percentage dat niet voldeed hoger.



Figuur 4. Percentage van de personen met een declaratie voor statine en ezetimib voorafgaand aan de eerste PCSK9-remmer declaratie, statine-intolerante groep, 2016-2019.

2.3 Statine- en ezetimib declaraties gedurende de PCSK9-remmer behandeling

De evaluatievraag luidt: *worden statine (indien er geen sprake is van statine-intolerantie) en ezetimib gedurende de behandeling met PCSK9-remmers volgens de bijlage 2 voorwaarden gebruikt?*

Statine-tolerante groep

De bijlage 2 voorwaarden geven het volgende aan over het gebruik van statine en ezetimib gedurende de PCSK9-remmer behandeling in de statine-tolerante groep: *"Bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib niet de behandeldoelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kunnen PCSK9-remmers worden ingezet als volgt: in combinatie met zowel een statine als ezetimib".*

Uit de kwantitatieve analyses blijkt dat bijna alle statine-tolerante PCSK9-remmer gebruikers (97 procent in 2019) een ezetimib declaratie hadden gedurende de PCSK9-remmer behandeling. Vanwege aannames bij de data-analyse (zie tekstkader op pagina 12) hebben alle statine-tolerante PCSK9-remmer gebruikers een statine declaratie gedurende de behandeling. Bij ongeveer 50 procent van de PCSK9-remmer gebruikers zat gemiddeld meer dan drie maanden tussen twee opeenvolgende statine en/of ezetimib declaraties. Artsen mogen voor maximaal drie maanden medicatie voorschrijven.

Statine-intolerante groep

De bijlage 2 voorwaarden geven het volgende aan over het gebruik van ezetimib en statine gedurende de PCSK9-remmer behandeling in de statine-intolerante groep: *"Bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib niet de behandeldoelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kunnen PCSK9-remmers worden ingezet als volgt: in combinatie met enkel*

ezetimib indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022)“.

Uit de kwantitatieve analyse blijkt dat in 2019 90 procent van de PCSK9-remmer gebruikers een ezetimib declaratie had gedurende de PCSK9-remmer behandeling. In 2019 zat er bij ongeveer 40 procent gemiddeld meer dan drie maanden tussen twee ezetimib declaraties. Artsen mogen voor maximaal drie maanden cholesterolverlagende medicatie voorschrijven.

2.4 Aandachtspunten bij resultaten

Aandachtspunten bij kwantitatieve resultaten

- Er zit meer verschil tussen de werkelijke kosten en de geraamde kosten in de BIA dan tussen het werkelijk aantal gebruikers en het geraamde aantal gebruikers in de BIA. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de BIA uitgaat van gebruik van het middel door patiënten gedurende het hele jaar. In de praktijk is dat vaak niet zo, waardoor de kosten lager uitvallen dan geraamd. Dit is vooral een aandachtspunt voor 2016, aangezien de PCSK9-remmers pas in de loop van het jaar vergoed werden terwijl de BIA voor het hele jaar geraamd was. Dit heeft geen invloed op het uiteindelijke aantal gebruikers in dat jaar, maar wel op de kosten. Ook als gevolg van suboptimale compliance (matige therapietrouw, voortijdig staken van de behandeling) kunnen de kosten lager uitvallen dan geraamd.
- De resultaten weerspiegelen enkel de declaraties, we kunnen niet onderzoeken of medicatie ook daadwerkelijk gebruikt is door de patiënten. Dit is echter niet uniek voor deze medicijnen.
- Statine-intolerantie was niet uit de data te halen en daarom hebben we de volgende aanname gedaan: personen zonder statine declaratie *gedurende* de PCSK9-remmer behandeling zijn aangemerkt als statine-intolerant. Een deel van hen kan alsnog statine-tolerant zijn, maar niet conform de bijlage 2 voorwaarden behandeld zijn met statine gedurende de PCSK9-remmer behandeling.
- De gebruikte databestanden gaan terug tot en met 2009. Het is mogelijk dat personen die in onze analyse te weinig type statines hebben gebruikt, in werkelijkheid meer verschillende typen hebben gebruikt voorafgaand aan 2009. Om de invloed hiervan te achterhalen zijn de analyses herhaald bij personen zonder statine declaratie in 2009; dit zijn waarschijnlijk nieuwe gebruikers vanaf 2010. In de statine-intolerante groep kunnen dit ook personen zijn waarbij de statine-intolerantie al voor 2009 is aangetoond. De resultaten blijven vergelijkbaar, wat aangeeft dat het missen van historische gegevens weinig invloed heeft op de bevindingen (zie bijlage D2 en E2).
- De data van het GIP loopt twee jaar achter. De resultaten van 2018 en 2019 kunnen nog enigszins wijzigen door het compleet worden van de data.

3 Duiding met behulp van kwalitatieve data

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen uit hoofdstuk 2 geduid met behulp van kwalitatieve gegevens uit een vragenlijstonderzoek dat is uitgezet onder veldpartijen. Hierin zijn vragen gesteld over de duidelijkheid en naleving van de bijlage 2 voorwaarden (in de praktijk). De vragenlijst is opgenomen in bijlage G. Uit de resultaten hiervan zijn de volgende vijf thema's vastgesteld: (1) voorschrijfgedrag en therapietrouw, (2) vaststelling en documentatie statine-intolerantie, (3) ezetimib-intolerantie, (4) specificering bijlage 2 voorwaarden, (5) geïndiceerde patiëntgroepen.

3.1 Voorschrijfgedrag en therapietrouw

3.1.1 Statine en ezetimib beleid

In de vragenlijst werd gevraagd een inschatting te geven van het percentage PCSK9-remmer voorschriften dat voldoet aan de bijlage 2 voorwaarden. De spreiding van de antwoorden was groot en lag gemiddeld rond de 70 procent (geen duidelijke verschillen tussen type medisch specialist). De respondenten geven hiermee aan dat de bijlage 2 voorwaarden niet altijd nageleefd worden. Dit resultaat komt overeen met de bevindingen uit de kwantitatieve analyses. Hieruit blijkt dat bij een groot deel van de statine-intolerante PCSK9-remmer gebruikers niet wordt voldaan aan de bijlage 2 voorwaarden: er zijn in die gevallen minder dan drie type statines en/of geen ezetimib gebruikt voorafgaand aan de PCSK9-remmer behandeling, en gedurende de PCSK9-remmer behandeling was er geen continue behandeling met ezetimib (er zat bij circa 40 procent gemiddeld meer dan drie maanden tussen twee ezetimib declaraties). In de statine-tolerante groep is ook te zien dat er gedurende de PCSK9-remmer behandeling matige therapietrouw is van ezetimib en statine. Dit kan komen doordat de arts statine en ezetimib niet in de juiste frequentie voorschrijft, of omdat de patiënt het niet voldoende frequent ophaalt terwijl hij/zij wel een recept heeft liggen. De groep met matige therapietrouw is mogelijk nog een overschatting van de werkelijkheid, omdat we met onze data weliswaar kunnen kijken naar de frequentie van het ophalen, maar niet of de patiënt de medicatie daadwerkelijk op de juiste wijze (frequentie) inneemt.

In de statine-tolerante groep is het lastiger te bepalen of de statine behandeling voorafgaand aan de start van de PCSK9-remmer behandeling voldoet, aangezien de bijlage 2 voorwaarden de statine behandeling niet expliciteren. De bijlage 2 geeft alleen de vergoedingsvoorwaarden weer. Voor het behandelbeleid wordt verwezen naar de richtlijnen 'die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard'. Er zijn verschillende richtlijnen in omloop die door Nederlandse professionals worden aangehouden: de NHG-standaard CVRM, de multidisciplinaire CVRM richtlijn en de Europese 'ESC/EAS guideline for the management of dyslipidaemias' (bijlage B). In elke richtlijn is het behandelbeleid anders weergegeven. Op welke richtlijn de bijlage 2 doelt is niet duidelijk. Daarnaast moet worden opgemerkt dat de Nederlandse CVRM richtlijn (zowel de NHG als de multidisciplinaire versie) in 2019 is herzien. In de oude richtlijn staat dat in de statine-tolerante groep onvoldoende effect bereikt moet zijn voor minimaal twee type statines alvorens te starten met een PCSK9-remmer (bijlage B). Vanaf 2019 (na de herziening van de richtlijn) zou 1 type statine voldoende kunnen zijn (bijlage B). Er lijkt echter onduidelijkheid te zijn rondom de interpretatie van het statine beleid in de (nieuwe) CVRM richtlijn; in de NHG versie is het behandelbeleid concreter beschreven dan in de multidisciplinaire versie.

Tijdens een consultatiebijeenkomst met veldpartijen bij het Zorginstituut in de eerste helft van 2020 werd door sommige artsen aangegeven dat al voorafgaand aan de herziening van de richtlijn vaak met een meer 'potente' statine werd gestart (rosuvastatine of atorvastatine) i.p.v. met simvastatine en als dat niet werkt het niet zinvol werd geacht een andere statine te proberen.⁷ Dit zou destijds al in lijn zijn met de Europese richtlijn. Op basis hiervan zou de Nederlandse CVRM richtlijn in mei 2019 aangepast zijn (er hoeft niet meer gestart te worden met simvastatine). Sommige cardiologen geven aan dat zij 'strenger' zijn in het voorschrijven

⁷ Potente statine: hiermee wordt bedoeld een sterk werkende statine, de term wordt zo gebruikt in de CVRM richtlijn.

van de PCSK9-remmers: bijvoorbeeld door een PCSK9-remmer pas in te zetten als zowel rosuvastatine als atorvastatine (twee potente statines) onvoldoende resultaat opleveren.

Naar aanleiding hiervan hebben we aanvullende analyses gedaan naar het type statine dat gebruikt is voorafgaand aan de start van PCSK9-remmer behandeling in de statine-tolerante groep. Van de patiënten die voorafgaand aan behandeling met PCSK9-remmers één type statine (en ezetimib) gebruikt hebben, had 90 procent atorvastatine of rosuvastatine gebruikt. Van de patiënten die minstens twee type statines (en ezetimib) gebruikt hebben, had ruim 60 procent zowel atorvastatine als rosuvastatine gebruikt type (bijlage D2).

3.1.2 Wens van arts en patiënt

Uit de vragenlijst wordt duidelijk dat er verschillen zijn in voorschrijfgedrag m.b.t. de PCSK9-remmers. Waar de drempel voor het voorschrijven van deze medicatie bij sommige artsen (erg) laag ligt, geven andere artsen aan terughoudender te zijn en altijd in overleg met andere artsen en verplegend personeel (bijv. in een MDO) te besluiten om wel of niet een PCSK9-remmer voor te schrijven. Het voorschrijfgedrag van artsen kan beïnvloed worden door wensen en twijfels van de patiënt, iets wat ook uit de vragenlijst naar voren komt. De patiënt kan de arts onder druk zetten om PCSK9-remmers voor te schrijven. Uit het vragenlijstonderzoek kwam naar voren dat patiënten het vaak niet begrijpen dat ze naast PCSK9-remmers ook statine/ezetimib moeten blijven gebruiken. Een aantal respondenten oppert centralisatie van het voorschrijven, zodat de naleving van de bijlage 2 voorwaarden verbetert.

3.1.3 Type voorschrijver

PCSK9-remmers mogen alleen worden voorgeschreven met een artsenverklaring. In de artsenverklaring staat dat uitsluitend cardiologen, internisten en kinderartsen bevoegd zijn om een *initieel* voorschrift voor PCSK9-remmers uit te schrijven. M.a.w. alleen deze drie specialismen mogen de indicatie stellen; herhaalrecepten mogen daarna ook door andere specialismen worden voorgeschreven. Uit aanvullende analyses blijkt dat in 2019 ongeveer 10 procent van de eerste voorschriften door een ander specialisme werd voorgeschreven, waaronder circa 3 procent door huisartsen (zie bijlage F2). Uit de data wordt niet duidelijk of dit een registratiefout of een weerspiegeling van de werkelijkheid is. Vanuit het vragenlijstonderzoek zijn er geen aanwijzingen dat de PCSK9-remmers door een onbevoegde specialist worden voorgeschreven. Echter is er bij dit type onderzoek mogelijk sprake van selectiebias. Signalen van een zorgverzekeraar bevestigen onze bevindingen dat er initiële PCSK9-remmer voorschriften door huisartsen worden uitgeschreven.

3.2 Vaststelling en documentatie statine-intolerantie

Bij statine-intolerante patiënten die aan de indicatiecriteria in de bijlage 2 voorwaarden voldoen hoeft de PCSK9-remmer behandeling alleen in combinatie met ezetimib te worden ingezet. Vaststelling van statine-intolerantie dient te gebeuren volgens het stroomdiagram en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus.⁸ In dit stroomdiagram wordt aangegeven dat er voor tenminste drie type statines nadelige bijwerkingen moeten zijn gerapporteerd om statine-intolerantie vast te kunnen stellen. Uit de kwantitatieve analyses blijkt dat in 2019 ruim dertig procent van de statine-intolerante patiënten met een declaratie voor PCSK9-remmers niet voldeed aan deze voorwaarde (zie figuur 4). In het vragenlijstonderzoek worden hier verschillende redenen voor gegeven:

- Matige dossiervoering en wisseling van artsen/apothekers: hierdoor is het vaak niet op objectieve wijze te achterhalen hoeveel type statines iemand heeft geprobeerd. Als de patiënt zelf aangeeft bijwerkingen te hebben ervaren voor minstens drie type statines, dan wordt dat vaak door de arts aangenomen.

⁸ Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart Journal 2015;36:1012-22.

- Weerstand van patiënten om meer type statines te proberen, als er negatieve bijwerkingen zijn geweest voor een eerste en eventueel een tweede statine. Ook negatieve beeldvorming in de media kan een rol spelen.
- Sommige artsen geven aan dat het geen zin heeft andere type statines te proberen als er intolerantie bestaat voor rosuvastatine en atorvastatine (de twee meest potente typen). Er wordt aangegeven dat het dan zinloos is om bijvoorbeeld simvastatine te proberen (deze statine veroorzaakt vaak bijwerkingen).

Verder geven respondenten aan dat het goed zou zijn om het stroomdiagram voor statine-intolerantie in de bijlage 2 voorwaarden op te nemen, in plaats van hier naar te verwijzen. Dit omdat artsen aangeven weinig tijd te hebben om dit stroomdiagram op te zoeken en te bestuderen. Ook wordt er door enkele respondenten een suggestie gedaan om het bestaande stroomdiagram te verbeteren: er wordt voorgesteld om niet alleen aan te geven dat minimaal drie type statines moeten zijn gebruikt, maar dat ook minstens één hiervan in een lage dosering moet zijn gegeven (voor het verminderen van bijwerkingen).

3.3 Ezetimib-intolerantie

Volgens de bijlage 2 voorwaarden mogen de PCSK9-remmers alleen worden ingezet als ezetimib (naast een statine) onvoldoende resultaat bereikt. Daarnaast moeten de PCSK9-remmers altijd gelijktijdig met ezetimib worden gebruikt. Uit de kwantitatieve analyses blijkt dat er in de meeste gevallen wel een ezetimib declaratie is geweest (zowel voorafgaand als gedurende de PCSK9-remmer behandeling), maar dat in ongeveer 40 tot 50 procent van de gevallen ezetimib niet continu gebruikt wordt gedurende de PCSK9-remmer behandeling. Uit het vragenlijstonderzoek blijkt dat er in de praktijk veel melding wordt gemaakt van ezetimib-gerelateerde klachten/bijwerkingen. Er is op dit moment geen wetenschappelijk bewijs voor het bestaan van ezetimib-intolerantie, waardoor het in de bijlage 2 voorwaarden niet vermeld wordt. Respondenten geven aan dat bij vermoeden van een ezetimib-intolerantie door een arts, soms wordt geadviseerd een lagere dosering ezetimib te gebruiken, waardoor een patiënt langer met een voorschrift vooruit kan. Dit verklaart mogelijk deels onze kwantitatieve resultaten. In het vragenlijstonderzoek wordt aangegeven dat het belangrijk is om ezetimib-intolerantie in de bijlage 2 voorwaarden te vermelden bijvoorbeeld d.m.v. een ontsnappingsclausule, of door aan te geven dat ezetimib alleen 'geprobeerd' moet zijn. Ook wordt door artsen het klinisch effect van het gebruik van ezetimib in combinatie met PCSK9-remmers in twijfel getrokken.⁹ Van diverse bronnen hebben we vernomen dat er gevallen bekend zijn waar ezetimib wordt voorgeschreven om zo aan de bijlage 2 voorwaarden te voldoen, waarbij geadviseerd wordt de medicatie niet in te nemen of zelfs weg te gooien. Dit signaal komt ook naar voren in een opiniestuk in Medisch Contact.¹⁰ Dit alles impliceert dat de resultaten van de analyses mogelijk overschat zijn, aangezien ze gebaseerd zijn op declaratiegegevens en niet op het werkelijke gebruik.

3.4 Duidelijkheid bijlage 2 voorwaarden

Hoewel een deel van de respondenten aangeeft de bijlage 2 voorwaarden over het algemeen helder en toepasbaar te vinden, komen er in deze evaluatie ook signalen naar voren dat de bijlage 2 voorwaarden op sommige punten verschillend te interpreteren zijn. Dit gebrek aan eenduidigheid leidt er mogelijk toe dat de naleving van de bijlage 2 voorwaarden niet altijd gaat zoals oorspronkelijk door het Zorginstituut bedoeld is. De volgende punten kwamen naar voren uit het vragenlijstonderzoek:

- Enkele vermelde zaken zijn op meerdere manieren te interpreteren:
 - De termen 'maximaal tolereerbare dosis' en 'voldoende hoog risico' zijn onduidelijk.
 - De minimale frequentie, dosering en behandelduur van statine en ezetimib staat niet vermeld.

⁹ In de voorgaande NHG standaard uit 2012 werd ezetimib helemaal niet geadviseerd ivm niet-aangetoonde werking, terwijl het middel toen al een aantal jaren op de markt was.

¹⁰ "Raad en Daad" | medisch contact (2018)

- De term 'behandeldoel' is subjectief.
- Een duidelijke definitie en classificatie van vasculaire events ontbreekt.
- De overwegingen voor de bijlage 2 voorwaarden worden niet vermeld. M.a.w. er mist context en daarmee de rationale voor het opstellen van de nadere voorwaarden. Door de overwegingen te vermelden kan er meer begrip ontstaan onder behandelaren en patiënten waardoor men zich er beter aan gaat houden. Bijvoorbeeld m.b.t. het gebruik van ezetimib gedurende de PCSK9-remmer behandeling.
- De weergave van de bijlage 2 voorwaarden zou vereenvoudigd kunnen worden, bijv. in de vorm van een stroomdiagram.

Het Zorginstituut ziet de PCSK9-remmer behandeling als laatste mogelijkheid, wanneer alle andere behandelopties uit de richtlijn onvoldoende resultaat bereiken. De bijlage 2 voorwaarden zijn dan ook vanuit dit perspectief geformuleerd. Dat zou nadrukkelijker in de bijlage 2 voorwaarden aangegeven kunnen worden.

3.5 Geïndiceerde patiënt groepen

Deze evaluatie onderzoekt voornamelijk of PCSK9-remmer gebruikers voldoen aan het statine- en ezetimib beleid uit de bijlage 2 voorwaarden. Vanwege het ontbreken van data over patiënt kenmerken hebben we in de kwantitatieve analyses niet kunnen onderzoeken of de PCSK9-remmer gebruikers behoren tot de geïndiceerde patiënt groepen. Het vragenlijstonderzoek leverde wel een aantal inzichten op die hieraan gerelateerd zijn zoals:

- 'Hart- en vaatziekten' en 'cardiovasculaire events' worden door de respondenten van de vragenlijst vaak door elkaar gebruikt, terwijl het twee verschillende zaken zijn. Behandeling met een PCSK9-remmer is voornamelijk bedoeld voor patiënten die een cardiovasculair event hebben gehad.
- De aan- of afwezigheid van FH en diabetes mellitus type 2 worden door de respondenten amper genoemd als bepalende factoren voor het al dan niet voorschrijven van PCSK9-remmers, terwijl dit naast cardiovasculaire events een belangrijk criterium is voor behandeling met deze medicatie.
- Er wordt door de respondenten aangegeven dat in de bijlage 2 voorwaarden niets wordt vermeld over leeftijd en comorbiditeiten, terwijl deze factoren mogelijk wel invloed hebben op het gepast voorschrijven van PCSK9-remmers.
- Er wordt door een enkele respondent aangegeven dat door de strikte bijlage 2 voorwaarden onderbehandeling kan plaatsvinden. Sommige patiëntgroepen kunnen baat hebben bij deze middelen, terwijl ze volgens de huidige bijlage 2 voorwaarden niet tot de geïndiceerde groepen behoren. Het Zorginstituut vindt dit een zorgelijk signaal maar kan hier vanwege een gebrek aan data geen verdere onderbouwing voor geven.

4 Conclusie en vervolg van de evaluatie

In dit evaluatieonderzoek is de implementatie van de pakketadviezen van de PCSK9-remmers gevolgd. Er is een vermoeden dat bij een deel van de patiënten niet voldaan wordt aan de bijlage 2 voorwaarden en dat er sprake is van niet-gepast gebruik.

Zo voldoet ruim 30 procent van de statine-intolerante patiënten niet aan het criterium om minimaal 3 type statines conform de EAS/ESC consensus te hebben geprobeerd voorafgaand aan het gebruik van PCSK9-remmers. Uit de resultaten van het vragenlijstonderzoek komt naar voren dat er problemen zijn met het vaststellen en documenteren van statine-intolerantie. Ook weerstand tegen statines bij de patiënt kan een rol spelen.

Daarnaast lijkt er onduidelijkheid te zijn over het statine-beleid voorafgaand aan gebruik van PCSK9-remmers bij statine-tolerante patiënten. De richtlijnen die door artsen worden aangehouden zijn niet eenduidig, en het is niet duidelijk naar welke richtlijn in de bijlage 2 voorwaarden verwezen wordt. Daarom kunnen we geen harde uitspraken doen over het percentage statine-tolerante patiënten dat voldoet aan het statinebeleid.

Bij zowel de statine-tolerante als de statine-intolerante patiënten is er een groep met suboptimaal gebruik van statine en ezetimib gedurende behandeling met PCSK9-remmers. Het vermeende bestaan van ezetimib-intolerantie kan dit deels verklaren; hier wordt geen rekening mee gehouden in de bijlage 2 voorwaarden.

Tot slot is in de declaratiedata zichtbaar dat een kleine groep (3 procent) huisartsen initieel PCSK9-remmers voorschrijft, in strijd met de artsenverklaring waarin staat dat alleen cardiologen, internisten en kinderartsen bevoegd zijn om initieel te mogen voorschrijven.

Op basis van deze resultaten hebben wij een aantal aanbevelingen voor veldpartijen opgesteld:

1. De beroepsgroep zou de diverse richtlijnen die gehanteerd worden eenduidig kunnen maken voor wat betreft het statine-beleid.
2. Voor behandelaren is het belangrijk om alert te zijn en te blijven op het vaststellen en de registratie van statine-intolerantie conform de EAS/ESC consensus.
3. Zorgverzekeraars Nederland kan kijken hoe de artsenverklaring zo ingericht kan worden dat de administratieve last voor behandelaren zoveel mogelijk beperkt wordt.
4. De beroepsgroep wordt gevraagd duidelijkheid te verschaffen rondom de vermeende ezetimib-intolerantie o.b.v. wetenschappelijke onderbouwing.

We hebben in dit onderzoek diverse signalen en suggesties opgehaald voor verduidelijking van de bijlage 2 voorwaarden. Het Zorginstituut vindt dit zeer relevant en daarom nemen we een herziening van de bijlage 2 voorwaarden in overweging. Verder blijven we de ontwikkelingen binnen de cholesterolverlagende middelen volgen.

Het evaluatietraject van de PCSK9-remmers wordt in principe afgesloten met dit rapport. Mocht er in de toekomst aanleiding zijn om opnieuw te evalueren - bijvoorbeeld na het inzetten van vervolgacties - dan zullen wij de evaluatie weer opstarten.

Bijlage A Lijst met afkortingen

Begrip/afkorting	Toelichting
BIA	Budgetimpactanalyse
CVE	Cardiovasculair event
DM2	Diabetes Mellitus type 2
FH	Familiaire hypercholesterolemie
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Platform
HeFH	Heterozygote Familiaire hypercholesterolemie
HoFH	Homozygote Familiaire hypercholesterolemie
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
MDO	Multidisciplinair overleg (tussen artsen/verpleging etc)
MDR CVRM richtlijn	Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NVVC	Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
VS	Verpleegkundig Specialist
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

Bijlage B nadere voorwaarden PCSK9-remmers¹¹ en statine beleid richtlijnen^{12,13,14,15,16}

Bijlage 2 voorwaarden PCSK9-remmers

Bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib niet de behandeldoelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kan evolocumab worden ingezet als volgt:

1. in combinatie met zowel een statine als ezetimib of;
 2. in combinatie met enkel ezetimib indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022).
- Patiënten met voldoende hoog risico zijn gedefinieerd als één van onderstaande groepen:

1. Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) patiënten die niet LDL-receptor negatief zijn;
2. Heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) patiënten;
3. Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én een recidief cardiovasculair event;
4. Patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt cardiovasculair event;
5. Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd.

N.B. De bijlage 2 voorwaarden voor alirocumab zijn nagenoeg hetzelfde, met als enige verschil dat alirocumab alleen geïndiceerd is voor de groep HeFH

Therapieschema cholesterolbehandeling MDR-CVRM richtlijn 2011

Stap 1 start met simvastatine 40 mg/d (of lager indien geringe LDL-verhoging)

Stap 2* switch naar atorvastatine 20 of 40 mg/d of rosuvastatine 10 of 20 mg/d (dosering afhankelijk van de LDL-verhoging)

Stap 3* verhoog dosering atorvastatine tot maximaal 80 mg/d of rosuvastatine tot maximaal 40 mg/d

Stap 4* bij niet bereiken van LDL-streefwaarde, zie paragraaf 4.2.3.2

LDL = low density lipoproteïne.

* Elke volgende stap is van toepassing indien de streefwaarde niet wordt bereikt.

Therapieschema cholesterolbehandeling MDR-CVRM richtlijn 2019

Patiënten met hart- en vaatziekten ≤70 jaar

- Start intensieve lipidenverlaging bij voorkeur met een hoge dosis statine of anders met een combinatie van een statine met ezetimib indien het LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l.
- Intensiveer de lipidenverlagende therapie (een hogere dosis statine of sterker werkende statine en/of combinatie van statine en ezetimib) indien het LDL-C na drie maanden nog steeds $\geq 1,8$ mmol/l is.
- Verdere intensivering van lipidenverlagende therapie (hogere dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimib) kan op individuele basis en in overleg met een patiënt ook worden overwogen indien, ondanks het bereiken van LDL-C $< 1,8$ mmol/l, een patiënt gemotiveerd is en de behandeling goed verdraagt.
- Behandeling met PCSK9-antilichamen, in combinatie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie, kan worden overwogen bij patiënten met een hooggeschat recidief risico op hart- en vaatziekten (zoals patiënten met uitgebreid of progressief vaatlijden, patiënten met diabetes mellitus met een hart- en vaatziekte en patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie met een hart- en vaatziekte) die de genoemde LDL-C-streefwaarden niet bereiken met optimale/maximale verdraagbare orale lipidenverlagende medicatie. Hiervoor gelden specifieke vergoedingscriteria.

¹¹ [Regeling zorgverzekering | Farmacotherapeutisch Kompas](#)

¹² Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Nederlands Huisartsen Genootschap. Utrecht: 2011

¹³ [Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement](#). Nederlands Huisartsen Genootschap. Utrecht: 2018

¹⁴ NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement. Nederlands Huisartsen Genootschap. Utrecht: 2012

¹⁵ [NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement](#). Nederlands Huisartsen Genootschap. Utrecht: 2019.

¹⁶ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). (2016).

Therapieschema cholesterolbehandeling NHG CVRM richtlijn 2012

Stap 1	start met simvastatine 40 mg/d (of lager indien geringe LDL-verhoging)
Stap 2*	switch naar atorvastatine 20 of 40 mg/d of rosuvastatine 10 of 20 mg/d (dosering afhankelijk van de LDL-verhoging)
Stap 3*	verhoog dosering atorvastatine tot maximaal 80 mg/d of rosuvastatine tot maximaal 40 mg/d
Stap 4*	bij niet bereiken van LDL-streefwaarde, zie desbetreffende paragraaf

LDL = low density lipoproteïne.

* Een volgende stap is van toepassing indien de streefwaarde niet wordt bereikt.

Therapieschema cholesterolbehandeling NHG CVRM richtlijn 2019

Stap 1: statine

- Bij < 40% gewenste LDL-daling: geef atorvastatine 1 dd 10 mg (laagste kosten), rosuvastatine 1 dd 5 mg of simvastatine 1 dd 40 mg.
- Bij ≥ 40% gewenste LDL-daling: geef atorvastatine 1 dd 20 mg (laagste kosten) of rosuvastatine 1 dd 10 mg.
- Geef bij chronisch gebruik van CYP3A4-remmende of -inducerende middelen pravastatine 1 dd 40 mg.

Stap 2: intensiveer de lipidenverlagende therapie

- Indien de streefwaarde niet is bereikt, de patiënt geen (ernstige) bijwerkingen heeft en gemotiveerd is de therapie te intensiveren: verhoog de dosering in stapjes tot de maximale dosering (atorvastatine 1 dd 80 mg, rosuvastatine 1 dd 40 mg). Vervang simvastatine 40 mg bij onvoldoende effect door atorvastatine 10-20 mg of rosuvastatine 5-10 mg.

Stap 3: overweeg toevoegen ezetimib

- Indien de streefwaarde niet is bereikt: overweeg ezetimib 1 dd 10 mg toe te voegen bij patiënten mét hart- en vaatziekten ≤ 70 jaar. Weeg de voor- en nadelen van het toevoegen van ezetimib of het accepteren van een hogere LDL-waarde dan de streefwaarde samen af.
- Voor patiënten ≤ 70 jaar zonder hart- en vaatziekten kan toevoeging van ezetimib ook een optie zijn als voldoende LDL-reductie met een statine niet haalbaar blijkt. Weeg de voor- en nadelen van het toevoegen van ezetimib of het accepteren van een hogere LDL-waarde dan de streefwaarde samen af.
- Ouderen (> 70 jaar): overweeg toevoegen van ezetimib alleen bij niet-kwetsbare ouderen met harten vaatziekten.
- Overweeg verwijzing bij onvoldoende bereiken van de streefwaarde.

Therapieschema cholesterolbehandeling ESC/EAS Guidelines for the treatment of dyslipidaemias 2016

Table 16 Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Bijlage C Kosten en volume; *methode, resultaten en kanttekeningen*

De evaluatievraag luidt: *Wat is de ontwikkeling van het aantal behandelde patiënten met PCSK9-remmers en de bijbehorende kosten en hoe verhoudt zich dat ten opzichte van de raming?*

In deze bijlage wordt het volgende weergegeven:

- Een beschrijving van de methode.
- Een grafische weergave van de resultaten. Deze grafieken zijn ook weergegeven in het hoofdrapport in hoofdstuk 2.
- De kanttekeningen die bij deze resultaten geplaatst dienen te worden.

C1. Methode

Het aantal gebruikers van de PCSK9-remmers (evolocumab en alirocumab) en de bijbehorende kosten per jaar hebben we verkregen door analyse van data uit het Genees- en hulpmiddelen Informatie Platform (GIP).¹⁷ Het GIP bevat gepseudonimiseerde data op individueel niveau. Het Zorginstituut verzamelt in de GIP-databank systematisch informatie over declaraties van genees- en hulpmiddelen die extramuraal zijn verstrekt en vergoed op grond van de Zvw. De declaraties hebben we geselecteerd met de ATC codes C10AX13 (evolocumab) en C10AX14 (alirocumab). Circa 96 procent van alle zorgverzekeraars is aangesloten bij het GIP, met als gevolg dat niet alle gebruikers in de GIP database zijn opgenomen. Om hiervoor te corrigeren is per declaratieregel een ophoogfactor beschikbaar gesteld.¹⁸ Het aantal gebruikers en bijbehorende kosten hebben we opgehoogd met behulp van deze ophoogfactoren. Omdat voor een persoon met meerdere declaraties meerdere ophoogfactoren beschikbaar zijn, hebben we voor het berekenen van het werkelijk aantal gebruikers opgehoogd met de gemiddelde ophoogfactor per persoon. Personen die gedurende een jaar zowel evolocumab als alirocumab hebben gebruikt zijn slechts één keer meegeteld. Het aantal patiënten en de kosten over de jaren 2016 t/m 2019 hebben we uitgezet tegen de raming uit de BIA (Tabel C1 en Tabel C2).

In de originele BIA van evolocumab is het jaar 2019 niet opgenomen en in de originele BIA van alirocumab is het jaar 2016 niet opgenomen. Om het werkelijk aantal gebruikers en de kosten tegen de raming van evolocumab en alirocumab samen uit te kunnen zetten voor de periode 2016 t/m 2019, is de raming geëxtrapoleerd voor deze twee jaren. Voor evolocumab is het jaar 2019 geëxtrapoleerd door uit te gaan van een marktpenetratie van 50% en een groei in patiëntenpopulatie van 3,7 procent (hetzelfde percentage als gebruikt is in de BIA). Voor alirocumab is het jaar 2016 geëxtrapoleerd door uit te gaan van een marktpenetratie van 20 procent (hetzelfde percentage als voor evolocumab in 2016) en een groei in patiëntenpopulatie van 3,7 procent.

¹⁷ Zorginstituut Nederland/GIP. Diemen 2020.

¹⁸ Een regel in de GIP dataset met informatie over het gedeclareerde geneesmiddel. Voor elke declaratie wordt in de dataset een nieuwe declaratieregel aangemaakt.

Tabel C1 Raming van het totaal aantal patiënten en bijbehorende kosten voor evolocumab (Repatha®)

	Marktpenetratie	Aantal patiënten (min, max)	Totale kosten/jaar (min, max)
2016	20%	2.675	€16.666.517
		3.871	€23.818.157
2017	35%	4.782	€29.209.267
		6.953	€42.195.631
2018	50%	6.982	€42.304.406
		10.201	€61.554.525
2019*	50%	7.240	€43.688.388
		10.578	€63.832.042

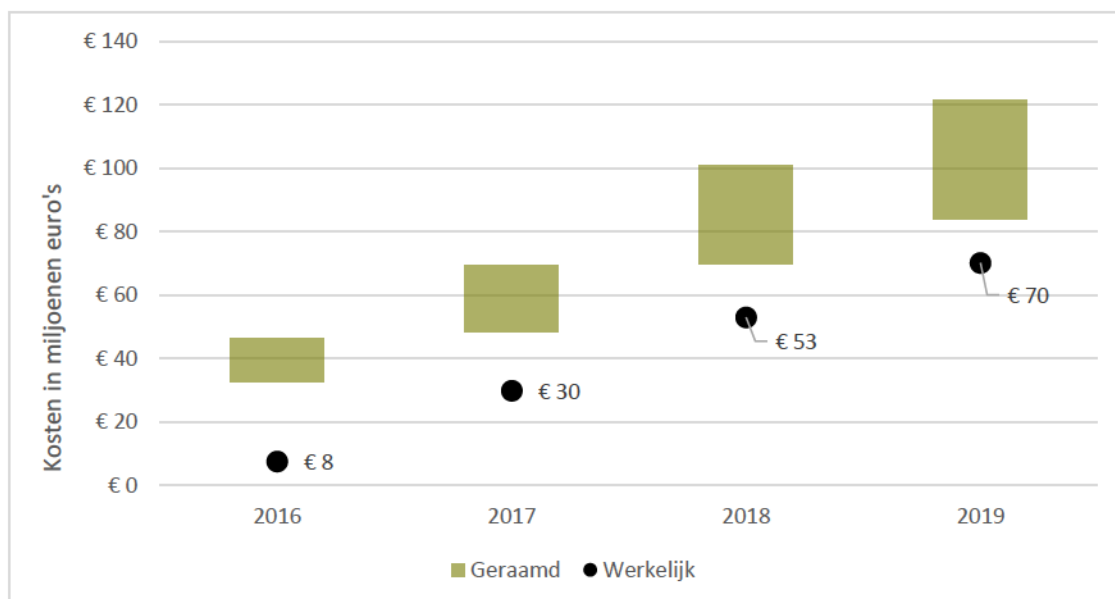
*2019 was niet in de oorspronkelijke BIA opgenomen. We hebben het aantal patiënten en kosten berekend door gebruik te maken van dezelfde marktpenetratie als voor alirocumab in 2019 en een patiëntengroei van 3,7% per jaar.

Tabel C2 Raming van het totaal aantal patiënten en kosten voor alirocumab (Praluent®)

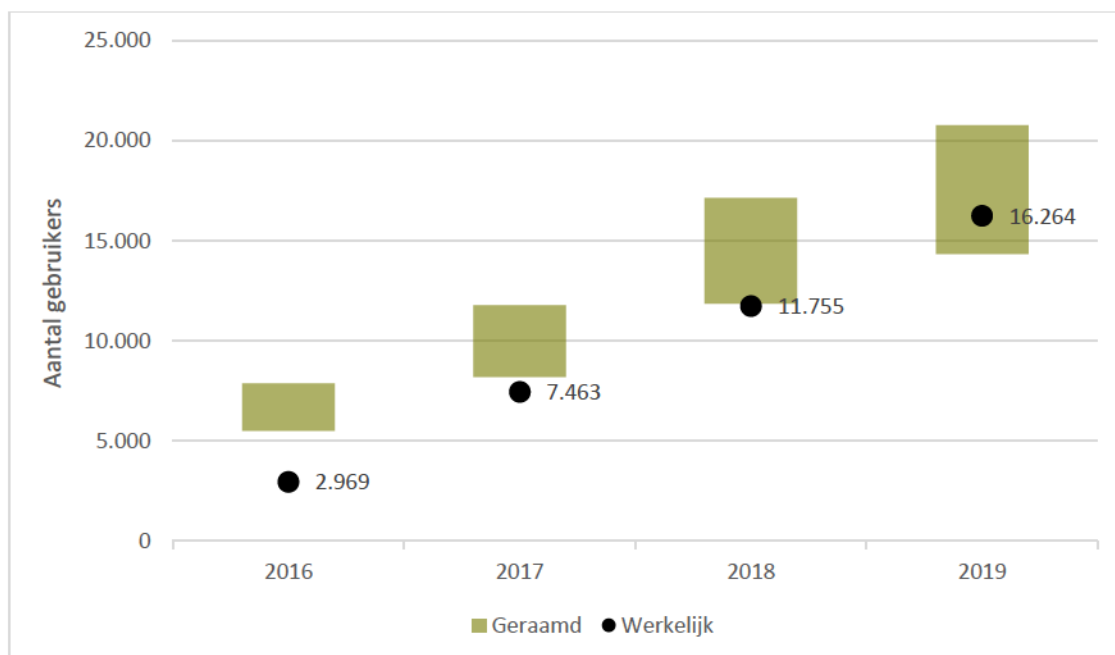
	Marktpenetratie	Aantal patiënten (min, max)	Totale kosten/jaar (min, max)
2016*	20%	2.834	€16.032.866
		4.010	€22.688.195
2017	25%	3.416	€19.324.606
		4.834	€27.348.355
2018	35%	4.887	€27.648.485
		6.955	€39.347.064
2019	50%	7.103	€40.185.223
		10.208	€57.751.579

*2016 was niet in de oorspronkelijke BIA opgenomen. We hebben het aantal patiënten en kosten berekend door gebruik te maken van dezelfde marktpenetratie als voor evolocumab in 2016 en een patiëntengroei van 3,7% per jaar.

C2. Resultaten



Figuur C1. Werkelijke kosten van PCSK9-remmers ten opzichte van de minimale en maximale geraamde kosten, sinds invoering van de pakketadviezen, 2016-2019.



Figuur C2. Werkelijk aantal gebruikers van PCSK9-remmers ten opzichte van het minimale en maximale geraamd aantal gebruikers, sinds invoering van de pakketadviezen, 2016-2019.

C3. Kanttekeningen

- Ten tijde van deze evaluatie waren de gegevens tot en met 2019 beschikbaar. De data van 2018 en 2019 zijn nog voorlopig van aard en niet volledig gevuld (maar wel bijna). Deze data kunnen daarom in de komende jaren nog enigszins veranderen.
- De kosten zijn relatief gezien lager dan het aantal gebruikers, terwijl zou worden verwacht dat ze in lijn met elkaar liggen. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de BIA uitgaat van gebruik van het middel door patiënten gedurende het hele jaar. In de praktijk is dat vaak niet zo, waardoor de kosten lager uitvallen dan geraamd. Dit is vooral een aandachtspunt voor 2016, aangezien de PCSK9-remmers pas in de loop van het jaar vergoed werden terwijl de BIA voor het hele jaar geraamd was. Dit heeft geen invloed op het uiteindelijke aantal gebruikers in dat jaar, maar wel op de kosten. Ook als gevolg van suboptimale compliance (matige therapietrouw, voortijdig staken van de behandeling) kunnen de kosten lager uitvallen dan geraamd.
- Bij de gepresenteerde kosten moet worden opgemerkt dat deze berekend zijn op basis van de lijstprijs. De werkelijke kosten zijn lager, aangezien VWS succesvol prijsonderhandelingen heeft uitgevoerd. De prijzen na onderhandeling staan echter nergens geregistreerd en kunnen niet gebruikt worden in deze evaluatie. Dit leidt waarschijnlijk tot een overschatting van de werkelijke kosten.

Bijlage D Statine/ezetimib beleid voorafgaand aan PCSK9-remmers; *methode, resultaten en kanttekeningen*

De evaluatievraag luidt: *Worden statine en ezetimib voorafgaand aan de behandeling met PCSK9-remmers volgens de bijlage 2 voorwaarden gebruikt?*

In deze bijlage wordt het volgende weergegeven:

- Een beschrijving van de methode.
- Een grafische weergave van alle resultaten. De belangrijkste grafieken zijn ook weergegeven in het hoofdrapport in hoofdstuk 2, samen met een beschrijving van deze resultaten.
- De kanttekeningen die bij deze resultaten geplaatst dienen te worden.

D1. Methode

We hebben per jaar alle nieuwe gebruikers van evolocumab (ATC-code C10AX13) en alirocumab (ATC-code C10AX14) geselecteerd uit het GIP databestand van 2016-2019¹⁹. Voor elke gebruiker hebben we de datum van de eerste declaratie geselecteerd. Vervolgens hebben we alle statine en ezetimib declaraties van deze personen gekoppeld, vanaf het jaar 2009 (het eerste jaar dat deze data beschikbaar was) tot aan de datum van de eerste PCSK9-remmer declaratie. De ATC-codes van de statines en ezetimib zijn weergegeven in Tabel D1.

Tabel D1. ATC-codes van cholesterolverlagende middelen

Medicatiegroep	Medicatiennaam	ATC code
Statine	Simvastatine	C10AA01
	Lovastatine	C10AA02
	Pravastatine	C10AA03
	Fluvastatine	C10AA04
	Atorvastatine	C10AA05
	Cerivastatine	C10AA06
	Rosuvastatine	C10AA07
	Pitavastatine	C10AA08
Statine+ezetimib	Simvastatine+ezetimib	C10BA02
	Atorvastatine+ezetimib	C10BA05
	Rosuvastatine+ezetimib	C10BA06
Ezetimib	Ezetimib	C10AX09

Vervolgens hebben we de PCSK9-remmer gebruikers opgesplitst in de statine-tolerante en de statine-intolerante groep. Statine-intolerantie is niet met zekerheid uit de dataset te halen. We hebben daarom de aanname gedaan dat personen die gedurende de PCSK9-remmer behandeling geen statine declaratie hadden, statine-intolerant zijn. Degenen die wel een statine declaratie hadden tussen de eerste en laatste PCSK9-remmer declaratie, hebben we aangemerkt als statine-tolerant.

De volgende analyses zijn per jaar uitgevoerd in de statine tolerante groep:

- Het percentage personen dat voorafgaand aan de eerste declaratie van PCSK9-remmers een cholesterolverlagende behandeling heeft ondergaan volgens de bijlage 2 voorwaarden. Dat wil zeggen dat er declaraties zijn geweest voor ezetimib en statines. De resultaten van deze analyses zijn opgenomen in het hoofdrapport in hoofdstuk 2. Deze analyse is herhaald in de groep zonder statine declaratie in 2009. Dit zijn waarschijnlijk nieuwe gebruikers van statines, bij wie de hele statine geschiedenis is terug te vinden in de data. Met deze analyses kunnen we achterhalen wat de invloed is geweest van de afwezigheid van declaratiedata voorafgaand aan 2009.
- Bij personen met een declaratie voor minstens één type statine en ezetimib is

¹⁹ Zorginstituut Nederland/GIP. Diemen 2020.

geanalyseerd of het hierbij ging om rosuvastatine en/of atorvastatine (de twee potente type statines).

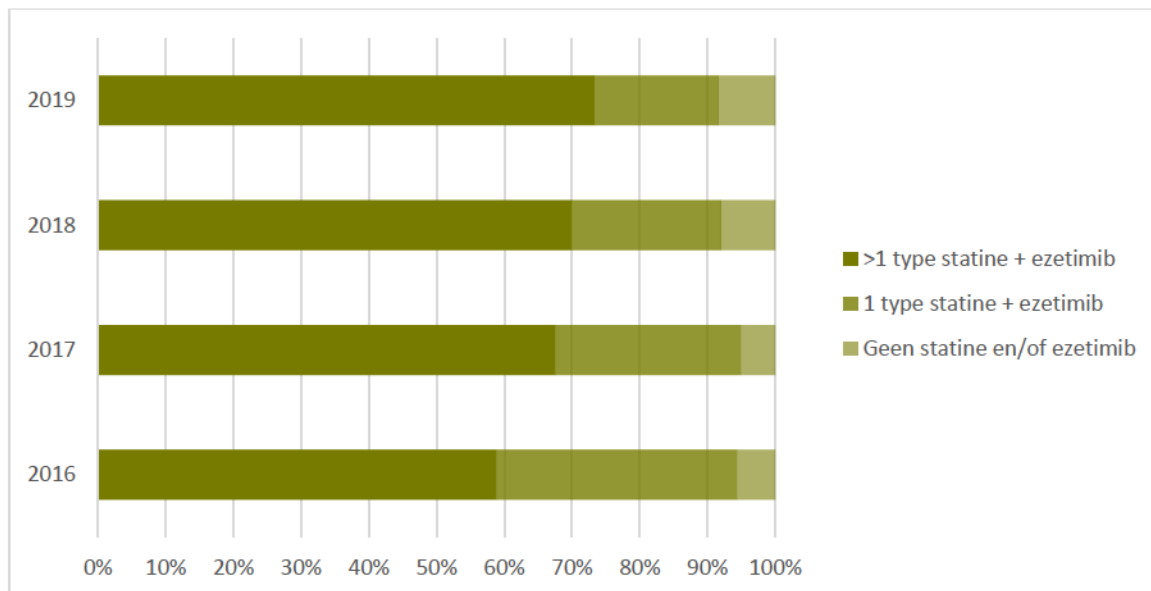
- Het percentage personen waarbij de periode tussen de eerste declaratie van PCSK9-remmers en de laatste voorgaande declaratie van statine/ezetimib minder dan vier maanden was. Bij deze groep is het aannemelijk dat de behandeling met PCSK9-remmers direct aansluitend was op de behandeling met statine en ezetimib, aangezien de medicatie voor maximaal drie maanden mag worden voorgeschreven. We hebben hierbij een maand extra marge ingebouwd omdat het aannemelijk is dat medicatie niet precies elke drie maanden opgehaald wordt.

De volgende analyses zijn per jaar uitgevoerd in de statine-intolerante groep:

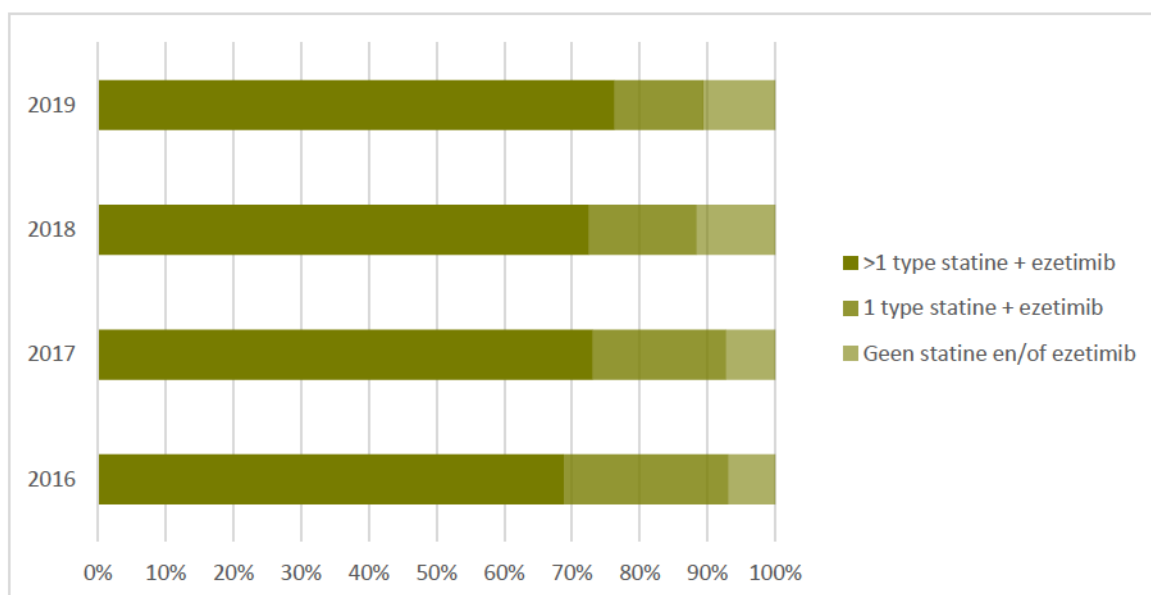
- Het percentage personen dat voorafgaand aan de eerste declaratie van PCSK9-remmers een cholesterolverlagende behandeling heeft ondergaan volgens de bijlage 2 voorwaarden. Dat wil zeggen dat er declaraties zijn geweest voor ezetimib en ten minste drie verschillende type statines. De resultaten van deze analyses zijn opgenomen in het hoofdrapport in hoofdstuk 2. Deze analyse is herhaald in de groep zonder statine declaratie in 2009. Dit zijn waarschijnlijk nieuwe gebruikers van statine, bij wie de hele statine geschiedenis is terug te vinden in de data. Met deze analyses kunnen we achterhalen wat de invloed is geweest van de afwezigheid van declaratiedata voorafgaand aan 2009. Wanneer er helemaal geen statine declaraties zijn geweest vanaf 2009 is de statine-intolerantie mogelijk al vóór 2009 vastgesteld.
- Het percentage personen waarbij de periode tussen de eerste declaratie van PCSK9-remmers en de laatste voorgaande declaratie van ezetimib minder dan vier maanden was. Bij deze groep is het aannemelijk dat de behandeling met PCSK9-remmers direct aansluitend was op de behandeling met ezetimib, aangezien de medicatie voor maximaal drie maanden mag worden voorgeschreven. We hebben hierbij een maand extra marge ingebouwd om eerder genoemde reden.

D2. Resultaten

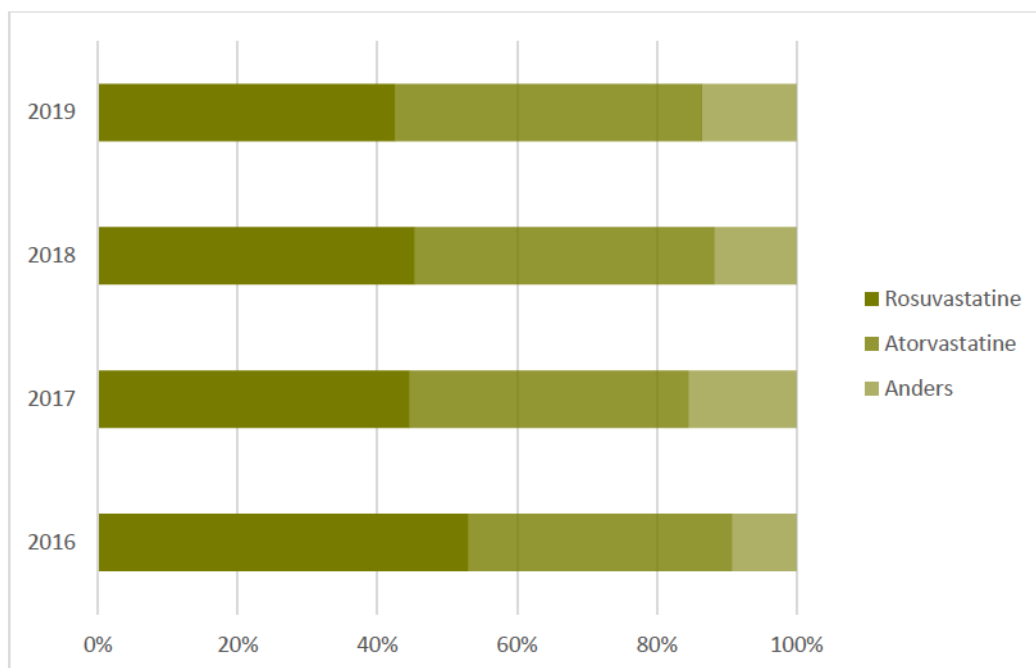
Statine-tolerante groep



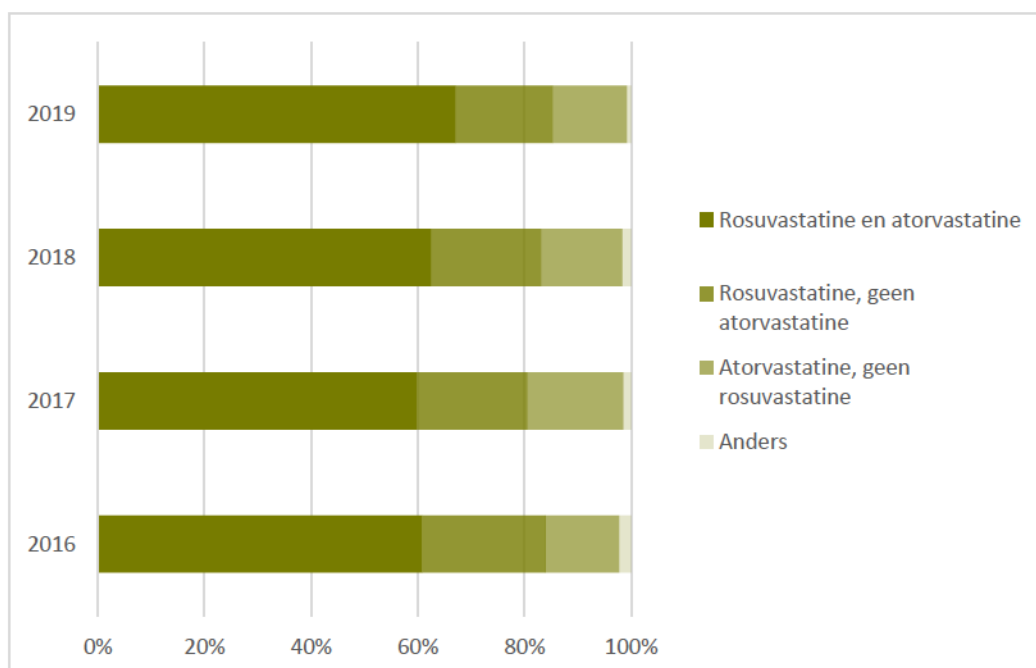
Figuur D1. Percentage van de personen met een declaratie voor statine en ezetimib voorafgaand aan de eerste PCSK9-remmer declaratie, statine-tolerante groep, 2016-2019.



Figuur D2. Percentage van de personen met een declaratie voor statine en ezetimib voorafgaand aan de eerste PCSK9-remmer declaratie, statine-tolerante groep, patiënten zonder statine declaratie in 2009, 2016-2019.



Figuur D3. Declaraties van atorvastatine of rosuvastatine als 1 type statine en ezetimib is gedeclareerd voorafgaand aan eerste PCSK9-remmer declaratie, 2016-2019.

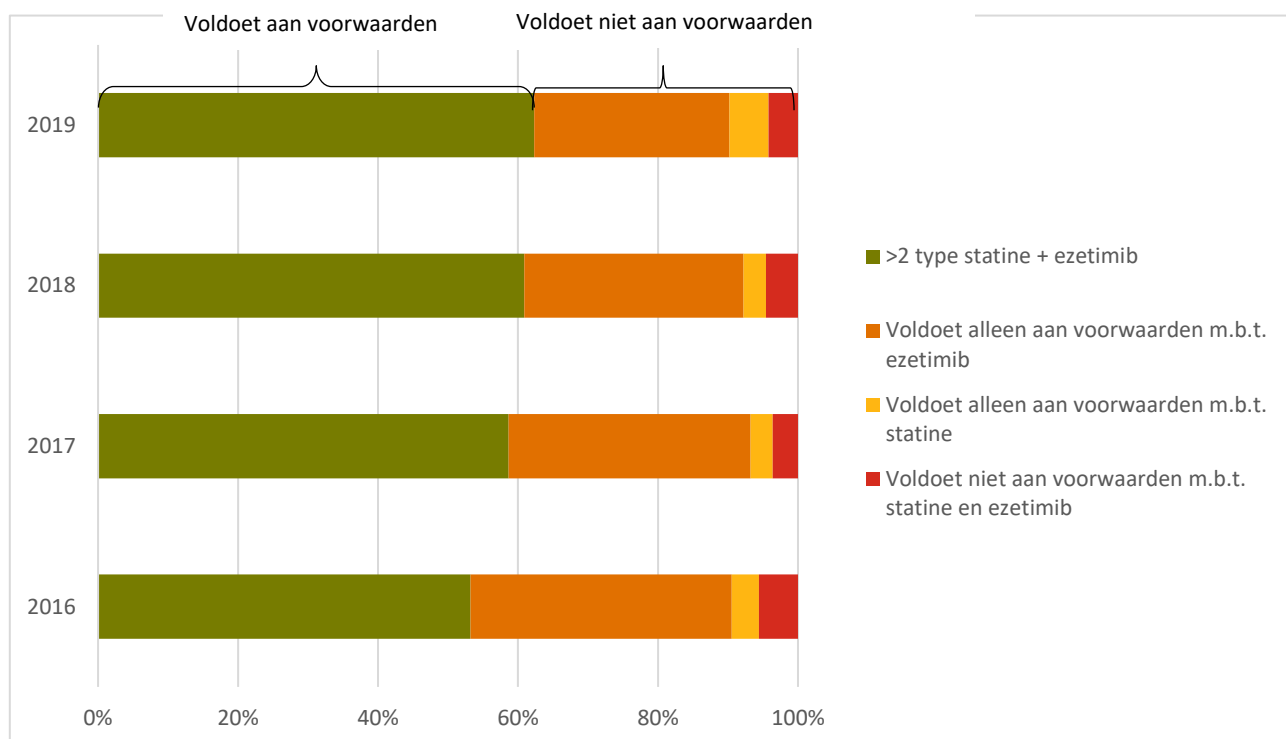


Figuur D4. Declaraties van atorvastatine en/of rosuvastatine als minimaal 2 type statines en ezetimib zijn gedeclareerd voorafgaand aan eerste PCSK9-remmer declaratie, 2016-2019.

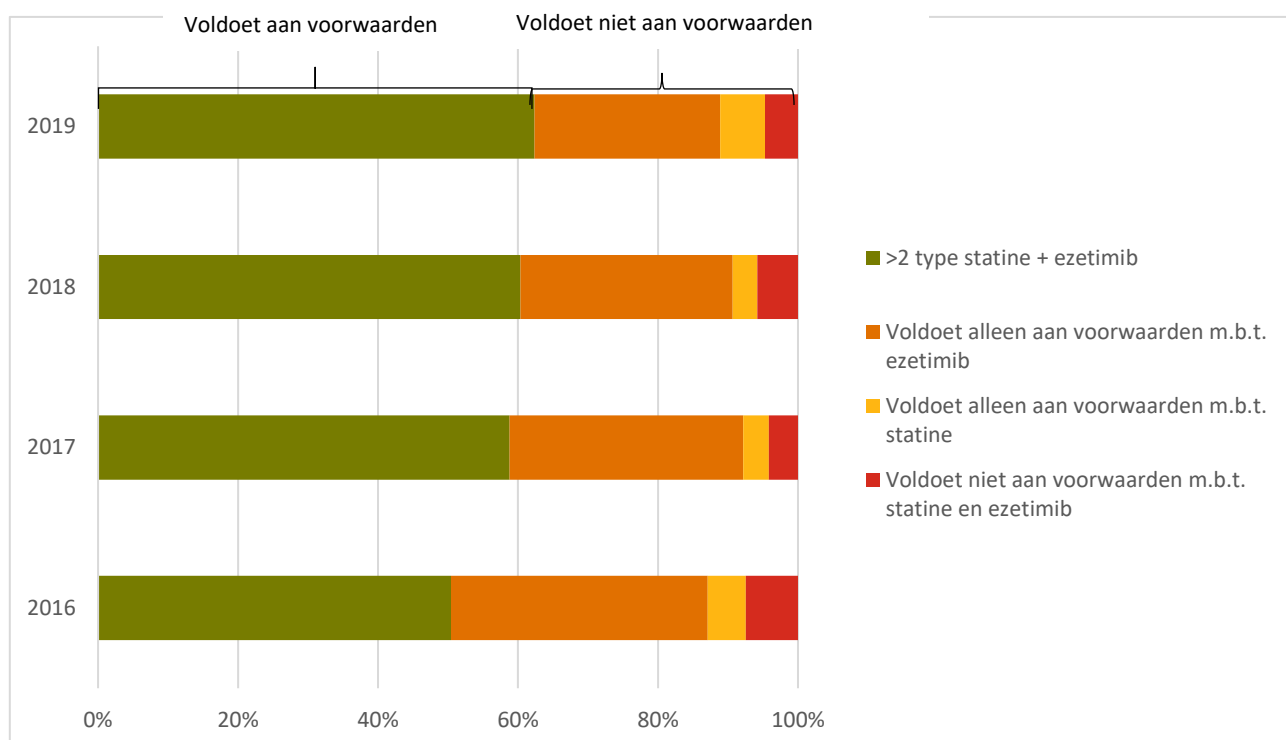
Tabel D1. Percentage van patiënten met minder dan vier maanden tussen eerste PCSK9-remmer declaratie en laatste voorgaande statine en ezetimib declaratie, statine-tolerante groep, 2016-2019

	Statine	Ezetimib
2016	93,3%	89,1%
2017	95,1%	90,8%
2018	94,2%	89,3%
2019	92,3%	86,8%

Statine-intolerante groep



Figuur D5. Percentage van de personen met een declaratie voor statine en ezetimib voorafgaand aan de eerste PCSK9-remmer declaratie, statine-intolerante groep, 2016-2019.



Figuur D6. Percentage van de personen met een declaratie voor statine en ezetimib voorafgaand aan de eerste PCSK9-remmer declaratie, statine-intolerante groep, patiënten zonder statine declaratie in 2009, 2016-2019.

Tabel D2. Percentage van patiënten met minder dan vier maanden tussen eerste PCSK9-remmer declaratie en laatste voorgaande ezetimib declaratie, statine-intolerante groep, 2016-2019

	Ezetimib
2016	74,7%
2017	83,9%
2018	83,2%
2019	82,3%

D3. Kanttekeningen

- De resultaten weerspiegelen enkel de declaraties, we kunnen niet onderzoeken of medicatie ook daadwerkelijk gebruikt is door de patiënten. Dit is echter niet uniek voor deze medicijnen.
- Personen zonder statine declaratie gedurende de PCSK9-remmer behandeling zijn aangemerkt als statine-intolerant. Een deel van hen kan alsnog statine-tolerant zijn, maar niet op een correcte manier behandeld zijn met statine gedurende de PCSK9-remmer behandeling.
- De gebruikte databestanden gaan terug tot en met 2009. Het is mogelijk dat personen die in onze analyse te weinig type statines hebben gebruikt, in werkelijkheid meer verschillende typen hebben gebruikt voorafgaand aan 2009. Om de invloed hiervan te achterhalen zijn de analyses herhaald bij personen zonder statine declaratie in 2009; dit zijn waarschijnlijk nieuwe gebruikers vanaf 2010. In de statine-intolerante groep kunnen dit ook personen zijn waarbij de statine-intolerantie al voor 2009 is aangetoond. In de statine-tolerante groep laten deze analyses een lichte stijging zien van correct gebruik van statine en ezetimib voorafgaand aan de eerste PCSK9-remmer declaratie. Echter, een aanzienlijk deel van de patiënten voldoet ook in deze analyses nog steeds niet aan de bijlage 2 voorwaarden. In de statine-intolerante groep laten deze analyses geen verbetering zien in het percentage met correct gebruik. Dit maakt het onwaarschijnlijk dat de resultaten sterk beïnvloed worden door missende gegevens voorafgaand aan 2009.

Bijlage E Statine/ezetimib beleid gedurende PCSK9-remmers; *methode, resultaten en kanttekeningen*

De evaluatievraag luidt: *Worden statine (indien er geen sprake is van statine-intolerantie) en ezetimib gedurende de behandeling met PCSK9-remmers volgens de bijlage 2 voorwaarden gebruikt?*

In deze bijlage wordt het volgende weergegeven:

- Een beschrijving van de methode.
- Een grafische weergave van alle resultaten. De belangrijkste resultaten worden ook in het hoofdrapport in hoofdstuk 2 beschreven.
- De kanttekeningen die bij deze resultaten geplaatst dienen te worden.

E1. Methode

We hebben per jaar alle gebruikers van evolocumab (ATC-code C10AX13) en alirocumab (ATC-code C10AX14) geselecteerd uit het GIP databestand van 2016-2019.²⁰ Vervolgens hebben we alle declaraties van statine en ezetimib van deze personen gekoppeld voor de jaren 2016, 2017, 2018 en 2019. De ATC-codes van deze cholesterolverlagende middelen zijn weergegeven in Tabel D1.

We hebben alleen die gebruikers behouden met minstens 90 dagen tussen de eerste en laatste declaratie van PCSK9-remmers in het betreffende jaar. Deze gebruikers moeten volgens de bijlage 2 voorwaarden allen minstens één statine en één ezetimib declaratie hebben gehad ten tijde van de PCSK9-remmer behandeling. Statine en ezetimib mogen namelijk voor maximaal drie maanden worden voorgeschreven.²¹ Deze groep wordt in dit rapport aangeduid met 'langdurige PCSK9-remmer gebruikers'.

Vervolgens hebben we de langdurige PCSK9-remmer gebruikers opgesplitst in de statine-tolerante en de statine-intolerante groep. Statine-intolerantie is niet met zekerheid uit de dataset te halen. We nemen daarom aan dat patiënten die gedurende de PCSK9-remmer behandeling geen declaraties hadden voor statines, statine-intolerant zijn. Hierdoor hebben alle statine-tolerante patiënten een statine declaratie gehad tijdens de PCSK9-remmer behandeling.

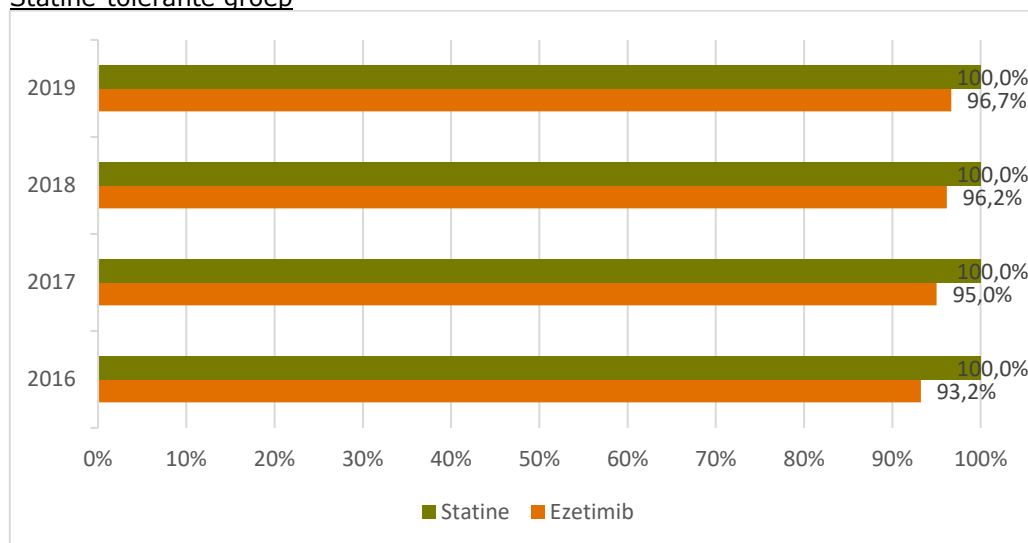
Bij de langdurige PCSK9-remmer gebruikers hebben we alle statine en ezetimib declaraties geselecteerd die tussen de eerste en de laatste declaratiedatum van PCSK9-remmers vallen in het betreffende jaar. In zowel de statine-tolerante als statine-intolerante groep hebben we het aantal personen berekend met minstens één declaratie voor ezetimib. Van degenen met een ezetimib declaratie hebben we het percentage berekend met gemiddeld minstens één declaratie per 90 dagen en per 120 dagen. In de statine-tolerante groep hebben we ook het percentage patiënten berekend met gemiddeld minstens één statine declaratie per 90 dagen en per 120 dagen. Dit weerspiegelt het continue gebruik van deze middelen.

²⁰ Zorginstituut Nederland/GIP. Diemen 2019.

²¹ <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/vraag-en-antwoord/voor-hoeveel-dagen-mag-mijn-arts-medicijnen-voorschrijven>

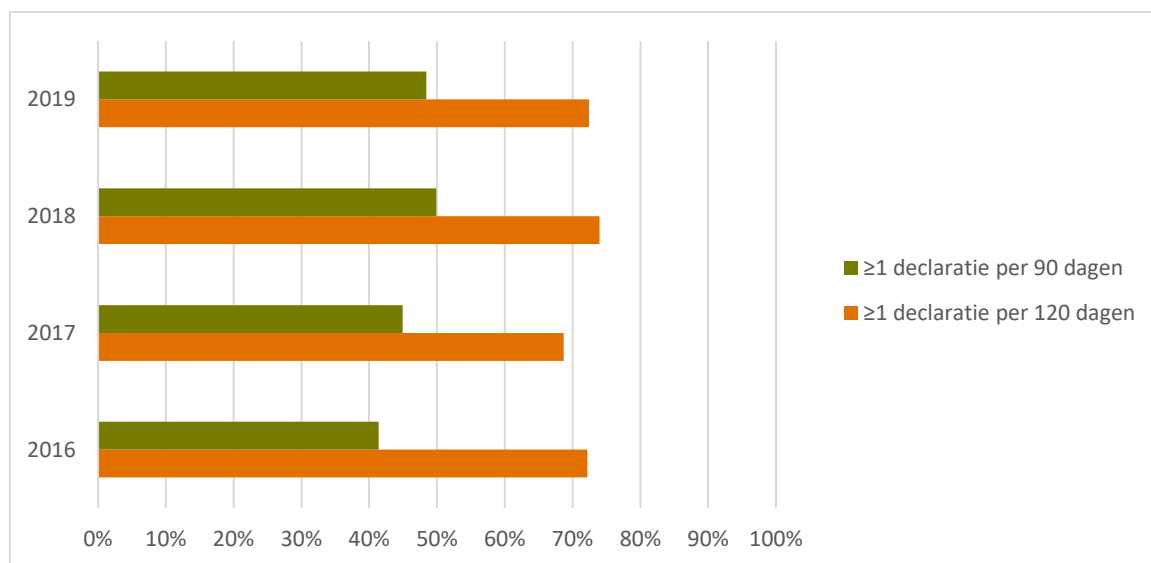
E2. Resultaten

Statine-tolerante groep



Figuur E1. Percentage met een ezetimib/statine declaratie onder langdurige PCSK9-remmer gebruikers* statine-tolerante groep, 2016-2019

*>90 dagen tussen datum van eerste en laatste PCSK9-remmer declaratie in betreffende jaar.



Figuur E2. Percentage met minstens één statine en ezetimib declaratie per 90 en 120 dagen, onder langdurige PCSK9-remmer gebruikers*, statine-tolerante groep, minstens één declaratie voor statine en ezetimib, 2016-2019

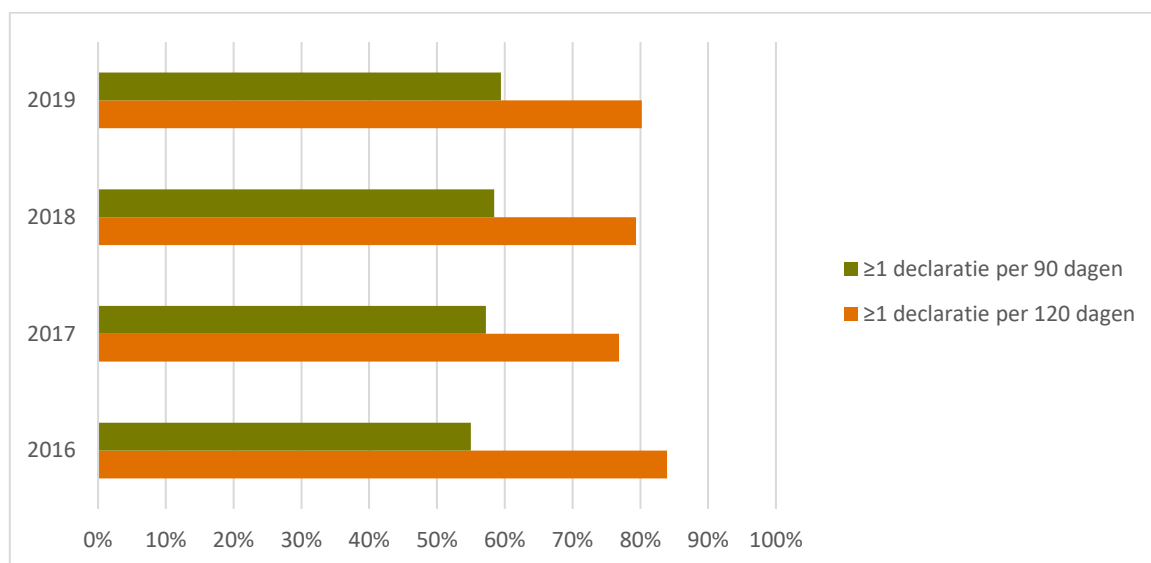
*>90 dagen tussen datum van eerste en laatste PCSK9-remmer declaratie in betreffende jaar.

Statine-intolerante groep

Tabel E1. Percentage met een ezetimib declaratie onder langdurige PCSK9-remmer gebruikers*, statine-intolerante groep, 2016-2019.

	Ezetimib declaratie
2016	71,3%
2017	83,8%
2018	89,8%
2019	89,9%

* >90 dagen tussen datum van eerste en laatste PCSK9-remmer declaratie in betreffende jaar.



Figuur E3. Percentage met minstens één ezetimib declaratie per 90 en 120 dagen, onder langdurige PCSK9-remmer gebruikers*, statine-intolerante groep, minstens één declaratie voor ezetimib, 2016-2019

E3. Kanttekeningen

- De resultaten weerspiegelen enkel de declaraties, we kunnen niet onderzoeken of medicatie ook daadwerkelijk gebruikt is door de patiënten. Dit is echter niet uniek voor deze medicijnen.
- We kunnen geen uitspraken doen over de aan- of afwezigheid van minstens één statine declaratie gedurende de PCSK9-remmer behandeling vanwege de aanname dat iedereen zonder statine declaratie statine-intolerant is.
- Personen zonder statine declaratie *gedurende* de PCSK9-remmer behandeling zijn aangemerkt als statine-intolerant. Een deel van hen kan alsnog statine-tolerant zijn, maar dus niet conform de bijlage 2 voorwaarden behandeld zijn met statine gedurende de PCSK9-remmer behandeling.

Bijlage F Analyses naar type voorschrijver; *methode, resultaten en kanttekeningen*

In deze bijlage wordt het volgende weergegeven:

- Een beschrijving van de methode.
- Een grafische weergave van de resultaten. De belangrijkste resultaten worden ook in het hoofdrapport in hoofdstuk 3 beschreven.
- De kanttekeningen die bij deze resultaten geplaatst dienen te worden.

F1. Methode

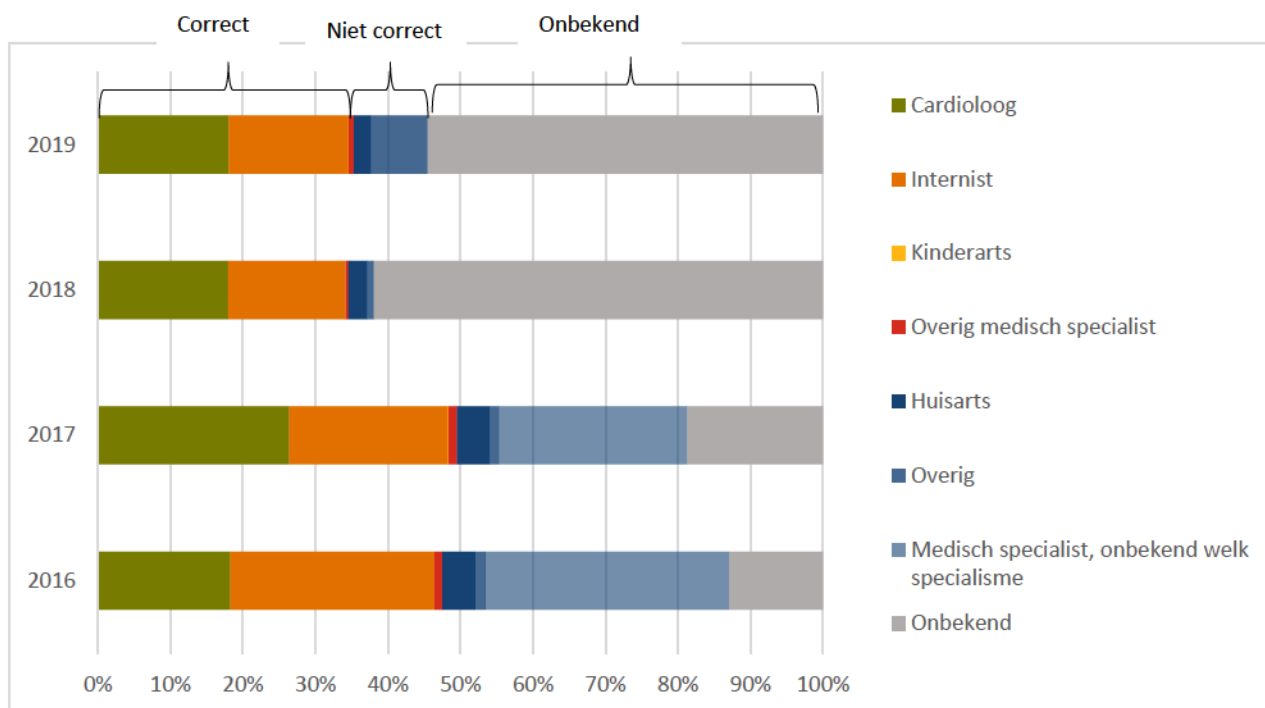
Voor de periode 2016 t/m 2019 hebben we voor alle PCSK9-remmer gebruikers de eerste declaratie geselecteerd en het specialisme van de voorschrijver in kaart gebracht m.b.v. de variabele 'code_voorspec'. Deze code geeft de eerste vier cijfers van de AGB code weer, waarmee te achterhalen is om welk specialisme het gaat.²² In tabel F1 wordt de aangehouden groepering weergegeven. Een eerste voorschrift van PCSK9-remmers mag alleen door een cardioloog, internist en kinderarts worden voorgeschreven.

Tabel F1. Groepering AGB code voorschrijver PCSK9-remmers

Voorschrijver	Eerste cijfers van AGB code
Cardioloog	0320
Internist	0313
Kinderarts	0316
Huisarts	0100
Overig medisch specialist	0301, 0302, 0303, 0304, 0305, 0306, 0307, 0308, 0310, 0318, 0322, 0324, 0327, 0328, 0329, 0330, 0335, 0361, 0362, 0363, 0386, 0387, 0388, 0389, 0390
Medisch specialist, onbekend welk specialisme	0300, 0399
Overig	Alle overige codes
Onbekend	0, 9900

²² https://www.agbcode.nl/Bestanden/PDF/AGB_beheer_en_onderhoud.pdf.nl

F2. Resultaten



Figuur F1. Voorschrijver van de eerste declaratie van PCSK9-remmers.

F3. Kanttekeningen

- Bij een groot deel van de initiële declaraties van PCSK9-remmers was de voorschrijver onbekend. Het is onduidelijk wat de oorzaak hiervan is. Deze voorschriften mogen in principe alleen door een cardioloog, internist of kinderarts zijn opgesteld.
- Volgens de declaratiedata is een klein deel van de initiële voorschriften voorgeschreven door een specialist of huisarts die hier niet bevoegd toe is. Het is onduidelijk in hoeverre dit de werkelijkheid weerspiegelt. Een foutieve invoer kan hier mede aan ten grondslag liggen.

Bijlage G Kwalitatief vragenlijstonderzoek; aanvullende informatie

In deze bijlage wordt het volgende weergegeven:

- Een beschrijving van de methode.
- Een aantal beschrijvende resultaten, en resultaten die gezien worden als bijvangst op de evaluatievragen. De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in het hoofdrapport in hoofdstuk 3, bij de duiding van de kwantitatieve resultaten.
- De kanttekeningen die bij deze resultaten geplaatst dienen te worden.

G1. Methode

Voor deze evaluatie is een digitale vragenlijst uitgezet onder alle veldpartijen, met als doel om de resultaten uit de kwantitatieve analyses te onderbouwen en te duiden met kwalitatieve data. Er zijn in totaal tien vragen gesteld, namelijk:

1. Kunt u 2 à 3 voorbeelden noemen waarbij een PCSK9-remmer wordt voorgeschreven en waarbij wordt voldaan aan de Bijlage 2 voorwaarden?
2. Zijn de Bijlage 2 voorwaarden met betrekking tot het statine- en ezetimib beleid zoals opgesteld door het Zorginstituut helder voor u? Zo niet, leg uit waarom.
3. Zijn de Bijlage 2 voorwaarden met betrekking tot het statine- en ezetimib beleid zoals opgesteld door het Zorginstituut toepasbaar in de praktijk? Zo niet, leg uit waarom.
4. Zijn de Bijlage 2 voorwaarden voor de PCSK9-remmers volgens u helder geformuleerd? Zo niet, heeft u suggesties voor het Zorginstituut om de formulering van de Bijlage 2 voorwaarden te kunnen verbeteren?
5. A Kunt u een inschatting geven van het percentage voorschriften in Nederland van PCSK9-remmers dat voldoet aan de Bijlage 2 voorwaarden?

5B. Als u bij vraag 5a een percentage heeft genoemd lager dan 100 procent, kunt u dan redenen aandragen voor dit lagere percentage?

6. Wat is uw beroep?

A: Cardioloog
B: Internist
C: Kinderarts
D: Huisarts
E: Praktijkondersteuner
F: Apotheker
G: Medisch adviseur zorgverzekeraar
H: Patiëntenorganisatie
I: Anders, namelijk...

7. (specifiek voor huisartsen) Heeft u zelf weleens een PCSK9-remmer voorgeschreven? Zo ja, betrof het een herhaal-recept of een eerste recept?
8. (specifiek voor cardiologen, internisten en kinderartsen) Schrijft u zelf PCSK9-remmers uit?
A: Ja
B: Nee ik verwijs patiënten met een indicatie voor PCSK9-remmers naar een collega in mijn ziekenhuis
C: Nee ik verwijs patiënten met een indicatie voor PCSK9-remmers naar een gespecialiseerde collega in een ander ziekenhuis

D:Nee ik heb geen patiënten met een indicatie voor PCSK9-remmers

9. (specifiek voor cardiologen, internisten en kinderartsen) Als u patiënten met een indicatie voor PCSK9-remmers verwijst naar een collega: wat is de reden dat u deze middelen niet zelf voorschrijft?
10. (Specifiek voor huisartsen) Hoe wordt bij u in de praktijk vastgelegd of er sprake is van een statine-intolerantie?
11. (specifiek voor cardiologen, internisten en kinderartsen) Op welke manier stelt u vast of er sprake is van een statine-intolerantie?
12. Ruimte voor overige opmerkingen

De veldpartijen die de vragenlijst onder hun leden verspreid hebben, zijn:

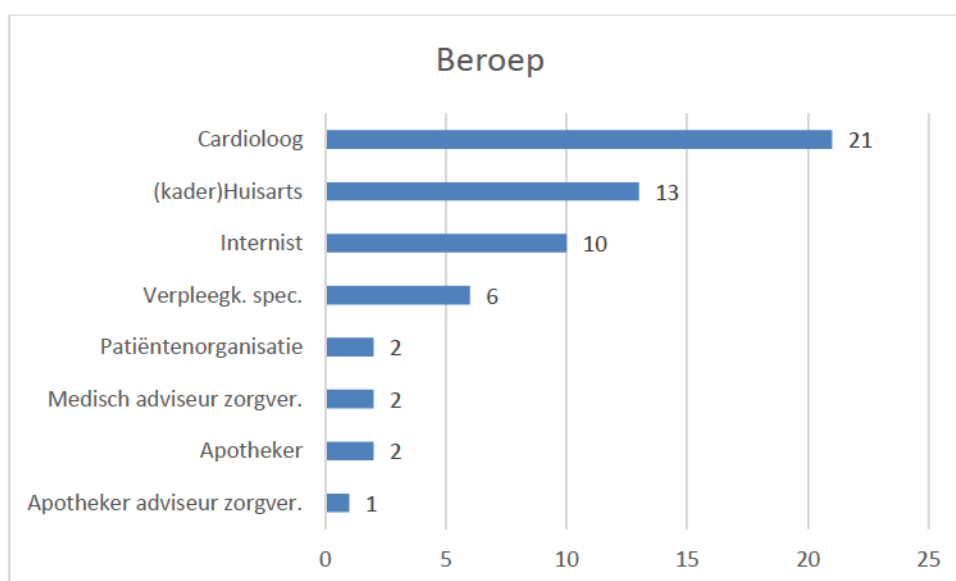
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Harteraad
- Julius Centrum

De vragenlijst heeft zes weken open gestaan via een online enquête tool. De antwoorden op de vragenlijst zijn met behulp van inductieve codering door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geanalyseerd en naast elkaar gelegd. Hieruit zijn uiteindelijk vijf thema's geformuleerd die de basis vormen van de belangrijkste bevindingen.

G2. Resultaten

Beschrijvende statistieken

De vragenlijst is door 56 respondenten ingevuld. Hiervan is het grootste gedeelte cardioloog (37%) gevolgd door (kader)huisartsen (23%), internisten (18%) en verpleegkundig specialisten (10%). De overige beroepen vertegenwoordigen percentages onder de 5 procent zoals zichtbaar is in Figuur F1.



Figuur G1. Uitsplitsing respondenten naar beroep.

Bijvangst

Er zijn enkele punten aangestipt die niet binnen de scope van dit evaluatieonderzoek vallen, maar die wel belangrijk zijn te benoemen, namelijk:

- Twee respondenten zouden ook graag voorschrijfbevoegdheid van PCSK9-remmers door verpleegkundig specialisten (VS) willen zien. De VS begeleidt de patiënt namelijk met een totaalpakket, waarvan leefstijl ook onderdeel uitmaakt.
- De bijlage 2 voorwaarden zouden duidelijker opgenomen kunnen worden als kopje in het Farmacotherapeutisch Kompas (FK). De voorwaarden staan nu onder indicaties, maar het is niet duidelijk dat dit om de bijlage 2 voorwaarden gaat.

G3. Kanttekeningen

Er is gekozen voor een vragenlijst in plaats van interviews, omdat op deze manier in relatief korte tijd veel mensen bereikt kunnen worden. Daarnaast lenen de onderwerpen zich voor een vragenlijst. Ook is er minder kans op sociaal wenselijke antwoorden bij een anonieme vragenlijst, hoewel dit zeker niet uit te sluiten is. Een kanttekening van de vragenlijst is selectiebias. Er zijn vooral veel medisch specialisten die de vragenlijst ingevuld hebben, waardoor hun perspectief de overhand heeft. Ook is de groep cardiologen en internisten waarschijnlijk niet representatief voor alle cardiologen en internisten in Nederland.

Bijlage H Reacties partijen & Zorginstituut

Gezamenlijke reactie Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG)

Allereerst bedanken wij het ZIN voor het toesturen van het rapport en dat ons de mogelijkheid wordt geboden om een reactie hierop te geven.

Graag zouden wij ten aanzien van een aantal in het rapport genoemde punten willen reageren en het een en ander willen nuanceren.

1. Niet gepast gebruik PCSK9 remmers

In het rapport wordt genoemd dat er bij een deel van de patiënten niet voldaan wordt aan de specifieke vergoedingsvoorwaarden en dat er sprake is van niet-gepast gebruik. Hierdoor kunnen de betaalbaarheid en doelmatigheid van de geleverde zorg in het geding komen. Het is voor de objectiviteit van een rapport mogelijk verstandig om alle zijden te belichten: Wij menen dat het de balans in de overwegingen ten aanzien van het passend gebruik van PCSK-9 remmers ten goede zou komen indien in het rapport niet alleen het mogelijk niet gepast 'overgebruik' wordt besproken, maar ook het mogelijk niet gepast 'ondergebruik'. Met dit laatste punt bedoelen we het om niet nader gedefinieerde redenen niet voorschrijven van een PCSK-9 remmer aan de patiënten die volgens de Nederlandse CVRM richtlijn 2019 daarvoor wel in aanmerking komen. Beide vormen van niet gepast gebruik zijn van invloed op kwaliteit en betaalbaarheid van zorg. Met name als het om betaalbaarheid van zorg gaat is het zeer de vraag of alle administratieve lasten en kosten die gepaard gaan met het opsporen van vermeend niet gepast 'overgebruik' doelmatig zijn, wetende dat daar vermeend niet gepast 'ondergebruik' tegenover staat. Het aangeven van de balans zal de discussie ten goede komen over het naleven van richtlijnen en gepast gebruik.

2 Documentatie eerder gebruikte statines

In het rapport wordt aangegeven dat bij een aanzienlijk deel van de statine-intolerante patiënten de intolerantie (oftewel onoverkomelijk bijwerkingen waardoor een patiënt stopt met gebruik van statine) voor tenminste drie statines niet kon worden vastgesteld. Wat betreft documentatie eerder gebruikte statines moeten we toch afgaan op anamnese patiënt. Het is ondoenlijk om alle gegevens van apotheek op te vragen ook omdat deze soms niet meer aanwezig zijn.

3. De onduidelijkheid over het begrip ezetimibe-intolerantie

Ten aanzien van 'ezetimibe intolerantie' willen wij ter overweging geven om dit anders te noemen en/of helder te definiëren want het gaat om bijwerkingen, niet om intolerantie. In principe geldt dat ook voor 'statine intolerantie' maar die terminologie is inmiddels helaas ingeburgerd.

Geneesmiddelen kunnen nou eenmaal bijwerkingen geven en cholesterolverlagers zijn daar geen uitzondering op. Een lijst van potentiële bijwerkingen staat in het farmacotherapeutisch kompas en in de bijsluiter. Veel bijwerkingen zijn subjectief en de meeste bijwerkingen hebben geen biologisch substraat of biomarker. Patiënten kunnen bijwerkingen als heel hinderlijk ervaren, en zelfs zo hinderlijk dat dit een reden is om te stoppen met een geneesmiddel. Dat zou je 'intolerantie' kunnen noemen. De definitie van ezetimibe intolerantie is dan: onoverkomelijk bijwerkingen waardoor een patiënt stopt met gebruik van ezetimibe. Dit vraagt op zich geen ingewikkeld onderzoek door de beroepsgroep. Een eenvoudige survey van registraties die verschillende van ondergetekenden beheren of analyse van apotheek gegevens kan het percentage onoverkomelijke bijwerkingen boven water halen uit real world data. Kortom, men zou zeer terughoudend moeten zijn met de term 'intolerantie' (behalve bij lactase deficiëntie want dan is er sprake van echte lactose intolerantie) en kiezen voor 'onoverkomelijke bijwerkingen waardoor gestopt'. Dat gebeurt bij alle geneesmiddelen. Het erkennen en toelaten van 'max getolereerde ezetimibe dosis' zou voor de beroepsgroep een uitkomst zijn om uit deze impasse rond 'ezetimibe-intolerantie' te komen.

4. Verwarring wat betreft meerdere richtlijnen

Op verschillende plaatsen in het rapport wordt gesuggereerd dat er diverse cardiovasculair risicomanagement (CVRM) richtlijnen zouden worden gehanteerd. Er is in Nederland één multidisciplinaire cardiovasculair risicomanagement richtlijn die door de NVVC en NIV is geaccordeerd en dat is richtlijn uit 2019.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvr/samenvatting_cvr.html

Hierin staat geen specifieke statine geadviseerd maar alleen begrippen over de dosis van de statine. Nu alle statines uit patent zijn is het ook niet relevant met welke statine gestart wordt maar alleen het effect waarbij het doel is om voor de specifieke patiënten categorie de LDL-cholesterol streefwaarde te behalen.

Wij hopen dat u deze aanvulling kan bespreken in het team dat de evaluatie heeft opgesteld. Graag horen wij uw reactie.

Antwoord Zorginstituut

We willen u bedanken voor uw reactie op het conceptrapport.

U geeft aan dat het voor de balans en objectiviteit van het rapport verstandig is om niet alleen overbehandeling, maar ook onderbehandeling te belichten in het onderzoek. Het Zorginstituut vindt dit zeer zeker een belangrijk punt, maar het valt buiten de scope van het evaluatieonderzoek. We kunnen namelijk met de beschikbare data niet onderzoeken of de juiste patiëntgroepen PCSK9-remmers voorgeschreven krijgen. De focus van het onderzoek ligt daarom op het evalueren van de bijlage 2 voorwaarden en de toepassing hiervan in de praktijk.

Voor wat betreft de documentatie van eerder gebruikte statines geeft u aan dat het ondoenlijk is om alle gegevens van de apotheek op te vragen, ook omdat deze soms niet meer aanwezig zijn. Het Zorginstituut begrijpt dit, maar vindt het ook een zorgelijk signaal dat uiteraard niet uniek is voor statines. Wij vinden standaardisatie en gegevensuitwisseling in de zorg zeer belangrijk en pleiten hier ook voor.

Verder raadt u ons aan een andere term voor ezetimibe-intolerantie te overwegen, omdat het gaat om bijwerkingen, niet om intolerantie. Zoals u aangeeft geldt dit ook voor statine-intolerantie, maar deze term is inmiddels ingeburgerd. Omwille van de uniformiteit (we gebruiken ook de term statine-intolerantie) houden we in dit rapport vast aan ezetimibe-intolerantie. We zijn het wel met u eens dat de term 'intolerantie' vaag en subjectief is. Het wordt echter veelvuldig gebruikt door veldpartijen. We zijn benieuwd hoe u denkt dat we daar mee om moeten gaan, en denken dat we deze discussie buiten de evaluatie om verder moeten voeren.

Tot slot geeft u aan dat er in Nederland één richtlijn is die door de NVVC en de NIV geaccordeerd is (MDR-CVRM richtlijn uit 2019), in tegenstelling tot wat in het rapport staat. Onze evaluatie kijkt terug in de tijd (periode 2016-2019) wat betekent dat we gedurende de evaluatieperiode met zowel de oude als de nieuwe richtlijn te maken hebben. Daarnaast bestaat er naast de MDR-CVRM richtlijn een NHG-standaard die niet geheel met elkaar overeenkomen. Tot slot gaven artsen gedurende de consultatiebijeenkomst van vorig jaar aan voorafgaand aan publicatie van de herziene MDR-CVRM richtlijn, de Europese richtlijn te gebruiken aangezien deze meer up-to-date was.

Reactie Harteraad

Uit de evaluatie blijkt dat de voorwaarden voor het inzetten van deze geneesmiddelen vrij complex zijn en dat onderliggende richtlijnen niet duidelijk en eenduidig zijn. We vinden het goed dat de complexiteit naar voren is gekomen bij deze evaluatie en dat aanbevelingen worden gedaan om dit op te pakken.

Verder maken we uit het rapport op dat door matige dossiervoering en wisseling van artsen/apothekers lastig is om te achterhalen hoeveel type statines geprobeerd zijn. We vinden het erg zorgelijk om te lezen dat dossiervoering matig is, omdat dit de kwaliteit van zorg en de kwaliteit van leven van patiënten nadelig kan beïnvloeden.

Wat betreft het 'stepped care' principe willen we het volgende opmerken vanuit patiëntenperspectief. In de voorwaarden is nu opgenomen dat tenminste drie statines geprobeerd moeten zijn alvorens over te kunnen gaan naar PCSK9-remmers. Van belang hierbij is om te realiseren dat dit voor sommige patiënten een lange weg is. Dit kan zeer negatief uitpakken, zeker wanneer de patiënt bij iedere statine flinke bijwerkingen ervaart. Hierdoor kan de therapietrouw onder druk komen te staan.

We blijven vanuit Harteraad graag op de hoogte van de ontwikkelingen op dit onderwerp.

Antwoord Zorginstituut

We willen u bedanken voor uw reactie op ons conceptrapport.

U geeft aan het zorgelijk te vinden dat het door matige dossiervoering lastig te achterhalen is hoeveel type statines geprobeerd zijn. Voor het Zorginstituut is dit ook een belangrijk signaal, vandaar dat we een aanbeveling hierover richting de beroepsgroep hebben opgesteld, zoals te lezen in het rapport.

Verder noemt u dat het proberen van tenminste drie type statines alvorens over te kunnen gaan naar PCSK9-remmers voor sommige patiënten een lange weg is. Wij begrijpen dit uiteraard, maar willen ook benadrukken dat we als Zorginstituut niet bepalen op welke wijze statine-intolerantie vastgesteld wordt. Dit wordt door de beroepsgroep bepaald en is vastgelegd in het EAS/ESC consensus document, waarnaar ook verwezen wordt in het rapport. Overigens staat in de bijlage 2 voorwaarden niet dat er bij elke patiënt ten minste drie statines geprobeerd moeten zijn alvorens te starten met PCSK9-remmers; dit is alleen het geval indien statine-intolerantie vastgesteld dient te worden. Als hier geen sprake van is worden de aanbevelingen uit de richtlijnen aangehouden.

Reactie Zorgverzekeraars Nederland (ZN) via uitvraag onder zorgverzekeraars

Menzis

Wij willen met name de bijlage 2 voorwaarden herschreven zien op basis van literatuur. Nu krijgen heel veel patiënten de PCSK-9 remmers voorgeschreven.

- 1) De ezetimibdiscussie blijft! Cardiologen schrijven het voor maar zeggen tegen mensen het niet te gebruiken of eenmaal per week voor de vorm!
Voor zorgverzekeraars is dit oncontroleerbaar. ZINL moet veld met deze praktijken denk ik confronteren.
- 2) De vraag is of de bijlage 2 voorwaarde niet moet worden aangepast omdat uit de door mij meegezonden studies blijkt dat de vraag reeel is of een intolerantie wel bestaat. Ook in de uitvoering is het de vraag of artsen zich aan de richtlijn houden hoe die intolerantie te testen.

Voor ons is de vraag gerechtvaardigd of artsen niet erg zoeken naar redenen om deze middelen voor te schrijven.

ONVZ

Een herziening van de bijlage 2 voorwaarden op basis van wetenschappelijk onderzoek lijkt ons ook zinvol om toe te voegen aan de aanbevelingen. Nu staat er dat het in overweging genomen wordt.

Antwoord Zorginstituut

Dank voor de bundeling van reacties van de zorgverzekeraars op ons conceptrapport. We hebben de feedback meegenomen bij de herziening van het rapport.

Menzis geeft aan te twijfelen over het bestaan van statine-intolerantie en heeft hiertoe verschillende artikelen meegestuurd. Dit is een interessante discussie, maar voert te ver om mee te nemen in deze evaluatie. Indien het Zorginstituut de bijlage 2 voorwaarden gaat herzien, zal dit punt onder de aandacht worden gebracht.

Daarnaast geeft Menzis aan dat het suboptimaal voorschrijven en gebruik van ezetimib gedurende de PCSK9-remmer behandeling een probleem is en blijft, wat voor zorgverzekeraars oncontroleerbaar is. Zij raden aan het veld te confronteren met deze praktijken. Wij zijn van mening dat dat al is gebeurd door het consulteren van ons conceptrapport met de betreffende veldpartijen, waaronder de beroepsgroep. Het rapport wordt na afronding ook gepubliceerd op de website van het Zorginstituut.

De ONVZ geeft aan een herziening van de bijlage 2 voorwaarden op basis van wetenschappelijk bewijs een zinvolle aanbeveling te vinden. In ons rapport geven we aan dat dit in overweging genomen wordt. Het Zorginstituut kan op dit moment geen toezeggingen doen omdat er afwegingen moeten worden gemaakt waar aan gewerkt wordt binnen de beschikbare tijd/budget.

Reactie Amgen (registratiehouder evolocumab)

Alvorens in te gaan op enkele bevindingen in het rapport, willen wij graag allereerst onze complimenten uitspreken over de opzet en aanpak van de evaluatie. Door zowel de kwantitatieve als kwalitatieve analyse zorgt het Zorginstituut (ZiNL) voor een goede dialoog met alle betrokken partijen over de inzet van PCSK9-remmers in de theorie en de praktijk. Wij waarderen dat hierin alle betrokken partijen gehoord worden. Ook stellen wij het op prijs dat onze feedback op de vorige evaluatie rapportage is meegenomen in dit rapport.

Naleving huidige bijlage 2 voorwaarden

De belangrijkste conclusie uit het rapport is, naar onze mening, dat de huidige bijlage 2 voorwaarden in de praktijk grotendeels worden nageleefd. Het lijdt naar ons idee geen twijfel dat artsen en patiënten de geest van de vergoedingsvoorwaarden voor wat betreft behandeling met zowel statine als ezetimibe onderstrepen en – zo goed als mogelijk – naleven, maar dat men in de praktijk soms gedwongen wordt af te wijken hiervan, meestal vanwege bijwerkingen. Artsen adviseren op dit moment in dit soort situaties ezetimibe in een afwijkende frequentie te gebruiken om toch te kunnen voldoen aan de vergoedingsvoorwaarden én omdat de infrequente dosering tot additionele daling van het LDL-cholesterol leidt en aldus bijdraagt aan het verlagen van het cardiovasculaire risico van de individuele patiënt.

Amgen draagt bij aan het correct naleven van de huidige bijlage 2 voorwaarden door in onze uitingen consistent te wijzen op de huidige vergoedingsvoorwaarden, en meer specifiek, het gebruik van ezetimibe te benadrukken.

Maximaal verdraagbare dosering orale lipidenverlagende therapie

Om de huidige vergoedingsvoorwaarden van PCSK9-remmers beter naleefbaar te maken bevelen wij aan om in de bijlage 2 voorwaarden te spreken over een maximaal verdraagbare dosering orale lipidenverlagende therapie.

Dit laat de mogelijkheid open voor de artsen om – indien noodzakelijk – af te wijken voor wat betreft het gebruik van ezetimibe danwel de frequentie. Wij verwachten dat dit niet op grote schaal gaat gebeuren; de toegevoegde waarde van ezetimibe in het behandelalgoritme wordt – zeker ook vanwege de gewinning aan de vergoedingscriteria – door de beroepsgroepen absoluut ondersteund.

Onderbehandeling patiënten & wijziging vergoedingscriteria

In de rapportage wordt aangegeven dat door de strikte huidige bijlage 2 voorwaarden onderbehandeling van patiënten kan plaatsvinden. Sommige patiëntgroepen met een verhoogd cardiovasculair risico kunnen baat hebben bij behandeling met een PCSK9-remmer, terwijl ze volgens de huidige bijlage 2 voorwaarden niet tot de geïndiceerde groepen behoren. Amgen herkent deze omissie in de vergoedingsvoorwaarden voor specifieke patiëntengroepen. Daarom zet Amgen zich in, samen met Sanofi, om te komen tot een herformulering van de bijlage 2 voorwaarden op basis van FH of zeer hoog risico vanwege vastgestelde hart- en vaatziekten (conform CVRM richtlijn 2019). Wij zijn van mening dat deze aanpassing een groot deel van de onduidelijkheid omtrent de bijlage 2 voorwaarden weg kan nemen en naleving van de bijlage 2 voorwaarden in de praktijk kan verbeteren. Zeker als in wijziging van de vergoedingscriteria ook de genoemde omschrijving 'maximaal verdraagbare dosering orale lipidenverlagende therapie' meegenomen zou kunnen worden.

Administratieve lasten & artsenverklaring

Als laatste beschrijft het rapport dat de administratieve lasten voor behandelaren beperkt kunnen worden. Het rapport beschrijft dat enerzijds de artsenverklaring zoals opgesteld door Zorgverzekeraars Nederland gebruiksvriendelijker opgesteld kan worden. De artsenverklaring kan, naar ons idee, vereenvoudigd worden op basis van de voorgestelde herformulering van de bijlage 2 voorwaarden door uit te gaan van zeer hoog risico vanwege vastgestelde hart- en vaatziekten (conform CVRM richtlijn 2019), en niet meer uit te gaan van de huidige subgroepen.

Anderzijds beschrijft het rapport dat een voorschrijfbevoegdheid van PCSK9-remmers door verpleegkundig specialisten (VS) de administratieve last kan beperken. De VS begeleidt de patiënt met een zeerhoog cardiovasculair risico middels een totaalpakket, waarin prescriptie van een PCSK9-remmer een integraal onderdeel zou moeten zijn. Amgen herkent dit signaal uit de praktijk en ondersteunt het voorstel om de VS deze voorschrijfbevoegdheid te geven. Amgen blijft graag met u en met alle relevante veldpartijen in overleg om de vergoedingsvoorwaarden voor PCSK9-remmers beter naleefbaar te maken in Nederland.

Antwoord Zorginstituut

We willen u bedanken voor uw complimenten over de opzet van onze evaluatie.

Volgens u is de belangrijkste conclusie uit het rapport dat de huidige bijlage 2 voorwaarden grotendeels nageleefd worden. Het Zorginstituut is juist van mening dat uit het rapport blijkt dat dit niet het geval is. De verschillende redenen die hieraan ten grondslag kunnen liggen worden in het rapport uitgebreid besproken. De suggesties voor aanpassing en verduidelijking van de bijlage 2 voorwaarden zoals genoemd in het rapport neemt het Zorginstituut mee bij een eventuele herziening. We zijn blij te horen dat Amgen correct gebruik van de medicatie volgens de bijlage 2 voorwaarden stimuleert.

Verder beveelt u aan om in de bijlage 2 voorwaarden te spreken over 'maximaal verdraagbare dosering orale lipidenverlagende therapie'. Wij zien hier op dit moment geen toegevoegde waarde in. De PCSK9-remmers zijn, anders dan andere cholesterolverlagende middelen, erg dure medicijnen waarbij het van belang is dat het alleen wordt ingezet als de andere behandelopties onvoldoende resultaat geven. De bijlage 2 voorwaarden dienen dan ook vanuit dit perspectief gelezen te worden. Aanpassing naar 'maximaal verdraagbare dosering orale lipidenverlagende therapie' haalt de rationale achter de bijlage 2 voorwaarden weg. Wij moedigen de beroepsgroep echter van harte aan om meer onderzoek te doen naar ezetimib-intolerantie, zoals ook te lezen in de aanbevelingen.

Ook noemt u dat in het rapport aangegeven wordt dat onderbehandeling van patiënten kan plaatsvinden. Wij zijn van mening dat het een belangrijk punt is, dat overigens ook de andere kant op kan werken (overbehandeling door gebruik buiten de gestelde indicatiegroepen). Onderzoek naar onderbehandeling of overbehandeling valt echter buiten de scope van dit evaluatieonderzoek. We kunnen hier op basis van onze data geen onderbouwing voor geven.

Tot slot willen we een kleine correctie doen. U geeft aan dat het rapport beschrijft dat voorschrijfbevoegdheid van PCSK9-remmers door verpleegkundig specialisten de administratieve last kan beperken. Het rapport geeft echter alleen aan dat een aantal respondenten deze voorschrijfbevoegdheid graag zou willen zien, er wordt niet gesproken over het verminderen van administratieve last hierdoor. Dit resultaat is een nevenbevinding van het onderzoek. We hebben dit met een tekstuele aanpassing duidelijker gemaakt.

Reactie Sanofi (registratiehouder alirocumab)

In algemeenheid willen we een opmerking plaatsen bij de gebruikte methodologie en aannames in het conceptrapport en de conclusies die hieraan worden verbonden. Als uitgangspunt wordt bij het evalueren van de Bijlage 2 voorwaarden gesteld dat patiënten in een periode van 90 dagen tenminste één declaratie van statine en ezetimibe moeten hebben gehad, of alleen ezetimibe wanneer sprake is van statine intolerantie. Een belangrijke kanttekening is dat men op basis van declaratiedata niet kan weten of de patiënt daadwerkelijk zijn medicatie heeft gebruikt, dit wordt ook benoemd in het Conceptrapport. Declaratiedata weerspiegelt per definitie niet het gebruik zoals door de arts voorgeschreven. Therapietrouw is nooit 100% in de dagelijkse praktijk, zeker niet bij chronische medicatie zoals cardiovasculaire geneesmiddelen. Het ontbreken van een declaratie voor een statine en/of ezetimibe reflecteert, binnen een periode die nodig zou zijn voor continu chronisch gebruik, alleen dat de therapietrouw van de patiënt niet 100% was. Het feit dat een patiënt niet exact elke 90 dagen een declaratie heeft van een statine en/of ezetimibe betekent naar ons inzicht echter niet dat de patiënt niet voldoet aan de voorwaarden zoals deze staan beschreven in de Artsenverklaring. Als het gewenste cholesterolgehalte (LDL-C) in de klinische praktijk niet wordt bereikt met statine en/of ezetimibe behandeling, is toevoeging van een PCSK9 remmer geïndiceerd in deze hoog risico groep om de streefwaarde te kunnen bereiken. We willen hierbij ook benadrukken dat wij als Sanofi in al onze communicatie naar zorgverleners altijd wijzen op het gebruik van statine en/of ezetimibe als vergoedingsvoorwaarde zoals beschreven in de Bijlage 2 voorwaarden.

In het rapport worden harde conclusies getrokken over het wel of niet voldoen aan de Bijlage 2 voorwaarden op basis van de geanalyseerde declaratiedata. Met in acht name van bovengenoemde argumentatie lijkt een sterke nuancering van de conclusies noodzakelijk en vragen wij u dit mee te nemen in het definitieve rapport.

Daarnaast hebben we nog een aantal opmerkingen op specifieke onderdelen van het rapport welke u in de bijlage vindt beschreven en tevens in de PDF van het Conceptrapport ingevoegd als opmerkingen in de tekst.

Antwoord Zorginstituut

Dank voor uw uitgebreide reactie op ons conceptrapport. We hebben uw feedback meegenomen bij de herziening van het rapport.

U geeft aan dat u twijfels heeft over de gebruikte methodologie en aannames in het rapport en de conclusies die hieraan worden verbonden. Een voorwaarde voor vergoeding van de PCSK9-remmers uit de basisverzekering is het gelijktijdige gebruik van statine (in het geval van statine-tolerantie) en ezetimib. Met declaratiedata hebben we het voldoen aan deze voorwaarde onderzocht, waarbij we hebben gekeken of er gemiddeld elke 90 dagen een declaratie is geweest voor statine en ezetimib. Wij zijn het met u eens dat declaratiedata niet het werkelijke gebruik weerspiegelen. Het werkelijke gebruik kan echter nooit hoger liggen dan het aantal declaraties. Dit betekent dat de situatie in werkelijkheid minder positief is dan in de evaluatie weergegeven. We hebben dit ook als kanttekening in het rapport opgenomen. Daarnaast geeft u aan dat therapietrouw nooit 100% is en dat dit daardoor niet betekent dat de patiënt niet aan de voorwaarden voldoet. De PCSK9-remmers zijn, anders dan andere cholesterolverlagende middelen, erg dure medicijnen waarbij het van belang is dat het alleen wordt ingezet als de andere behandelopties onvoldoende resultaat geven. Daarnaast is het

van belang dat gedurende de PCSK9-remmer behandeling de andere cholesterolverlagende middelen gebruikt blijven worden om het cholesterolverlagende effect te optimaliseren. De resultaten van onze evaluatie geven een signaal af naar zorgverleners om patiënten te blijven motiveren statine en ezetimib te gebruiken gedurende de PCSK9-remmer behandeling. Daarnaast dienen artsen zich er bewust van te zijn dat ze statine en ezetimib moeten blijven voorschrijven om aanspraak te maken op vergoeding van de PCSK9-remmers.

Ook heeft u twijfels over onze bevinding dat 3% van de initiaties van PCSK9-remmers door een huisarts wordt voorgeschreven. Dit is geen resultaat van het vragenlijstonderzoek, maar kwam naar voren uit de analyse van de declaratiedata, m.b.v. de variabele 'voorschrijver'. Zoals ook in het rapport beschreven kunnen we niet uitsluiten dat er administratieve foutjes in deze variabele zitten. We kunnen daardoor niet met zekerheid zeggen dat ook echt 3% van de initiële declaraties door huisartsen is voorgeschreven. Echter, uit signalen van zorgverzekeraars kwam ook naar voren dat een deel van de initiële declaraties door huisartsen wordt voorgeschreven. Wij zijn van mening dat dit een belangrijk signaal is en ook zo benoemd mag worden in het rapport.

Verder geeft u aan dat het niet helemaal juist is dat er geen wetenschappelijk bewijs bestaat voor ezetimib intolerantie, aangezien de bijwerkingen in de SmPC worden beschreven. Het klopt inderdaad dat er bijwerkingen beschreven staan, maar er is nog geen overeenstemming of het daarmee ook gaat om een intolerantie. We zijn het wel met u eens dat de term 'intolerantie' vaag en subjectief is. Het wordt echter veelvuldig gebruikt, ook door het veld zelf. We zijn benieuwd hoe u denkt dat we daar mee om moeten gaan, en wij zijn van mening dat we deze discussie buiten de evaluatie om verder moeten voeren.

U heeft een opmerking over pagina 24, figuur C, waarin u zich afvraagt of we ook rekening hebben gehouden met mensen die switchen tussen evolocumab en alirocumab. Hier hadden we inderdaad geen rekening mee gehouden, maar hebben dit naar aanleiding van uw opmerking aangepast. De resultaten veranderen nauwelijks.

U geeft aan dat u de methodiek voor het beleid gedurende de PCSK9-remmer behandeling zoals beschreven in bijlage E onduidelijk vindt, met name het gebruik van (kalender)jaren. Omdat we de trend over de tijd wilden volgen hebben we alle personen geselecteerd die binnen een kalenderjaar minstens 90 dagen achter elkaar behandeld werden met PCSK9-remmers. Voor deze personen hebben we geanalyseerd wat het gebruik van statine- en ezetimib was gedurende de PCSK9-remmer behandeling. Als we ook over het jaar heen hadden gekeken (bijv. een jaar terug), zegt dat niets meer over het betreffende jaar, maar over een jaar eerder. Als deze persoon een jaar eerder wel gedurende minstens 90 dagen een PCSK9-behandeling had, is het gelijktijdig gebruik van ezetimib en statine in dat jaar geanalyseerd. Hierdoor kunnen we een zuiverdere trend zien over de tijd.

Ten slotte benoemt u dat in figuur G1 de categorieën niet overeen komen met de beschrijvende tekst. Bedankt voor deze oplettendheid. We hebben de figuur hierop aangepast.