



Zorginstituut Nederland

Farmaco-Economisch rapport voor eculizumab (Soliris®) bij de behandeling van aHUS

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 29 september 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014135011
Volgnummer	2015139168
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	drs. J.J. Enzing, P. Makai PhD
Afdeling	Sector Zorg
Fabrikant	Alexion

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.2.1	Pathofysiologie aandoening—11
1.2.2	Symptomen—12
1.2.3	Standaardbehandeling—12
1.3	Ziektebelasting—13
1.4	Epidemiologie—14
1.5	Onderzoeksvraag—14
2	Methoden—15
2.1	Literatuurstudie—15
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—19
2.3	Analyse techniek—19
2.3.1	Soort analyse—19
2.3.2	Economisch model—19
2.3.3	Modelaanname—20
2.3.4	Cyclustijd—22
2.3.5	Tijdshorizon—22
2.3.6	Perspectief—22
2.3.7	Discontering—23
2.4	Inputgegevens—23
2.4.1	Studiepopulatie—23
2.4.2	Effectiviteit—24
2.4.2.1	Klinische effecten—24
2.4.2.2	Transitiekansen—31
2.4.2.3	Kwaliteit van leven (Utiliteiten)—34
2.4.3	Kosten—36
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—39
2.5.1	Validatie—39
2.5.2	Gevoeligheidsanalyses—39
2.5.3	Univariate gevoeligheidsanalyses—39
2.5.4	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—41
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—45
3.1	Incrementele en totale effecten—45
3.2	Incrementele en totale kosten—45
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—46
3.4	Gevoeligheidsanalyses—46
3.4.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—46
3.4.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—49
3.4.3	Scenario-analyses—51
4	Discussie en Conclusies—52
4.1	Vergelijkende behandeling—52
4.2	Analysetechniek—52
4.3	Inputgegevens—52

4.4	Validatie en gevoeligheidsanalyses—53
4.5	Resultaten—53
4.6	Eindconclusie—54
5	Bijlage Baselines van de studies—55
6	Literatuur—58

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland een advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van eculizumab (Soliris®) vergeleken met standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) voor patiënten met atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS).

Over de effectiviteit concludeert het Zorginstituut in het separate Farmacotherapeutisch rapport dat bij de behandeling van plasmatherapie resistente aHUS patiënten eculizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling. In geval van plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten lijkt er eveneens sprake te zijn van een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling, maar is het gevonden relatieve effect beduidend kleiner dan bij de plasmatherapie resistente aHUS patiënten. Vanwege de beperkingen in de studieopzet hebben we bij beide groepen patiënten zeer weinig vertrouwen in de gevonden effectgrootte. Eculizumab bij aHUS voldoet daarom voor beide groepen aHUS patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij de indicatie aHUS de kosteneffectiviteit van eculizumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen en te schatten. Dit rapport betreft de beoordeling van het door de aanvrager ingediende dossier met betrekking tot de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel. Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van maximaal 3 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode. De analyse is uitgevoerd vanuit perspectief van het Nederlandse zorgstelsel (directe medische kosten). De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is eculizumab vergeleken met standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie).

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheidswinst van 27,79 QALY per patiënt door inzet van eculizumab. De incrementele gezondheidswinst is volgens de aanvrager 22,01 QALY per patiënt ten opzichte van standaardbehandeling. In termen van levensjaren rapporteert de aanvrager 40,06 LYG per patiënt door inzet van eculizumab. In vergelijking met standaardbehandeling rapporteert de aanvrager een incrementele winst van 29,86 LYG per patiënt.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten opgenomen, maar niet de directe niet-medische kosten noch de indirecte niet-medische kosten. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen € 8.850.851. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 7.914.826 ten opzichte van de kosten bij standaardbehandeling.

De aanvrager is uitgegaan van levenslange behandeling met eculizumab. Levenslang behandelen wijkt af van de Nederlandse richtlijn, waarin staat dat na 3 maanden behandeling wordt beoordeeld of staken van de behandeling mogelijk is en of bij kinderen kan worden overgegaan op verlengde doserings-interval. Aangezien de duur van de behandeling, vanwege de hoge kosten van het geneesmiddel, van grote invloed is op de kosteneffectiviteit van de behandeling, heeft het uitgangspunt van levenslang behandelen een grote invloed op de gerapporteerde resultaten.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICERs) van € 265.074 per LYG en van € 359.575 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling.

De univariate gevoeligheidsanalyses van de aanvrager laten zien dat de ICER vooral gevoelig is voor variatie van leeftijd, medicijnkosten, de gebruikte studiepoupopatie en het percentage sterfte aan niet niergerelateerde complicaties bij standaardbehandeling (in het model "excess death").

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de aanvrager laten zien dat de kans 0% is, dat eculizumab bij levenslang gebruik kosteneffectief is ten opzichte van standaardbehandeling bij een grens van €80.000/QALY. De gemiddelde ICER op basis van de 1000 simulaties die ZIN uitvoerde met het model van de aanvrager was € 356.229.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van eculizumab bij de behandeling van aHUS van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

Analyse techniek

- Niet-niergerelateerde complicaties ontbreken in de modelstructuur, terwijl deze ernstig en veelvoorkomend zijn.
- Binnen een deel van de aHUS patiënten treedt remissie op, ook bij standaardbehandeling, dit is niet verwerkt in het model.
- De analyse gaat uit van levenslang gebruik van eculizumab, terwijl de beroepsgroep ervan uit gaat dat discontinuering mogelijk is bij patiënten die na drie maanden een stabiele remissie hebben.
- Het model beperkt zich tot direct medische kosten en heeft daarmee geen maatschappelijk perspectief.

Inputgegevens

- De gebruikte gewichtsverdeling (die relevant is voor de dosering van eculizumab) is niet plausibel voor een populatie van 28 jarigen zoals het model gebruikt; 40% van hen zou volgens de gebruikte verdeling minder dan 40 kilo wegen.
- Zorginstituut Nederland heeft in het "Farmacotherapeutisch rapport eculizumab bij de behandeling van aHUS" geconcludeerd dat er een therapeutische meerwaarde is, maar dat ze zeer weinig vertrouwen heeft in de schattingen van

de uitkomstmaten. Hieruit volgt grote onzekerheid over de kosteneffectiviteitsresultaten.

- De effectiviteitsgegevens zijn gebaseerd op alle aHUS patiënten en houden geen rekening met heterogeniteit, zoals tussen patiënten die wel of niet sensitief zijn voor plasmatherapie, terwijl de kosteneffectiviteitsresultaten tussen deze groepen mogelijk sterk verschillen.
- Door zowel te werken met transitie naar gezondheidstoestanden met lagere utiliteiten, als met een algemene decrement op de utiliteiten bij standaardbehandeling, is dubbeltelling van het effect van eculizumab niet uit te sluiten en zelfs aannemelijk.
- De gebruikte utiliteiten zijn niet plausibel, zo hebben patiënten met beperkt functieverlies door chronisch nierfalen in het model een utiliteit van 1, wat staat voor perfecte gezondheid.
- De kosten zijn gebaseerd op expert opinie en niet op kostenonderzoek.
- In het model zijn voor achtergrondsterfte per half jaar, achtergrondsterfte getallen per jaar gebruikt, waardoor deze sterfte in het model een factor 2 te hoog is.

Het Zorginstituut heeft gezien deze kritiepunten geen vertrouwen in de gepresenteerde effecten en kosteneffectiviteitsratio's.

De gerapporteerde kosteneffectiviteit van levenslange behandeling met eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg bij aHUS is zeer ongunstig. Mocht in de toekomst een farmaco-economisch model beschikbaar komen waarbinnen ervaringen met een kortere behandelperiode zijn meegenomen, dan zullen we deze opnieuw bezien. Onze verwachting is dat de kosteneffectiviteit dan gunstiger zal uitvallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 september 2016.

Afkortingen

aHUS	atypical Hemolytic Uremic Syndrome
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
Kvl	Kwaliteit van leven
LYG	Life years gained
QALY	Quality adjusted life years

1 Inleiding

Het Zorginstituut (destijds CVZ) heeft in 2012 besloten de beoordeling van specialistische geneesmiddelen te organiseren volgens de principes van het risicogericht pakketbeheer. Dit houdt in dat het Zorginstituut niet alle nieuwe middelen beoordeelt maar enkele selecteert op basis van prioriteringscriteria en beschikbare informatie. Eculizumab (Soliris®) bij de indicatie aHUS is in 2014 na overleg met belanghebbende partijen langs deze weg geagendeerd ondermeer vanwege het te verwachten kostenbeslag per patiënt per jaar en de naar verwachting zeer ongunstige kosteneffectiviteitsratio.

In dit rapport beoordelen we de kosteneffectiviteit van het weesgeneesmiddel eculizumab (Soliris®) bij de indicatie atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Dit doen we conform de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor eculizumab is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Het Zorginstituut heeft de initiële kosteneffectiviteitsanalyse beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de voortzetting van vergoeding van eculizumab middels het basispakket te komen.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij aHUS patiënten met de geregistreerde indicatie voor eculizumab. Eculizumab (Soliris®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van patiënten met atypische hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)ⁱ.

Daarnaast is eculizumab ook geïndiceerd voor gebruik voor de behandeling van patiënten met 'Paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH).

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

1.2.1 *Pathofysiologie aandoening*

Atypische HUS wordt veroorzaakt door een abnormale werking van het complementsysteem. Het complementsysteem is essentieel in de verdediging tegen infecties.ⁱⁱ Het complementsysteem bevat meer dan 30 verschillende eiwitten, die belangrijk zijn voor het herkennen en opruimen van onder meer bacteriën en virussen. Bij patiënten met aHUS is dit systeem ontregeld en overactief. De eigen bloedvaten en bloedcellen worden daardoor beschadigd. Dit is vooral het geval in de bloedvaten van de nier (waardoor acuut nierlijden ontstaat), maar kan ook gebeuren in kleine bloedvaten van andere organen. Bloedplaatjes en andere bloedcellen snellen toe in een poging de schade te herstellen door een trombus te vormen. De vorming van trombi waardoor de bloeddorstrooming in de kleine

bloedvaten wordt verhinderd, wordt trombotische microangiopathie genoemd (TMA)¹. In de beschadigde bloedvaten worden bovendien de rode bloedcellen kapot gemaakt waardoor hun aantal daalt (anemie of bloedarmoede).ⁱⁱⁱ Wanneer de ziekte niet onder controle raakt, kan dit leiden tot onherstelbaar nierfalen. De ziekte kan uitgelokt worden door verschillende factoren, zoals een bovenste luchtweginfectie, maag-darmontsteking, zwangerschap, hoge bloeddruk maar ook door bepaalde medicatie.^{iv} In meer dan de helft van de patiënten met aHUS worden er afwijkingen in het complementsysteem teruggevonden.^{iv} Het hebben van een dergelijke genetische verandering maakt dat men 'vatbaarder' is voor het krijgen van aHUS.^v Bepaalde varianten in de genen CFH en MCP regelen de aanwezigheid en ernst van de ziekte.^{vi} AHUS onderscheidt zich van de typische vorm van HUS, die wordt veroorzaakt door de shiga toxine producerende E-coli bacterie.

1.2.2 *Symptomen*

De meest voorkomende symptomen van aHUS zijn: vermoeidheid, bloedarmoede, diarree, misselijkheid, kortademigheid en nierfalen.^{iv}

1.2.3 *Standaardbehandeling*

Indien de diagnose aHUS sterk wordt vermoed, wordt zo snel mogelijk begonnen met dagelijkse plasmaferese (eigen bloedplasma wordt gewisseld met plasma van donoren, PE) en/of complementremmers. Er zijn twee vormen van plasmatherapie, namelijk plasma-infusie (PI) en plasma-uitwisseling (PE). Daarnaast wordt het acute nierfalen behandeld met nierfunctievervangende therapie, de hoge bloeddruk met bloeddruk verlagende medicijnen en worden er bloedtransfusies toegediend bij ernstige bloedarmoede. Deze behandelingen zijn empirisch en primair gericht op het stabiliseren van de patiënt en verlichten van onomkeerbare nierschade door het gebruik van plasmatherapie. De rationale voor het gebruik van plasmatherapie in aHUS patiënten is het verwijderen van plasma, welke gemuteerde complement regulerende eiwitten of auto-antilichamen tegen complement regulerende eiwitten, door dit te vervangen door 'fresh frozen plasma' (FFP) van gezonde donoren in een poging tijdelijk de controle van het complementactiviteit te herstellen. Echter, er is slechts beperkte data beschikbaar welke de langetermijneffecten van plasmatherapie steunen en er zijn geen vergelijkende onderzoeken uitgevoerd die de veiligheid en effectiviteit bij aHUS-patiënten bevestigen. Daarnaast is plasmatherapie een intensieve behandeling welke leidt tot een slechte kwaliteit van leven bij patiënten die deze therapie ondergaan. Plasmatherapie is daarnaast geassocieerd met een risico op infecties, allergische reacties, trombose en verlies van vasculaire toegang en biedt een onvolledige omkering van TMA. AHUS-patiënten ondergaan daarnaast niertransplantaties, echter ondanks standaardbehandeling, veroorzaakt terugkeer van aHUS opnieuw nierschade in ongeveer 60-90% van de patiënten.^{vii} Uit registerdata blijkt dat tussen de 25% en 97% van de aHUS-patiënten, afhankelijk van de genetische afwijking, door plasmatherapie gehele of gedeelte remissie bereikt.^{vi}

In Nederland werd plasmatherapie bij vrijwel alle patiënten toegepast. Als de plasmatherapie aansloeg en het klinisch beeld van aHUS herstelde, werd de plasmatherapie geleidelijk geheel afgebouwd. Bij aHUS-patiënten die niet herstelden na een periode van vaak 12 weken behandeling met intensieve plasmatherapie, werd de plasmatherapie gestopt. Deze patiënten bleven nierinsufficiënt en dus dialyseafhankelijk. Patiënten die herstelden met plasmatherapie maar waarbij bij het afbouwen de aHUS recidiveerde, bleven chronisch afhankelijk van plasmatherapie. Op deze manier bleef een redelijk tot goede nierfunctie

¹ Bij TMA is sprake van een karakteristiek beschadigingspatroon van het bloedvatenendotheel, gekenmerkt door de lokale vorming van thrombi in kleine vaten en intravasculaire hemolyse, vaak klinisch gepaard gaand met hemolytische anemie en thrombocytopenie.

gewaarborgd. Dit betrof in Nederland een minderheid van de aHUS-patiënten (17% van de kinderen en bij volwassenen ligt dit percentage lager).

Effectiviteit plasmatherapie

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij aHUS-patiënten met een CFH mutatie gehele of gedeeltelijke remissie werd gevonden bij 67% van de met plasmatherapie behandelde patiënten. Echter, 30% van de patiënten overleed, 22% bereikte eindstadium nierfalen, 30% lijdt aan chronisch nierfalen en slechts bij 17,5% van de patiënten was sprake van een complete remissie. Interpretatie van deze data wordt bemoeilijkt omdat alle patiënten met aHUS zijn geïnccludeerd ongeacht de mate van plasmatherapie en het moment van start van de behandeling. Uit lange termijn gegevens blijkt dat 78% is overleden of eindstadium nierfalen heeft bereikt.^{xiv} Eveneens uit retrospectief onderzoek is gebleken dat plasmatherapie bij de MCP mutatie waarschijnlijk geen toegevoegde waarde heeft omdat zowel bij behandelde als onbehandelde patiënten remissie optreedt.^{xiv} Ongeveer 60% van de patiënten met aHUS reageren in het begin op plasmaferese. Historische gegevens suggereren dat 50% van de patiënten uiteindelijk lijden aan chronisch nierfalen.^{viii,ix,x} De review van Verhave et al. (2014) geeft aan dat verschillende reviews de effecten van plasmatherapie bij patiënten met aHUS, gebaseerd op studies waarbij het merendeel van de patiënten met een vorm van plasmatherapie werd behandeld. Bij 46% van de patiënten werd, ondanks de behandeling met een vorm van plasmatherapie, in het eerste jaar na diagnose ESRD bereikt en 5-19% van de aHUS-episodes leidde tot de dood.^{xi}

1.3

Ziektebelasting

Er zijn in de internationale literatuur geen eenduidige data te vinden over de ernst van de aandoening, zoals het risico's op overlijden ten gevolge van aHUS en de effecten van behandeling met plasmatherapie. Dit komt omdat aHUS een zeer zeldzame aandoening betreft die zeker in het verleden niet vaak tijdig herkend en gediagnosticeerd werd, patiënten in veel verschillende klinieken zijn opgenomen en zeer uiteenlopend behandeld zijn. Onderstaande data geven een beeld van de ernst van de aandoening.

In de acute fase van aHUS overlijdt ongeveer 25% van de patiënten.^{xii} Ongeveer 50% van de aHUS-patiënten ontwikkelen eindstadium nierfalen.^{xii, xiii} De kans op een relapse was in het onderzoek van Fremeaux et al. (2013) 40%. Campistol et al. (2013) geven in hun publicatie aan dat het risico te overlijden of eindstadium nierfalen te bereiken in het eerste jaar van aHUS afhankelijk van de mutatie tussen de 30 en 70% ligt. Alleen bij mutaties in het MCP-gen lijkt dit lager te liggen, namelijk 0-6%. Volgens deze publicatie ligt het risico op herhaling van een aHUS rond de 50% (range 10-90%). De prognose is het slechts voor patiënten met de CFH mutatie, waarbij 20-30% binnen het eerste jaar overlijdt en 40% van de overlevende eindstadium nierfalen bereikt in het eerste jaar.^{xiv} AHUS-patiënten met de MCP mutatie en diagnose op de leeftijd tussen de 12-18 jaar hebben de beste prognose. Deze patiënten hebben een terugkerende vorm van aHUS maar een risico van tussen de 15-30% op eindstadium nierfalen na vijf jaar.^{xiv} Bij patiënten met een CD46 (MCP) mutatie lijdt op de lange termijn 30% van de patiënten aan eindstadium nierfalen.^{xv} Van de CFI gemuteerde patiënten bereikt de helft van de patiënten in het eerste jaar eindstadium nierfalen, maar de andere helft herstellen en hebben een gunstige afloop.^{xiv} In de periode drie tot vijf jaar na de start van aHUS is het risico op overlijden of het ontwikkelen van terminale chronisch nierfalen in de meeste gevallen tussen de 60-75% (range 6-75%). Van te voren is (nog) niet te voorspellen of er sprake is van een eenmalig, enkele keer terugkomend of sterk recidiverend vorm van aHUS. Campistol et al. (2013) geven aan dat er sprake is van klinische heterogeniteit tussen niet-verwante patiënten met dezelfde mutatie. Dit

suggereert dat er additionele genetische en omgevingsfactoren moeten bestaan die de ontwikkeling en progressie van de ziekte moduleren.

Om de relevante referentiewaarde voor de ICER te bepalen, kwantificeren we de ziektelast. Kwantitatief wordt ziektelast vastgesteld met de proportional shortfall methode. Volgens deze benadering wordt ziektelast uitgedrukt met de volgende formule:

$$1 - (\text{Resterende QALY met aHUS} / \text{Resterende QALY voor een gezond persoon})$$

Of anders geformuleerd:

$$1 - (\text{Kwaliteit van leven met aHUS} * \text{levensverwachting met aHUS}) / \text{Kwaliteit van leven zonder aHUS} * \text{levensverwachting zonder aHUS})$$

Op dit moment beschikken we niet over waarde van de gemiddelde kwaliteit van leven onder patiënten met aHUS, noch over de gemiddelde levensverwachting van patiënten met aHUS. Deze waarden zouden uit een methodologisch voldoende farmaco-economisch model kunnen worden afgeleid, maar daarover beschikt het Zorginstituut niet. Wel weten we dat een deel van de aHUS patiënten overlijdt aan de ziekte en dat een groot deel eindstadium nierfalen ontwikkeld (ziektelast eindstadium nierfalen met nierdialyse: 0,290^{xvi}). Gegeven de grote onzekerheid over het natuurlijk ziekteverloop van aHUS, en gegeven de verhoogde sterfte en de ernstige complicaties, werken we voorlopig met een scenario waarbij de ziektelast valt tussen 0,71-1,0.

Ziektelast	Maximale meerkosten (€) per QALY
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Vanaf 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Vanaf 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

Daaruit volgt dat we de maximale referentiewaarde van € 80.000/QALY gebruiken, tot nadere informatie beschikbaar is.

1.4 Epidemiologie

De ziekte aHUS komt slechts in 5-10% van alle HUS patiënten voor en wordt zowel bij kinderen als volwassenen gezien. De inschatting is dat in Nederland de diagnose aHUS 15-20 keer per jaar wordt gesteld (5 kinderen en 10-15 volwassenen).^v In het Radboudumc expertisecentrum Zeldzame Nierziekten zijn meer dan 100 patiënten met de diagnose aHUS bekend.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van eculizumab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in eculizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van eculizumab ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van het door de aanvrager ingediende dossier "Initial Pharmacoeconomic Evaluation and design of Outcomes Research Dossier for eculizumab (Soliris) for the treatment of: atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)" (15 oktober 2014).

De aanvrager geeft daarin aan een literatuur search in PubMed te hebben gedaan aan de hand van de volgende zoektermen:

- "atypical hemolytic uremic syndrome" & "quality of life"
- "atypical hemolytic uremic syndrome" & "cost"

De aanvrager gaf aan geen voor het model relevante publicaties gevonden te hebben. (In tabel 1 staan de studies die de aanvrager heeft verwerkt in het model. Dit zijn geen studies gericht op kosteneffectiviteit).

Het Zorginstituut kan zich vinden in deze zoektermen en heeft de literatuursearch in PubMed herhaald om eventuele nieuwe studies te vinden. Daarbij kwamen publicaties (Ardissino et al. 2014^{xvii}, Ardissino et al. 2015^{xviii}, Wetzels et al. 2015^{xix}) naar voren over de discontinuering van eculizumab. De resultaten van deze studies, gebaseerd op enkele patiënten, lijken aan te sluiten bij de concept richtlijn van de aHUS werkgroep^{xx} die discontinuering na een periode van gebruik, gevolgd door strikte monitoring op terugval, aanbeveelt voor patiënten met aHUS die een stabiele remissie hebben bereikt.

Discussie

De publicaties over discontinuering zijn niet verwerkt in het dossier van de aanvrager. Discontinuering van eculizumab heeft, door de hoogte van de geneesmiddelenkosten, wel een grote invloed op de kosteneffectiviteit.

Naast de publicaties over discontinuering is een studie gevonden (Gatault et al. 2015^{xxi}) die suggereert dat meer op het individu afgestemde doseringen van eculizumab kunnen leiden tot meer doelmatige inzet van het middel.

Tabel 1. Door de aanvrager gebruikte studies (overgenomen uit Farmacotherapeutisch rapport)

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
C08-002A/B	Prospectief, open label, single arm, multicenter, 26 weken + extensie (mediaan 64 weken, range 2 tot 90)), ITT	17 (16 volwassenen en 1 adolescent) 13 patiënten in extensie (76%)	<ul style="list-style-type: none"> - volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - vroege stadium aHUS met bewijs van ernstige TMA met acute verslechtering nierfunctie. - pas gediagnosticeerd met aHUS of die een terugval ervaren of in geval van herhaling ziekte na transplantatie - PT resistent - zie voetnoot# - een bloedplaatjestelling van $\leq 150 \times 10^9/l$, ondanks PF/PI, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrens. 	<p>Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken.</p> <p>Vergelijking met baseline</p> <p>Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.</p>	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verandering aantal bloedplaatjes - normalisatie bloedplaatjes - hematologische normalisatie (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie) <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA intervention rate - TMA voorvalvrije status - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine - complete TMA respons - veiligheid 	hoog

C08-003A/B	Prospectief, open label single arm, ITT, 26 weken + extensie (mediaan 62 weken, range 26 tot 74), ITT	20 (15 volw en 5 adolescenten) 19 patiënten in extensie (95%)	<ul style="list-style-type: none"> - volw + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - chronische stadium aHUS met ogenschijnlijke controle van TMA door gebruik PT. - aanhoudend aangetaste nierfunctie - PT: ≥ 1 PT per 2 weken en niet meer dan 3 PT's/week voor ten minste 8 weken voor de eerste dosis eculizumab. - geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van TMA 	<p>Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken.</p> <p>Vergelijking met baseline</p> <p>Patiënten mochten geen PT ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.</p>	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA voorvalvrije status - aantal patiënten dat hematologische normalisatie bereikten (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie)* <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA intervention rate - vermindering van TMA - kwaliteit van leven - nierfunctie - hemoglobine niveau - LDH respons - complete TMA respons* - veiligheid 	hoog
C10-004	Prospectief, open label single arm, multicenter	41	Volwassen patiënten, bloedplaatjes < ondergrens van normaal, bewijs van hemolyse (zoals een stijging van LDH in serum, een serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse).	Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4) gevolgd door 1200 mg IV eens per 2 weken.	<ul style="list-style-type: none"> - bloedplaatjes - hematologische normalisatie - complete TMA respons - TMA voorvalvrije status - aantal TMA interventies - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m² 	Hoog
C10-003	Prospectief, open label single arm, multicenter	22	Pediatrische en adolescente patiënten	Afhankelijk van het gewicht	<ul style="list-style-type: none"> - toename aantal bloedplaatjes - bloedplaatjes normalisatie - hematologische normalisatie - complete TMA respons - verbetering nierfunctie >15 ml/min/1,73 m² 	Hoog

vertoonden een afname in het aantal bloedplaatjes ondanks ten minste 4 PT's in één week voor screening. Op moment van screening was het aantal bloedplaatjes <150 x 10⁹/L en ten minste 25% lager dan het gemiddelde van drie bloedplaatjes tellingen verkregen tijdens de meest recente TMA remissie en ten minste 1 maand minstens een maand uit elkaar tijdens die remissie voorafgaand aan screening. Als historische tellingen niet beschikbaar waren, diende het aantal bloedplaatjes aan het begin van de huidige aHUS exacerbatie $\leq 75 \times 10^9/l$ en de bloedplaatjes telling op moment van screening $\leq 100 \times 10^9/l$ ondanks PT behandeling van ten minste 4PT's in de week voor de screening.

* deze uitkomstmaat is opgelegd door de EMA. Op het moment dat de primaire uitkomstmaat TMA voorvalvrije fase statistisch significant was in vergelijking met baseline, werd een aanvullende primaire uitkomstmaat geëvalueerd, namelijk hematologische normalisatie.

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

In de farmaco-economische analyse bestaat standaardbehandeling uit plasmatherapie. Dialyse en transplantatie zijn ook deel van het model, namelijk als zorg in geval van bepaalde complicaties.

Conclusie

Het Zorginstituut kan zich in de keuze van vergelijkende behandeling vinden.

2.3 Analyse techniek

2.3.1 Soort analyse

De economische evaluatie betreft een kostenutiliteitsanalyse (KUA). Dit type analyse heeft de voorkeur van het Zorginstituut in het geval van onderzoek naar kosteneffectiviteit.

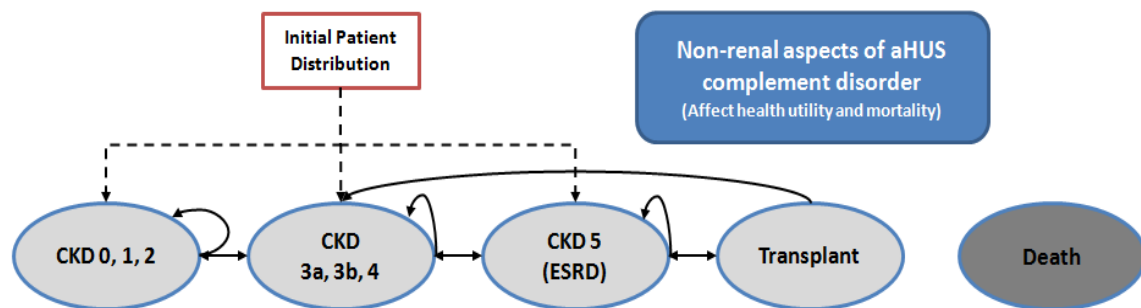
Conclusie soort analyse

Het Zorginstituut kan zich vinden in het gebruik van een kostenutiliteitsanalyse (KUA).

2.3.2 Economisch model

Er is voor de schatting van de kosteneffectiviteit door de aanvrager gebruik gemaakt van een Markov model. Het model is gebouwd in Microsoft Excel en heeft een cycluslengte van zes maanden en een tijdshorizon van levenslang.

Figuur 1. Modelstructuur van het Markov model voor eculizumab bij aHUS.



Figuur 1 geeft een schematische weergave van de modelstructuur. De modelstructuur brengt het ziekteverloop van aHUS terug tot het hebben van chronisch nierfalen (chronic kidney disease, CKD) in een bepaalde stadium (0 tot en met 5). Complicaties anders dan nierziekte zijn niet expliciet gemodelleerd in gezondheidstoestanden, maar komen terug als een vast halfjaarlijks aanvullend sterftepercentage (excess mortaliteit) in het model. Het model kent de volgende vijf gezondheidstoestanden:

1. CKD-stadium 0,1 of 2 (geen tot beperkt functieverlies);
2. CKD-stadium 3a, 3b of 4 (middel tot zwaar functieverlies);
3. CKD-stadium 5 (eindstadium nierfalen, ESRF);
4. Niertransplantatie;
5. Overlijden.

Figuur 1 geeft niet alle mogelijke overgangen binnen het model weer. De overgang van elke gezondheidstoestand naar gezondheidstoestand "5. Overlijden" is voor de overzichtelijkheid in het figuur weggelaten.

De patiënten starten in het model verdeeld over de eerste vier gezondheidstoestanden, allen met dezelfde leeftijd. Het model maakt geen onderscheid tussen patiënten die wel of niet sensitief zijn voor plasmatherapie, ook maakt het geen onderscheid tussen patiënten met verschillende genetische mutaties.

Discussie model

- Door TMA lopen patiënten continue risico op orgaanschade, aan hun nieren, maar ook aan hun hersenen, hart, longen, maag en darmen. Deze complicaties, zoals bijvoorbeeld CVA's, leiden tot ziekte en voortijdige sterfte. De aanvrager geeft aan door gebrek aan data complicaties anders dan nierziekte niet expliciet gemodelleerd te hebben. Deze mogelijke complicaties zijn impliciet verwerkt in de utiliteiten bij standaardbehandeling en in excess mortaliteit bij standaardbehandeling. Die excess mortaliteit bij standaardbehandeling is 1,2% per half jaar in het Excel model, voor eculizumab gebruik is er geen excess mortaliteit gerekend in het model. De complicaties zijn zeer bepalend voor de resultaten, maar zijn niet expliciet in de modelstructuur verwerkt.
- Het is aannemelijk dat door de clustering van CKD-stadia het model minder nauwkeurig is. Door deze clustering kent het model aan iemand zonder nierziekte dezelfde utiliteit en kosten toe, als aan iemand met beperkt verlies van nierfunctie.

Conclusie model

Zorginstituut Nederland kan zich niet vinden in het gebruikte model omdat niet alle ernstige complicaties expliciet in het model verwerkt zijn. Daardoor geeft het model mogelijk geen goed beeld van de kosteneffectiviteit van de behandeling van aHUS met eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling.

2.3.3

Modelaannames

Het model gaat uit van de volgende aannames (tabel 2):

Tabel 2. Overzicht modelaannames

	<i>Aanname</i>	<i>Bron</i>
1	Patiënten karakteristieken in de trials komen overeen met de daadwerkelijke patiëntenpopulatie in Nederland.	Aanname
2	Eculizumab blijft effectief zolang de behandeling wordt voortgezet; patiënten krijgen levenslang behandeling.	Klinische trials en SMPc label.
3	Gedurende de gemiddelde periode komt er geen biosimilar beschikbaar die eculizumab kan vervangen.	Aanname
4	De gemiddelde mortaliteit van alle patiënten met eindstadium nierfalen in de registratie Nierfunctievervanging Nederland is van toepassing op patiënten met eindstadium nierfalen door aHUS.	Aanname
5	Patiënten die standaardbehandeling ontvangen hebben wel kans om te overlijden aan complicaties anders dan eindstadium nierfalen, patiënten die eculizumab gebruiken hebben die kans niet.	Aanname
6	Er bestaan geen relevante subgroepen van aHUS patiënten waartussen het natuurlijk verloop van aHUS afwijkt: de populatie met aHUS patiënten is homogeen.	Aanname
7	Het absolute verschil in kwaliteit van leven tussen patiënten met en zonder eculizumab, is binnen elke gezondheidstoestand gelijk.	Aanname
9	Patiënten die standaardbehandeling krijgen kunnen geen verbetering van hun nierfunctie krijgen (lager CKD-stadium), patiënten die eculizumab gebruiken kunnen dat wel.	Klinische trials
10	De utiliteiten en kosten tussen CKD-stadia 0 t/m 2 zijn onderling vergelijkbaar. Evenals de utiliteiten en kosten tussen CKD-stadia 3a t/m 4.	Aanname
11	Er is geen sprake van (spontane) genezing (remissie) van aHUS.	Aanname
12	Alleen niergerelateerde complicaties zijn relevant bij het goed modelleren van de ziekte aHUS.	Aanname
13	De overgangskansen (leeftijdsafhankelijke achtergrondsterfte uitgezonderd) tussen gezondheidstoestanden zijn stabiel door de tijd.	Aanname
14	Eculizumab gebruikers ondergaan geen niertransplantaties.	Klinische trials

Deze aannames komen deels verderop ter sprake.

Discussie modelaannames

- Naar aanleiding van aanname 2. In de richtlijn van werkgroep aHUS komt de werkgroep tot de conclusie dat er geen bewijs is voor de noodzaak van levenslange behandeling. Indien er na drie maanden sprake is van normalisatie van TMA kan er in overleg met de werkgroep aHUS gestopt worden met de behandeling met eculizumab. Zorgvuldig monitoren van deze patiënten is dan wel aangewezen. Dit wijkt af van de levenslange behandeling met eculizumab in het model van de aanvrager.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd met de beroepsgroep een scenario te ontwikkelen waarbinnen eculizumab niet levenslang gebruikt wordt, maar waarbinnen het merendeel van de patiënten na drie maanden gebruik stopt, gevolgd wordt en voor een beperkt deel weer start met eculizumab. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

- Naar aanleiding van aanname 5. Het lijkt niet direct aannemelijk dat eculizumab gebruikers geen kans op complicaties hebben.
- Naar aanleiding van aanname 6. Uit de studies (C08-002A/B en C08-003A/B) komt naar voren dat de effectiviteit van eculizumab mogelijk verschilt tussen de patiëntengroep die wel sensitief is voor plasmatherapie en de patiëntengroep die dat niet is. Het lijkt voor de farmaco-economische analyse zinnig wel subgroepen te onderscheiden. Mogelijk is ook onderscheid in subgroepen per genetische mutaties zinvol.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd onderscheid te maken tussen enerzijds patiënten die sensitief zijn voor plasmatherapie en anderzijds patiënten die dat niet zijn, en voor beide groepen de resultaten van de economische evaluatie beschikbaar te stellen. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

- Naar aanleiding van aanname 9. Het lijkt niet direct aannemelijk dat er geen patiënten zijn met standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) die een verbetering van nierfunctie krijgen.
- Naar aanleiding van aanname 11. Binnen een deel van de aHUS-patiënten treedt remissie op, ook bij standaardbehandeling, deze remissies zijn niet verwerkt in het model. Het is aannemelijk dat deze invloed hebben op de resultaten.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd in het model te verwerken dat bij een deel van de patiënten bij standaardbehandeling remissie optreedt. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie modelaannames

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de modelaannames zoals het niet onderscheiden van subgroepen en het niet modelleren van remissie bij standaardbehandeling. De aanname van de noodzaak van levenslange behandeling sluit niet aan bij de Nederlandse richtlijn.

2.3.4 *Cyclusduur*

De aanvrager heeft een cyclusduur van half jaar gebruikt.

2.3.5 *Tijdshorizon*

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluit de levenslange tijdshorizon goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

2.3.6 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager heeft de evaluatie vanuit perspectief van het Nederlands zorgstelsel uitgevoerd. De directe niet-medische kosten (mantelzorg, reiskosten) en de indirecte niet-medische kosten (productiviteitsverliezen) vormen geen onderdeel van het model.

Discussie

Door het beperkte perspectief zijn niet alle relevante kosten zichtbaar, zoals de

kosten van mantelzorg en de reiskosten van de patiënten die regelmatig naar het ziekenhuis moeten voor plasmatherapie en dialyse, en productiviteitsverliezen. Door het ontbreken van productiviteitsverliezen wordt niet gekwantificeerd wat eculizumab mogelijk opbrengt door hogere arbeidsparticipatie. Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd productiviteitsverliezen op te nemen in het model, zodat de eventuele economische effecten door meer of minder deelname aan het arbeidsproces gekwantificeerd worden. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie perspectief

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in het gebruikte perspectief, omdat er geen maatschappelijk perspectief is gehandhaafd.

2.3.7 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

2.4 **Inputgegevens**

2.4.1 *Studiepopulatie*

De patiënten starten in het model van de aanvrager met een leeftijd van 28 jaar (deze leeftijd bepaalt ondermeer de achtergrondsterfte), dit is de mediane leeftijd zowel in studie C08-002A/B als in studie C08-003A/B (zie bijlage). C08-002A/B betreft een populatie aHUS-patiënten waarbij TMA ondanks behandeling met plasmatherapie progressief is (plasmatherapie-resistent) en C08-003A/B betreft aHUS-patiënten die geen TMA progressie vertonen bij behandeling met plasmatherapie (plasmatherapie sensitief).

De verdeling over de gezondheidstoestanden in het model zijn gebaseerd op de baseline van diezelfde studies (de Estimated GFR bepaalt het CKD-stadium): een klein deel van hen (6%) start in gezondheidstoestand 1, 46% in gezondheidstoestand 2 en de overige 48% in gezondheidstoestand 3.

In het model wordt uitgegaan dat 60% van de patiënten op baseline, dus bij een leeftijd van 28 jaar, meer dan 40 kilo weegt, 10% tussen de 5 en 10 kilo, 10% tussen 10 en 20 kilo, 10% tussen 20 en 30 kilo en 10% tussen 30 en 40 kilo. Deze gewichtsverdeling is gebaseerd op de gebruikscijfers van eculizumab binnen patiënten met aHUS in Europa.

Het model van de aanvrager baseert de effectiviteit van eculizumab op de transitie op patiëntniveau zoals waargenomen binnen vier eenarmige trials C08-002A/B, C08-003A/B, C10-003 en C10-004 (voor baselines zie bijlage). De aanvrager geeft aan dat het bij de laatste twee trials interim data uit lopende prospectieve studies betreft. Studie C10-003 includeerde kinderen (n=22) met aHUS en verschijnselen van TMA. Studie C10/004 includeerde volwassen patiënten (n=41) met verschijnselen van TMA, zonder de noodzaak van chronische dialyse.

Het ziekteverloop bij standaardbehandeling is gebaseerd op de studies C08-002A/B en C08-003A/B, namelijk door te kijken naar de periode voor start met eculizumab..

Discussie

- Naar aanleiding van de farmaco-therapeutische beoordeling van het Zorginstituut wordt het expertisecentrum gevraagd of de baselinekarakteristieken overeen komen met de aHUS-patiëntenpopulatie in Nederland om te kunnen oordelen of

de resultaten van de onderzoeken te generaliseren zijn naar de Nederlandse populatie.

Het aHUS expertise centrum heeft aangegeven dat de baseline karakteristieken gebruikt in de gerapporteerde studies van Licht et al en Rathbone et al grotendeels overeenkomen met de kenmerken van de Nederlandse aHUS populatie.

- Het lijkt niet aannemelijk dat 40% van een groep van patiënten met een leeftijd van 28 minder weegt dan 40 kilo. De gebruikte gewichtsverdeling lijkt die van een populatie van alle leeftijden, waarvan 28 jaar mogelijk de mediaan is. Een dergelijke benadering levert foutieve resultaten, bijvoorbeeld doordat de toegepaste achtergrondsterfte geen rekening houdt met een dergelijke impliciete leeftijdsverdeling. De gewichtsverdeling leidt tot een onderschatting van de geneesmiddelenkosten.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een gewichtsverdeling toe te passen die onderbouwd is voor een Nederlandse populatie van 28-jarigen met aHUS. Dit heeft de aanvrager niet gedaan, wel leverden ze een gevoeligheidsanalyse waaruit blijkt dat de ICER met ruim €20.000 per QALY stijgt wanneer in het model de patiënten allen een volwassen gewicht hebben.

- Gezien dat de relatieve effectiviteit van eculizumab gunstiger lijkt bij patiënten die niet plasmasensitief zijn, dan bij patiënten die dat wel zijn, en verschil in zorgverlening in geval van standaardbehandeling, lijkt het onwenselijk om de studiepopulaties van patiënten die sensitief zijn voor plasmatherapie samen te voegen met de studiepopulatie van patiënten die dat niet zijn.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd het ziekteverloop bij standaardbehandeling apart te bepalen voor patiënten die sensitief zijn voor plasmatherapie enerzijds en voor patiënten die niet sensitief zijn voor plasmatherapie anderzijds en daarmee aparte analyses uitvoeren voor elk van deze twee subgroepen. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

- Het ziekteverloop bij standaardbehandeling is alleen gebaseerd op volwassenen (C08-002A/B en C08-003A/B), mogelijk is het model hierdoor niet bruikbaar voor kinderen.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager de effectiviteit van de standaardbehandeling (wat neerkomt op het ziekteverloop zonder eculizumab behandeling) bij kinderen te onderbouwen. De aanvrager reageerde hierop met een onderbouwing dat kinderen met aHUS met eculizumab behandeld dienen te worden, maar gaf geen informatie over het ziekteverloop bij kinderen.

2.4.2 Effectiviteit

2.4.2.1 Klinische effecten

Tabel 3 geeft een samenvatting van de gunstige effecten van eculizumab bij aHUS. In het model zijn studiegegevens op patiëntniveau verwerkt om het verloop bij gebruik van eculizumab te modelleren vanuit de waargenomen transitie tussen gezondheidstoestanden bij de patiënten. Daarbij zijn waarnemingen over een periode van 6 tot 42 maanden (per patiënt verschillend) geëxtrapoleerd naar de volledige levensduur van de gemodelleerde patiënten.

Discussie

- Uit de farmaco-therapeutische beoordeling van het Zorginstituut blijkt dat er zeer weinig vertrouwen bestaat in de schatting van de effectgrootte van de uitkomstmaten (mortaliteit, TMA interventies per dag, nierfunctie, kwaliteit van leven).

Conclusie

Uit de onzekerheid over de effectgrootte volgt logischerwijs dezelfde onzekerheid

over de kosteneffectiviteit.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager, vanwege het weinige vertrouwen in de schattingen van de effectgrootte, de gevoeligheidsanalyses met bovengemiddeld ruime bandbreedtes uit te voeren. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Tabel 3. Gunstige effecten van eculizumab vergeleken met baseline bij patiënten met aHUS (overgenomen uit Farmacotherapeutisch rapport)

	<i>eculizumab voormeting (n =)</i>		<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>	<i>p</i>
<i>primaire eindpunt</i>				<p>Trial 1: 13 patiënten bleven eculizumab ontvangen tijdens extensie (76%). Op moment van data cut off (64 weken) was de behandelduur tussen de 2-90 weken.</p> <p>Trial 2: 19 patiënten bleven eculizumab gebruiken tijdens extensie (95%). Op het moment van data cut off (62 weken) was de behandelduur tussen de 26-74 weken.</p>	<p>Trial 1: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 11 patiënten eculizumab (5 studiegeneesmiddel, 6 overgestapt naar commercieel, 2 teruggetrokken vanwege verslechtering nierfunctie). De mediane behandelduur was 100 weken (spreiding 2-145).</p> <p>Trial 2: Op het moment van 2-jaar data cut off gebruikten nog 18 patiënten eculizumab (16 studiegeneesmiddel, 2 overgestapt naar commercieel). De mediane behandelduur was 114 weken (spreiding 26-129).</p>	
Mortaliteit	trial 1: C08-002A/B	N=17	0/17 (0%)	0/13 en 4 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek	0/11 (0%) en 6 patiënten maken geen deel meer uit van het onderzoek	
	trial 1: C08-003A/B	N=20	0/20 (0%)	0/20 (0%) of 0/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek	1/19 en 1 patiënt maakt geen deel meer uit van het onderzoek	
	C10-004 ⁱ	N=41	0/41 (0%)			
	C10-003 ⁱ	N=22	0/22 (0%)			

	<i>eculizumab voormeting</i> (n =)		<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>	<i>p</i>
Geschatte gemiddelde GFR (ml/min/1.73m ²) ^{xxii}	trial 1: C08-002A/B	19 ml/min/1.73 m ² (spreiding 5-59)	33 ml/min/1.73 m ² (sd; 33) (n=15)	25 ml/min/1.73 m ² (sd 30) (n=12)	37 ml/min/1.73 m ² (SD: 30) (n=9)	Alle meetpunten P<0.0164
	trial 2: C08-003A/B	28 ml/min/1.73 m ² (spreiding 6-72)	6 ml/min/1.73 m ² (95% CI: 3-9), mean 6 (sd 6)(n=20)	7 ml/min/1.73 m ² (sd 10) (n=17)	Median 11 ml/min/1.73 m ² (spreiding -42 ;30) ⁱ Mean 2 jaar: 8 ml/min/1.73 m ² (sd 17) (n=15)	P<0.01 (26 wk en 1 jaar) p=0.0959
	C10-004		Mean: 26.1 ml/min/1.73 m ² (95% CI 19.8; 32.4)			P<0.0001
	C10-003		Mediaan : 58 (spreiding 0-146)			
Verbetering in CKD van ten minste 1 stadium ^{xxii i}	trial 1: C08-002A/B		10/17 (59%) (95% CI; 33-82)	11/17 (65%)	12/17 (71%) (95% CI; 44-90)	
	trial 2: C08-003A/B		7/20 (35%) (95% CI; 15-59)	9/20 (45%)	12/20 (60%) (95% CI; 36-81)	
	C10-004		26 (63%)			
	C10-003		17/22 (77%)			
Aantal interventies (PE/PI en/of	trial 1: C08-002A/B	0.88 (0.04;1.59)	0 (0;0.31)	0 (0;0.31)	0 (0;0.31)	<0.0001

<i>dialyse)mediaan, (min;max)</i>	trial 2: C08-003A/B	0.23 (0.05;1.09)	0	0	0	<0.0001
	C10-004	24 afhankelijk van dialyse	20/24 gestopt met dialyse (83%) 2 gestart tijdens eerste 26 weken			
	C10-003	0.4 (0;1.7)	0 (0; 1.01)			
	<i>eculizumab voormeting (n =)</i>		<i>Verandering na 26 weken tov baseline</i>	<i>Mediane follow up ten opzichte van baseline ongeveer 60-65 weken (legendre et al., 2013)</i>	<i>Follow up 2 jaar</i>	<i>p</i>
<i>Gemiddelde verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D)* xxiii</i>	trial 1: C08-002A/B	Niet gerapporteerd	0.32 (95% CI 0.24-0.39)	0.30 (95% CI 0.25-0.35) (64 weken)	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	trial 2: C08-003A/B	Niet gerapporteerd	0.10 (95% CI 0.05-0.15)	0.13 (95% CI 0.08-0.18) (62 weken)#	Effect behouden (p<0.05)	<0.001
	C10-004	Niet gerapporteerd	QoL significantly improved			
<i>Aantal patiënten met verbetering in KvL >0.06^{xxii}</i>	trial 1: C08-002A/B		12/15 (80%) 2 onbekend	13/15 (87%) 2 onbekend	Niet beschikbaar	
	trial 2: C08-003A/B		8/11 (73%) 9 onbekend	8/11 (73%) 9 onbekend		

* Er is sprake van een klinisch relevant verschil bij een verandering van 0.06

Data were calculated with the use of an index scored according to the tim-tradeoff value set for the United States.

& Data van 11 personen kon worden geanalyseerd.

2.4.2.2

Transitiekansen

In tabel 4 staan de transitiekansen, zoals gebruikt in het model. Deze zijn gebaseerd op gegevens uit verschillende studies en aannames, zoals genoemd in de laatste kolom van de tabel.

Tabel 4. Transitiekansen binnen het model van de aanvrager

<i>Transitiekans</i>	<i>Waarde</i>	<i>Onderbouwing</i>
Eculizumab CKD transitions	Zie tabel 5	Zie de toelichting na deze tabel.
Eculizumab transition from ESRF to kidney transplant	0%	No patient had a transplant that was not already scheduled in the clinical trials.
Eculizumab transition from CKD 5/ESRF to Death for eculizumab	8.0%	Age-adjusted mortality rate based on Dutch End-Stage Renal Disease Registry (Registratie Nierfunctieervanging Nederland) 2011. Available: https://www.renine.nl/page?id=home&lang=en .
Eculizumab excess death	0%	Zero deaths out of 37 patients was observed in the first year of the eculizumab trials (Legendre et al.); model predicts 4% of ecu treated patients will have died at the end of one year from ESRD in the absence of an excess death rate.
BSC excess death (except from transplant/ESRF), 6-month period	1.2%	Coppo et al., 2010, all patients
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month period	36.7%	Data analysis C08-002 and 003 of pre-treatment period
BSC likelihood of a 30 point EGFR drop, 6-month tp	0.0%	Data analysis C08-002 and 003 of pre-treatment period
BSC likelihood of a kidney transplant conditional in being in ESRF	34.9%	Pre-treatment period, C08-002 and C08-003.
BSC transplant success rate	25.0%	Legendre et al NEJM 2013; Zuber, Nat Rev Nephrol 2011; Le Quintrec M, J Transplant 2013; Noris et al 2010
BSC transplant excess mortality rate	5.0%	Expert opinion in personal communication on September 29: "Prof. Wetzels noted separately that patients on dialysis (non-transplant) have a 10% mortality rate vs transplant patients after 1 year who have a 5% mortality rate"
BSC ESRD excess mortality rate	8.0%	Age-adjusted mortality rate based on Dutch End-Stage Renal Disease Registry (Registratie Nierfunctieervanging Nederland) 2011. Available: https://www.renine.nl/page?id=home&lang=en . Per personal communication on September 29: "Using this source is conservative", according to Prof. Wetzels, who stated that "it would be a little bit higher for aHUS", but he could not quantify.

Background mortality for BSC and eculizumab patients Variable Age adjusted and based on Netherlands life tables

Toelichting "Eculizumab CKD transitions" (Ziekteverloop bij eculizumab behandeling)

De "Eculizumab CKD transitions" gebruikt in het model zijn gebaseerd op de transities tussen CKD stadia die patiënten doormaakten tijdens de studies. Vanuit de studies werd één Markov matrix voor eculizumab opgesteld door het gewogen gemiddelde te nemen van zeven Markov matrixen, die elk een bepaalde tijdsperiode in de studies betroffen (baseline tot week 26, week 26 tot 42, week 52 tot 78, week 78 tot 104, week 104 tot 130, week 130 tot 156, week 156 tot 182). Het resultaat staat in tabel 5, waarin patiënten in de donkere cellen zijn verslechterd, patiënten in de lichtere cellen zijn verbeterd.

Tabel 5. Transitiekansen bij gebruik eculizumab binnen model van de aanvrager

		To:						
		CKD 0	CKD 1	CKD 2	CKD 3a	CKD 3b	CKD 4	CKD 5
From	CKD 0	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	CKD 1	2.4%	42.9%	9.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	CKD 2	3.2%	11.3%	40.3%	9.7%	3.2%	0.0%	1.6%
	CKD 3a	0.0%	6.0%	22.0%	38.0%	6.0%	0.0%	0.0%
	CKD 3b	1.3%	3.9%	3.9%	13.2%	50.0%	6.6%	0.0%
	CKD 4	0.0%	3.1%	6.2%	1.5%	16.9%	47.7%	7.7%
	CKD 5	0.0%	8.1%	11.6%	8.1%	5.8%	10.5%	38.4%

Discussie ziekteverloop bij eculizumab behandeling

- Op basis van enkele jaren behandeling met een beperkt aantal patiënten voor de laatste datapunten is het effect van eculizumab geëxtrapoleerd naar levenslang. Dit geeft een overschatting van de effecten, in het geval dat de positieve effecten in de beginperiode relatief groot zijn.
- Deze aanpak heeft de achterliggende aanname dat de transitiekansen stabiel zijn door de tijd, dat wil zeggen dat de kans op verbetering niet verandert wanneer iemand ouder wordt.

Toelichting "BSC excess death"

Per jaar wordt 2,4% (2 x 1,2%) sterfte toegevoegd (bovenop sterfte aan nierziekte en transplantatie) bij standaardbehandeling. Dit is gedaan door toe te rekenen naar de 13% sterfte (7 van de 54 patiënten) bij 18 maanden follow-up in de Coppo (2010) studie. Het toegepaste sterftepercentage voor complicaties is binnen elke gezondheidstoestanden hetzelfde.

Discussie

- Omdat het ziekteverloop bij standaardbehandeling op een beperkt aantal patiënten is gebaseerd, is het extra wenselijk om deze transities op externe data te valideren, bijvoorbeeld uit registraties om een beeld te krijgen van de betrouwbaarheid van deze aantallen voor de andere populaties.

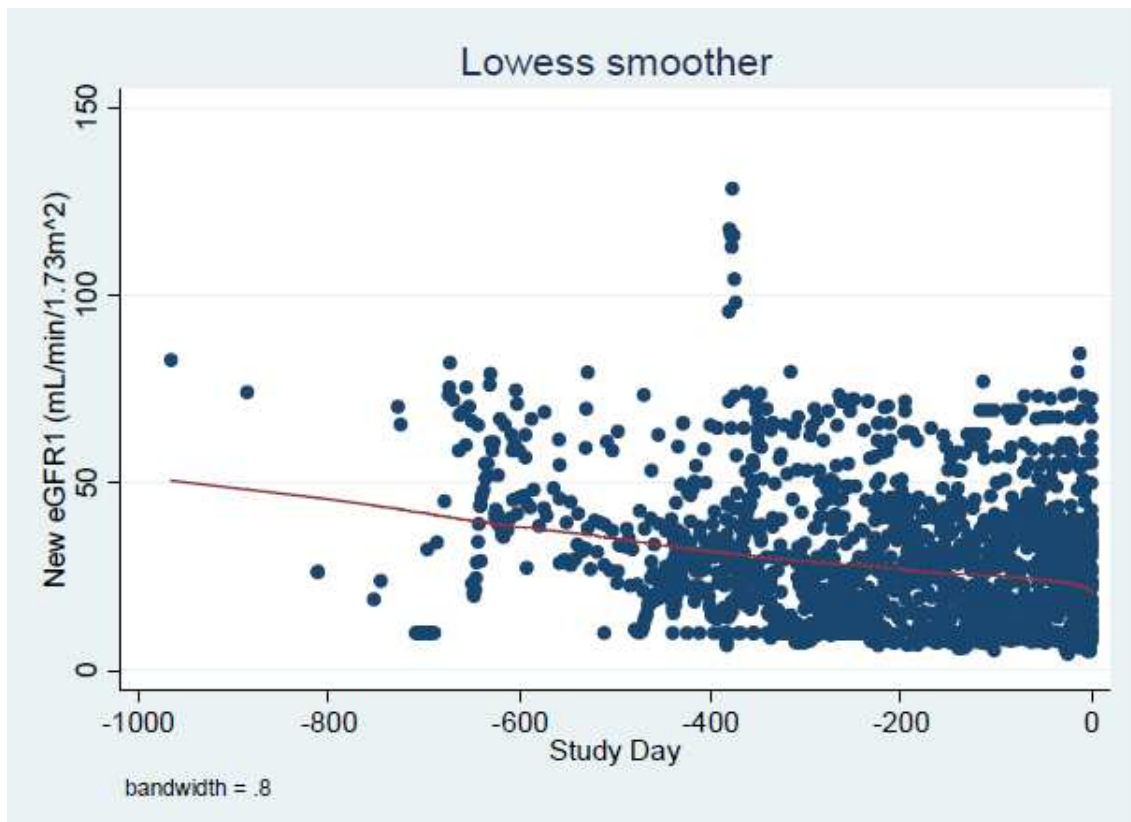
Toelichting "BSC likelihood of a 15 point EGFR drop " (Ziekteverloop bij standaardbehandeling)
 Het ziekteverloop bij standaardbehandeling werd vastgesteld door te kijken naar de eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) afname bij chronische aHUS patiënten in de periode van diagnose tot start van behandeling met eculizumab. (Legerde 2013 studies C08-002A/B en C08-003A/B, zie tabel 1). Het GFR niveau is bepalend voor in welk van de vijf verschillende CKD-stadia de patiënt zich bevindt. Via een (regressie)analyse van de relatie tussen eGFR en "tijd sinds diagnose" vond men een 36,7% kans op afname van 1 CKD stadium per half jaar, uitgaande van "fixed-effect" regressie. De resultaten van de regressieanalyse staan in tabel 6.

Tabel 6. Resultaten regressieanalyse eGFR waarde en tijd

Model & Specification	Coefficient on days	Standard Error	p value	Constant
OLS regression				
(1)	-0.024	0.002	0.000	22.505
Random-effects GLS regression				
(2)	-0.031	0.006	0.000	24.302
(3)	-0.031	0.006	0.000	28.095
Fixed-effects regression				
(4)	-0.030	0.003	0.000	20.884

Figuur 2 geeft een beeld van de waarnemingen waarop de coëfficiënt bepaald is.

Figuur 2. LOWESS smoothing regression effects on eGFR and days in the pre-treatment period.



Discussie ziekteverloop bij standaardbehandeling

- Het ziekteverloop is bepaald door de plasmatherapie sensitieve en de niet plasmatherapie sensitieve aHUS patiënten te combineren en te komen tot één parameter voor de kans op achteruitgang van CKD/stadium. Hierdoor is het niet mogelijk voor beide groepen een aparte analyse uit te voeren. Dit punt, en de behoefte aan aparte ziekteverloop parameters en aparte analyses per groep, is eerder in dit document benoemd.
- Het is de vraag of de beperkte periode tussen diagnose en start behandeling met eculizumab representatief is voor de rest van het leven van de aHUS patiënt.

- Door deze wijze van modelleren kan het niet voorkomen dat een patiënt met standaardbehandeling een verbetering heeft van diens CKD-stadium. Het is de vraag of dat plausibel is.
- Alle meetpunten van alle patiënten zijn samengenomen in de analyse. In figuur 2 zien we dat van dit geheel de trend neerwaarts is. Maar dat het gemiddelde daalt, wil niet zeggen dat elke patiënt daalt. De heterogeniteit (zoals patiënten met remissie) valt hierdoor weg.
- Het is de vraag of de afname van eGFR door de tijd lineair verloopt. Mogelijk verloopt de afname via een curve.
- Indien gekozen wordt voor het samennemen van de twee studies in één regressie analyse, zou een random-effects regressie passender zijn dan een fixed-effect regressie. Een random-effects regressie geeft een grotere standaard fout, en is daarmee conservatiever, doordat het aanneemt dat beide studies niet exact hetzelfde meten. Dat lijkt, gezien de afwijkende studie populaties, een geldige aanname.

Conclusie ziekteverloop bij standaardbehandeling

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de wijze waarop het ziekteverloop bij standaardbehandeling is gemodelleerd omdat de benadering geen recht doet aan de heterogeniteit.

Toelichting Background mortality for BSC and eculizumab patients (achtergrond sterfte)

In het model zijn leeftijdsspecieke gegevens van de WHO over mortaliteit in Nederland gebruikt om achtergrondsterfte mee te modelleren.

Discussie achtergrondsterfte

In het Excel model zijn voor achtergrondsterfte per half jaar, de sterftes binnen een geheel jaar gebruikt, waardoor deze sterfte in het model een factor 2 te hoog.

Conclusie achtergrondsterfte

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de wijze waarop achtergrondsterfte in het Excel model is verwerkt.

2.4.2.3

Kwaliteit van leven (Utiliteiten)

Het effect van de behandeling met eculizumab, ten opzichte van standaardbehandeling, op de kwaliteit van leven van de patiënten is gebaseerd op Legerde (2013). In dat artikel staan de veranderingen in EQ-5D scores voor twee (niet Nederlandse) trials na een mediane behandelduur van 64 (trial 1) dan wel 62 (trial 2) weken. Voor het model is een gewogen gemiddelde bepaald waarmee gerekend wordt, zie tabel 7. Aangenomen wordt dat dit verschil in kwaliteit van leven levenslang blijft, aanvullend is op verbeteringen door overgang naar een gunstiger gezondheidstoestand, en dat dit verschil binnen elke gezondheidstoestand gelijk is.

Tabel 7.

	Delta EQ-5D baseline to week 64 (a) [mean (SD)]	Sample Size (b)	(a*b)
Trial 1 (C08-002)	0.30 (0.05)*	17*	0.138
Trial 2 (C08-003)	0.13 (0.025)*	20*	0,070
		37	$\Sigma(a*b)$
Increment for eculizumab in all states			0.208

* = Gerapporteerd in Legendre et al. 2013, tabel 2.

Discussie

- Binnen de studie van Legendre staat niet beschreven dat personen die een verbeterde nierfunctie hebben, uitgesloten zijn bij het bepalen van het verschil in kwaliteit van leven. Het is daarmee aannemelijk dat het berekende verschil in kwaliteit van leven (0,208) deels voortkomt uit verbetering van de nierfunctie (en de mogelijke overgang naar een ander CKD stadium). Het model gaat er echter vanuit dat het verschil (de decrement van 0,208) geen verbetering van de nierfunctie bevat: binnen het model leidt aHUS bij standaardbehandeling tot transitie naar ongunstige gezondheidstoelstanden met lagere utiliteiten én daarnaast wordt per gezondheidstoestand een decrement toegepast (zie tabel

8). Hierdoor is (gedeeltelijke) dubbeltelling van utiliteiten een reëel risico.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd toe te lichten op welke wijze zekerheid gekregen kan worden over het al dan niet dubbeltellen van het effect op utiliteit van eculizumab. En dus het gebruik van disutiliteiten beter te motiveren. De aanvrager heeft geen toelichting gegeven gericht op het wegnemen van het vermoeden van dubbeltelling.

Wel gaven ze aan dat bij het alleen werken met gezondheidswinst door verbetering van CKD-stadium een aantal belangrijke andere aspecten zou negeren.

- aHUS patiënten die plasmasensitief zijn en patiënten die dat niet zijn, hebben als groepen duidelijk afwijkende kwaliteit van leven waardes (zie tabel 7). Het levert verlies van nauwkeurigheid op om deze groepen samen te nemen.
- Wanneer toch gekozen wordt voor combineren van de twee groepen lijkt het logischer om de weging van de twee utiliteiten te doen op basis van de omvang van de twee subgroepen in Nederland in plaats van op basis van de steekproefgrootte per studie.
- De beroepsgroep heeft aangegeven dat de kwaliteit van leven gegevens bepaald zijn bij levenslange behandeling en daarmee niet conform de Nederlandse praktijk (met minder dagopnames door stoppen met eculizumab) zijn.

In het model zijn voor eculizumab utiliteiten (52 weken na baseline) gebruikt vanuit C08-002 en C08-003 trials, aangepast met behulp van de Engelse tarieven (UK tariffs). Voor standaardbehandeling zijn de utiliteiten bepaald door de increment van de eculizumab utiliteiten af te trekken (zie tabel 8).

Tabel 8. In model gebruikte utiliteiten

<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>Utiliteit eculizumab</i>	<i>decrement</i>	<i>Utiliteit standaardbehandeling</i>
CKD 0, 1, 2	1.000	-0,208	0.792
CKD 3a, 3b, 4	0.870	-0,208	0.662
Eindstadium nierfalen	0.867	-0,208	0.659

De kwaliteit van leven na een transplantatie cyclus is gelijk gesteld aan die van CKD 3a, en daarmee aan gezondheidstoestand CKD 3-4.

Discussie

- Het lijkt niet plausibel dat mensen met CKD-1 en CKD-2 een utiliteit van 1 ("perfecte gezondheid") hebben, dit is hoger dan binnen de normale Nederlandse populatie. Ook de eculizumab utiliteiten bij de andere gezondheidstoestanden zijn erg hoog, zoals 0,867 bij eindstadium nierfalen, vergelijkbaar met de gemiddelde Nederlander zonder aHUS. Dit betreft namelijk mensen die praktisch allemaal bijwerkingen rapporteren en die regelmatig een behandeling moeten ondergaan waarbij ze een infuus te krijgen, wat ook met substantieel disutiliteiten gepaard gaat. Ook het minimale verschil in utiliteit tussen "CKD 3a, 3b 4" (0,87) en "Eindstadium nierfalen" (0,867) is niet plausibel. Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd om meer plausible utiliteiten te gebruiken. De aanvrager heeft geen aanpassingen gedaan.
- De absolute eculizumab utiliteiten zijn niet terug te vinden in het artikel van Legendre, noch in de bijlage van dat artikel. Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een gepubliceerde bron te verschaffen waarin de gebruikte eculizumab utiliteiten expliciet vermeld staan. De aanvrager heeft deze gegevens beschikbaar gesteld.
- In het model zijn utiliteiten berekend op basis van EQ-5D waarnemingen aangepast met Engelse tarieven (standaardbehandeling) en Amerikaanse tarieven (eculizumab). Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd utiliteiten te berekenen met Nederlandse tarieven in plaats van met Engelse of Amerikaanse. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie kwaliteit van leven

Er zijn geen Nederlandse utiliteiten voor de patiëntenpopulatie bepaald. De gebruikte eculizumab utiliteiten zijn niet plausibel, en hebben geen bron waarin ze expliciet zijn terug te vinden. Mogelijk is er dubbeltelling doordat zowel een decrement is toegepast als dat daarnaast met overgangen naar gezondheidstoestanden wordt gewerkt. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteiten.

2.4.3

Kosten

De kosten zijn uitgedrukt in euro's, komen uit bronnen (voor een groot deel persoonlijke communicatie) van gevarieerd jaartal en zijn niet gecorrigeerd voor inflatie.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

Voor de directe medische kosten zijn in het model voor eculizumab de geneesmiddelenkosten en de overige kosten van behandeling meegenomen. Voor standaardbehandeling zijn de kosten van PLEX therapie (plasmatherapie) meegenomen. Voor beide zijn daarnaast voor de verschillende gezondheidstoestanden in het model jaarbedragen ("health state costs") gebruikt.

Geneesmiddelenkosten eculizumab

Eculizumab kost € 4.600 per tube. Er is verschil in dosering tussen de startfase (maximaal de eerste vier weken van behandeling) en de onderhoudsfase. Daarnaast hangt de dosering af van het gewicht van de patiënt. In tabel 9 staat het aantal benodigde tubes per fase, per lichaamsgewicht berekend per modelcyclus van zes maanden.

Tabel 9. Aantal tubes en kosten per modelcyclus van zes maanden

<i>Lichaamsgewicht</i>	<i>Aantal tubes startfase</i>	<i>Kosten tubes startfase</i>	<i>Aantal tubes onderhoudsfase</i>	<i>Kosten tubes onderhoudsfase</i>
5 - <10kg	10	€ 46.000	8	€ 36.800
10 - <20kg	15	€ 69.000	13	€ 59.800
20 - <30kg	28	€ 128.800	26	€ 119.600
30 - <40kg	40	€ 184.000	39	€ 179.400
≥40 kg	56	€ 257.600	52	€ 239.200

In het model is uitgegaan van de gewichtsverdeling binnen de populatie op basis van eculizumab gebruikers in Europa (zie tabel 10), niet specifiek voor de leeftijd van 28 jaar. Daarbij is aangenomen dat patiënten onder de 18 jaar minder dan 40 kilo wegen, vanuit de gedachte dat kinderen met aHUS waarschijnlijk minder wegen dan gezonde kinderen. Het model houdt rekening met gewichttoename gedurende de tijd.

Tabel 10. Gewichtsverdeling binnen de populatie

<i>Lichaamsgewicht</i>	<i>Verdeling binnen de populatie</i>
Kind, 5 - <10kg	10%
Kind, 10 - <20kg	10%
Kind, 20 - <30kg	10%
Kind, 30 - <40kg	10%
Volwassen gewicht (≥40 kg)	60%

Vanuit die gewichtverdeling volgen het gemiddeld aantal tubes en de gemiddelde geneesmiddelenkosten op baseline in tabel 11.

Tabel 11. Gemiddeld aantal tubes en kosten per eculizumab patiënt, per halfjaar

	<i>Startfase</i>	<i>Onderhoudsfase</i>
Aantal tubes	42.90	39.80
Geneesmiddelenkosten per patiënt	€ 197.340	€ 183.080

Discussie geneesmiddelenkosten eculizumab

- Het lijkt niet logisch in het model, dat uitgaat van de leeftijd van 28 op baseline, de verdeling van het gewicht onder alle leeftijden aHUS patiënten te gebruiken. Dit leidt tot een onderschatting van de kosten: bij 100% patiënten van > 40 kilo stijgt het aantal tubes met 30%. In andere woorden: het is niet aannemelijk dat 40% van een populatie van 28 jaar minder weegt dan 40 kilo. (Dit punt is eerder besproken onder 2.4.1 studiepopulatie).
- De aanvrager is uitgegaan van levenslange behandeling met eculizumab. Levenslang behandelen wijkt af van de Nederlandse richtlijn, waarin staat dat na 3 maanden behandeling wordt beoordeeld of staken van de behandeling mogelijk is en of bij kinderen kan worden overgegaan op verlengde doserings-interval. Aangezien de duur van de behandeling, vanwege de hoge kosten van het geneesmiddel, van grote invloed is op de kosteneffectiviteit van de behandeling, heeft het uitgangspunt van levenslang behandelen een grote invloed op de gerapporteerde resultaten.

Overige kosten van behandeling met eculizumab

Naast de geneesmiddelenkosten zijn er ook overige kosten van behandeling met eculizumab. Op basis van declaraties van ziekenhuiszorg voor patiënten met PNH (een andere aandoening die ook met eculizumab wordt behandeld) is hiervoor €5.018 per jaar gerekend. Daarnaast krijgen eculizumab patiënten een meningitis vaccinatie in het eerste jaar van behandeling, deze kost €80.

Het model berekent geen kosten voor het behandelen van bijwerkingen, omdat deze niet ernstig zouden zijn.

Kosten PLEX therapie bij standaardbehandeling

Aangenomen is dat bij standaardbehandeling 32,5 PLEX therapieën per half jaar ondergaan worden in CKD-stadia 0-4. In de gezondheidstoestand eindstadium nierfalen betreft dit 4,5 PLEX therapieën per half jaar. Dit is gebaseerd op expert opinie.

Discussie Kosten PLEX therapie bij standaardbehandeling

- In de studies verschilde het aantal PLEX therapieën aanzienlijk tussen patiënten die wel danwel niet sensitief zijn voor plasmatherapie (zie bijlage). In het model wordt dit onderscheid niet gemaakt.

Een eenheid plasma kost € 181 en per sessie worden ongeveer 10 eenheden gebruikt. Hieruit volgt € 1810 per PLEX therapie. Uitgegaan wordt van gelijke kosten voor kinderen en volwassenen, hoewel de PLEX kosten in het Verenigd Koninkrijk bij kinderen 1,45 maal hoger zijn dan bij volwassenen.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd toe te lichten waarom het model gelijke kosten voor kinderen en volwassenen gebruikt (modelomschrijving pagina 29), terwijl bekend is dat (in het Verenigd Koninkrijk) die van kinderen 1,45 maal hoger zijn vergeleken met volwassenen. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Voor de patiënten in CKD-stadium 0-4 zijn de kosten van PLEX per zes maanden € 58.825. De kosten voor PLEX in gezondheidstoestand eindstadium nierfalen € 8.145.

(Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd discrepanties op het gebied van PLEX kosten binnen de modelomschrijving weg te nemen. Op pagina 15 van het dossier staat "BSC therapy cost (PLEX), child € 87.805". Op pagina 29 staat "BSC therapy cost (PLEX), child € 61.334". (€ 58825 + (€ 5018/2)). De aanvrager heeft dit niet gedaan)

Naast de kosten van PLEX therapie zijn er ook overige kosten bij standaardbehandeling. Op basis van declaraties van ziekenhuiszorg voor patiënten met PNH (een andere aandoening die ook met eculizumab wordt behandeld) is hiervoor, conform eculizumab, € 5.018 per jaar gerekend.

Kosten per gezondheidstoestand

Tabel 12 geeft de algemene halfjaarbedragen per gezondheidstoestand, zoals de aanvrager die heeft gerapporteerd in het document. Deze bedragen zijn exclusief de hierboven besproken specifieke kosten voor eculizumab en standaardbehandeling.

Tabel 12. Algemene kosten per gezondheidstoestand per cyclus van 6 maanden

<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>Kosten</i>	<i>Bron</i>
CKD 0, 1, 2 care costs	€1,000	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September
CKD 3a, 3b, 4 care costs	€1,250	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September
ESRF	€47,701	Refer section entitled “Costs of end stage renal failure”
Transplant cost	€48,292	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September
	€2,500 (p. 28)	Personal communication academic hospital Leiden – data on file, on 29th September
Transplant success (kidney function restored to CKD 3a), ongoing	€1.000 (p. 15)	

- De kosten van CKD-stadium 0-2 zijn gebaseerd op gemiddeld vier routine bezoeken van € 250.
- Die van CKD-stadium 3a-4 op gemiddeld vijf bezoeken van € 250.
- Voor de kosten van behandeling van de complicatie eindstadium nierfalen gaat het model uit van € 79.112, de jaarkosten van dialyse ^{xxiv} (gebruikt voor Nederlandse situatie).
- De kosten van een transplantatie bij een aHUS patiënt zijn geraamd op €34.146 aan ziekenhuiskosten (29-56 dagen; care code 979002161) plus €14.146 (care code 979002141) voor de transplantatiechirurgie; gezamenlijk € 48.292.
- Voor de periode na een geslaagde transplantatie staat een bedrag van € 1000 of 2.500 per half jaar geraamd.

Discussie direct medische kosten

- Voor de kosten in het half jaar na niertransplantatie staan in de modelomschrijving van de aanvrager op verschillende plaatsen verschillende bedragen. Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd duidelijkheid te geven over het juiste kostenbedrag voor de kosten na niertransplantatie dat nu niet consistent gebruikt wordt (€ 1000 op de ene plaats, €2500 op de andere). De aanvrager heeft dit niet gedaan.
- Het werken met niet uitgesplitste jaarbedragen is onwenselijk, deze maken het doen van een goede PSA onmogelijk.
- De kosten zijn afkomstig van expert opinie van behandelend artsen. Het is mogelijk om veel betrouwbaardere kostenbronnen te gebruiken. Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd de kosten voor CKD stadia en de kosten van complicaties te verzamelen vanuit de literatuur. De aanvrager heeft dit niet gedaan.
- De vraag is of in de Nederlandse praktijk mensen levenslang behandeld worden, de beroepsgroep geeft aan dat dit niet het geval zal zijn. In dat geval zullen de kosten van het geneesmiddel eculizumab lager zijn.

Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling, zoals reiskosten en mantelzorg. De aanvrager heeft deze niet in het model opgenomen.

Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. De aanvrager heeft de indirecte niet-medische kosten niet opgenomen in het model.

Samenvatting kosten

Het model gebruikt alleen de directe medische kosten. De kosten van eculizumab zijn daarbinnen de grootste kostenpost.

Conclusie

De aanvrager voldoet niet aan het maatschappelijk perspectief en geeft hierdoor geen volledig beeld van alle de relevante maatschappelijk kosten. De gebruikte kostengegevens zijn niet afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen.

Binnen de kosten zijn de geneesmiddelenkosten dominant. Deze hangen af van de gewichtsverdeling binnen de populatie, over de gebruikte verdeling bestaat twijfel. Daarboven hangen ze vooral sterk af van de gemiddelde behandelduur die volgens experts (werkgroep aHUS) in de Nederlandse praktijk sterk zal verschillen van de gemodelleerde levenslange behandeling. Daardoor kan het Zorginstituut zich niet vinden in de gerapporteerde kosten.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

2.5.1 Validatie

Interne validatie

Gezien het ontbreken van een beschrijving van het validatie proces en het ontbreken van een validatie rapport concluderen we dat er geen expliciete technische validatie heeft plaatsgevonden. Inconsistenties binnen het dossier versterken deze conclusie.

Externe validatie

De aanvrager beschrijft een validatie van de niergerelateerde sterfte in het model met TMA register data (Coppo et al 2010, Hovinga et al 2010). Deze registers zijn niet specifiek voor aHUS patiënten. De mortaliteit in de registers over een periode van vijf jaar loopt redelijk gelijk aan de niet niergerelateerde sterfte in het model.

Discussie

In het model bestaat naast niergerelateerde sterfte ook aanvullende sterfte ("excess death") aan overige complicaties (2,4% per jaar). De totale sterfte in het model zal dan ook afwijken van die in de TMA registers. Alleen wanneer de patiënten in de TMA registers niet anders sterven dan aan niergerelateerde ziekten is de door de aanvrager gemaakte vergelijking een logische validatie.

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd te onderbouwen of patiënten in de TMA registers al dan niet aan andere oorzaken kunnen sterven dan aan niergerelateerde ziekten, bijvoorbeeld aan een CVA. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Naast de vergelijking met TMA registers deed de aanvrager een vergelijking met drie aHUS registers. De vijfjaarssterfte en eindstadium nierfalen cijfers in die registers zijn lager dan die in het model. De aanvrager acht dit verschil mogelijk te verklaren doordat artsen patiënten die kort na start van de zorgverlening stierven mogelijk niet opnamen in het register, doordat artsen patiënten met andere orgaanschade mogelijk uit het register hebben gelaten, doordat artsen patiënten die dialyse ondergingen mogelijk niet meer konden volgen in de follow-up. De TMA registers zouden die beperkingen niet hebben.

2.5.2 Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.3 Univariante gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft een aantal univariante gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. De scenario's die zijn onderzocht door de aanvrager staan beschreven in tabel 13.

Tabel 13. Parameters en ranges van de univariante gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit	Source
Eculizumab trial data	from all trials	From each individual trial	From each individual trial	Legendre et al., C10 study
Age	28	12	45	Trials data +/- 50%
BSC excess death, 6-month tp (+/- 50%)	0.04	0.02	0.06	
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month tp (+/- 50%)	0.367	0.183	0.55	Trials data +/- 50%
BSC transplant success rate (+/- 50%)	0.25	0.125	0.375	Legendre et al.
Health state costs (+/- 50%)	base	-50%	50%	Expert opinion data +/- 50%
Eculizumab vial price (+/- 10%)	€ 4,600	€ 4,140	€ 5,060	Assumption
Plasma exchange six-month price (+/- 50%)	€ 61,334	€ 30,667	€ 92,001	Expert opinion data +/- 50%
BSC health utility (Ecu health increment)	0.208	0.104	0.312	Trials data +/- 50%
ECU health utility (+/- 10%)	base	-10%	10%	Trials data +/- 10%
ESRF excess mortality rate	0.080	0.040	0.121	Dutch Renal Registry data +/- 50%

Discussie univariante gevoeligheidsanalyse

- Het variëren van de leeftijd zonder daarbij de gewichtverdeling aan te passen geeft geen logisch resultaat.
- De base case van "BSC excess death" binnen de gevoeligheidsanalyse (4%) wijkt af van de standaard waarde in het model (1,2%).
- Het Zorginstituut ziet grote onzekerheid op het gebied van effectiviteit. Daarom vragen we ruime gevoeligheidsanalyses rond parameters op dat vlak: natuurlijk beloop van aHUS ("BSC likelihood of a 15 point EGFR drop"), de utiliteiten ("BSC health utility" en "ECU health utility") en sterfte aan niet niergerelateerde complicaties bij standaardbehandeling ("BSC excess death").

Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een aantal analyses toe te voegen: een analyse zonder decrement op de utiliteiten van standaardbehandeling (Ecu health increment = 0) en een analyse zonder niet niergerelateerde sterfte bij standaardbehandeling (BSC excess death = 0). De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie univariate gevoeligheidsanalyse

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gerapporteerde univariate gevoeligheidsanalyse.

2.5.4

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel 14 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 14. parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Gemiddelde	Sample size, SD	Varied in PSA and distribution assumed	Bron
Baseline CKD distribution				
CKD 2	0.054	N=37	Yes, C08-002 and C08-003 patients were bootstrapped with replacement, which varied the baseline distribution	Prospective trials, C08-002 and C08-003, at baseline
CKD 3a	0.081	N=37		
CKD 3b	0.270	N=37		
CKD 4	0.297	N=37		
CKD 5	0.297	N=37		
Eculizumab efficacy, progression through CKD stages	See Markov Matrix	Bootstrap with replacement, non-parametric variation	Yes, C08-002 and C08-003 patients were bootstrapped with replacement	Prospective trials, C08-002 and C08-003; See Markov Ecu
BSC excess death (except from transplant/ESRF), 6-month transitional probability	0.012	N=54	Yes, beta distribution, N=54, 13% mortality at 17.8 months	Coppo et al. 2010 (based on 13% mortality at 17.8 months)
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month transitional probability	0.367	Standard error (SE) in regression	Yes, normal distribution, mean=coefficient, Standard Deviation (SD)=SE	Data analysis C08-002 and C08-003 of pretreatment period
BSC likelihood of a kidney transplant conditional in being in ESRF	0.349	N=37	Yes, beta distribution, N=37, 25 event per 352*37 days	Pretreatment period, C08-002 and C08-003. In the pretreatment period, there were (352*37) days of observation time. 25 transplants were recorded in 16 patients.
BSC transplant success transitional probability	0.25	NA	Yes, uniform distribution between 40% and 10%	Midpoint of "Graft failure is reported in 60 to 90% of patients within 1 year", (Legendre et al 2013; Zuber, 2011; Le Quintrec 2013; Noris et al 2010)

Parameter	Gemiddelde	Sample size, SD	Varied in PSA and distribution assumed	Bron
Health State Costs				
CKD 0, 1, 2 care costs	€ 1,000	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September
CKD 3, 4 care costs	€ 1,250	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September. Range of 5-8 consults given; we assume 5 consults.
ESRF	€ 39.556	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, Evers SM. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors for prevention of diabetic nephropathy in The Netherlands – A Markov model. Plos ONE 2011. 6;10:1-10.
Transplant cost	€ 48,292	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September
Transplant success (kidney function restored to CKD 3a), ongoing	€ 2,000	SD=mean	Yes, gamma, assume SD=mean	Personal communication by Prof. Wetzels on 29 th of September
Health utility increase from Ecu	0.208	N=37	Yes, based on means and SDs reported in Legendre et al. for each trial	Legendre et al. (2013), at week 64
Eculizumab Health Utility (annual increments)				
ecu + CKD 0, 1, 2	1	0	Yes, beta	prospective trials, C08-002 and C08-003, at week 52
ecu + CKD 3, 4	0.870	0.189	Yes, beta	prospective trials, C08-002 and C08-003, at week 52

Parameter	Gemiddelde	Sample size, SD	Varied in PSA and distribution assumed	Bron
ecu + ESRF	0.867	0.18	Yes, beta	prospective trials, C08-002 and C08-003, at week 52

Discussie probabilistische gevoeligheidsanalyses

- De EGFR verlaging neemt de onzekerheid niet voldoende mee, omdat gekozen is voor een fixed-effect schatting (en de daaruit volgende standaarddeviatie). Een random effect schatting levert een grotere standaarddeviatie op en zou waarschijnlijk passender zijn omdat twee verschillende subgroepen gecombineerd zijn (zie *Toelichting "BSC likelihood of a 15 point EGFR drop "*).
- Het variëren op totale kostenbedragen per gezondheidstoestand, in plaats van op eenheden en prijzen per eenheid is niet ideaal.

Conclusie probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de uitgevoerde probabilistische gevoeligheidsanalyses. Een beperking is dat voor de kosten per gezondheidstoestand niet op de invoerwaarden, maar op de totaalkosten per gezondheidstoestand wordt gevarieerd.

Scenarioanalyses

Er is een scenarioanalyse uitgevoerd, zonder discontering.

- Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een scenario toe te voegen voor het alleen behandelen van plasmasensitieve aHUS patiënten. En om daarbij niet alleen te variëren op trial data maar ook op de EGFR daling binnen die specifieke groep en op andere relevante parameters. De aanvrager heeft dit niet gedaan.
- Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een scenario toe te voegen voor het alleen behandelen van *niet* plasmasensitieve aHUS patiënten. En om daarbij niet alleen te variëren op trial data maar ook op de EGFR daling binnen die specifieke groep en op andere relevante parameters. De aanvrager heeft dit niet gedaan.
- Het Zorginstituut heeft de aanvrager gevraagd een scenario toe te voegen waarin een deel van de patiënten na drie maanden eculizumab gebruik stopt met eculizumab en daarmee weer start na een eventuele terugval. Met andere woorden, een scenario dat aansluit bij de richtlijn vanuit de aHUS werkgroep. De aanvrager heeft dit niet gedaan.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses

Er ontbreekt een expliciete interne validatie. Er ontbreken een aantal gewenste scenarioanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Dit hoofdstuk geeft de door de aanvrager gerapporteerde resultaten weer, deze gaan uit van levenslange behandeling met eculizumab. Wanneer uitgegaan zou zijn van de behandelduur die de aHUS werkgroep voorstaat zouden de kosten sterk afwijken.,

Behandeling met eculizumab resulteert volgens de aanvrager in een overlevingswinst en in winst in kwaliteit van leven ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 15). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheidswinst van 27,8 QALY per patiënt door inzet van eculizumab. De incrementele gezondheidswinst is volgens de aanvrager 22,0 QALY en 29,9 LYG ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Tabel 15. Incrementele effecten van behandeling met eculizumab versus standaardbehandeling, discontering 1,5%

	<i>eculizumab</i>	<i>vergelijking</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	40,06	10,2	29,86
QALYs	27,79	5,78	22,01

Conclusie incrementele en totale effecten

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde effecten.

3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met eculizumab resulteert volgens de aanvrager in € 8 miljoen incrementele kosten (gedisconteerd). Zie tabel 16 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 16. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van eculizumab versus standaardbehandeling, discontering 4%

	<i>eculizumab</i>	<i>vergelijking</i>	<i>incrementeel</i>
Directe medische kosten	€ 8.850.851	€ 936.025	€ 7.914.826
<i>Waarvan geneesmiddelenkosten</i>	<i>€ 8.749.931</i>	<i>€ 0</i>	<i>€ 8.749.931</i>
Directe niet-medische kosten	Onbekend	Onbekend	Onbekend
Indirecte kosten	Onbekend	Onbekend	Onbekend
Totale kosten	Onbekend	Onbekend	Onbekend

Conclusie incrementele en totale kosten

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gepresenteerde kosten. Het meest bepalend zijn de geneesmiddelenkosten. Deze hangen af van de prijs van eculizumab, de dosering en de gebruiksduur. De gebruikte dosering is afhankelijk van het gewicht en de door de aanvrager gebruikte gewichtverdeling is niet plausibel. De gemodelleerde gebruiksduur (levenslang) komt niet overeen met de gebruiksduur in de Nederlandse richtlijn. De overige kosten zijn gebaseerd op expert opinie en daardoor zwak onderbouwd, maar deze staan niet in verhouding tot de geneesmiddelenkosten.

Verder ontbreken de directe niet-medische en de indirecte kosten. Het is niet aannemelijk dat de directe niet-medische kosten (reiskosten e.d.) en de indirecte kosten (productiviteitsverliezen volgens frictiekostenmethode) qua kosten van betekenis zijn ten opzichte van de geneesmiddelenkosten. Maar het is wel een gemis om tijdens eventuele maatschappelijke discussies niet over de kwantificering daarvan te beschikken.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 265.074 per LYG en € 359.575 per QALY ten opzichte van standaardbehandeling (zie tabel 17).

Tabel 17. Incrementele kosteneffectiviteit van eculizumab versus standaardbehandeling (model aanvrager) (discounted)

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 265.074/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 359.575/QALY

Conclusie incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's. Wel is duidelijk dat de ICER bij levenslange behandeling met eculizumab boven de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY uitkomt.

3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

De aanvrager heeft een univariate gevoeligheidsanalyse uitgevoerd waarvan de resultaten staan in tabel 18.

Tabel 18. Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses (in geel de grootste absolute beïnvloeders van de ICER)

Parameter	Base case	Sensitivity	BSC Costs	Ecu Costs	Incremental Costs	BSC Benefits	ECU Benefits	Incremental QALYs	Incremental LYs	ICER
Base case	All	None	€ 936,025	€ 8,850,851	€ 7,914,826	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 359,575
Age	28	45	€ 881,022	€ 6,986,071	€ 6,105,050	5.330	19.625	14.295	16.493	€ 427,091
	28	12	€ 946,640	€ 9,843,478	€ 8,896,838	5.883	33.957	28.074	43.151	€ 316,906
Include all trial patients (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004)	All trials	C08-002 & C08-003	€ 963,046	€ 8,978,794	€ 8,015,748	5.921	27.889	21.968	30.553	€ 364,880
Include C08-002 patients only	All trials	only 002	€ 931,730	€ 8,912,553	€ 7,980,823	5.723	28.644	22.921	30.705	€ 348,187
Include C08-003 patients only	All trials	only 003	€ 989,664	€ 9,163,950	€ 8,174,286	6.090	27.694	21.604	31.371	€ 378,372
Include C10-003 patients only	All trials	only C10-003	€ 966,642	€ 9,190,868	€ 8,224,226	6.014	30.414	24.399	31.769	€ 337,071
Include C10-004 patients only	All trials	only C10-004	€ 895,211	€ 8,089,474	€ 7,194,263	5.523	23.594	18.070	24.858	€ 398,127
BSC excess death, 6-month tp (+/- 50%)	0.04	0.06	€ 867,937	€ 8,850,851	€ 7,982,914	5.277	27.790	22.514	30.819	€ 354,583
	0.04	0.02	€ 974,996	€ 8,850,851	€ 7,875,855	6.071	27.790	21.719	29.291	€ 362,625
BSC likelihood of a 15 point EGFR drop, 6-month tp (+/- 50%)	0.367	0.550	€ 830,375	€ 8,850,851	€ 8,020,476	4.970	27.790	22.820	31.398	€ 351,465
	0.367	0.183	€ 1,076,531	€ 8,850,851	€ 7,774,321	6.939	27.790	20.851	27.542	€ 372,849
BSC transplant success rate (+/- 50%)	0.25	0.375	€ 1,050,164	€ 8,850,851	€ 7,800,687	6.693	27.790	21.097	28.027	€ 369,752
	0.25	0.125	€ 865,677	€ 8,850,851	€ 7,985,174	5.227	27.790	22.563	30.943	€ 353,910
BSC transplant excess mortality rate (+/- 50%)	0.051	0.076	€ 853,935	€ 8,313,632	€ 7,459,697	5.171	25.954	20.783	28.220	€ 358,924
	0.051	0.025	€ 984,380	€ 9,164,610	€ 8,180,230	6.146	28.870	22.725	30.802	€ 359,972
Health state costs (+/- 50%)	base	50%	€ 1,403,385	€ 8,946,941	€ 7,543,556	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 342,708

Parameter	Base case	Sensitivity	BSC Costs	Ecu Costs	Incremental Costs	BSC Benefits	ECU Benefits	Incremental QALYs	Incremental LYs	ICER
	base	-50%	€ 468,665	€ 8,754,761	€ 8,286,096	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 376,442
Eculizumab vial price (+/- 10%)	€ 4,600	€ 5,060	€ 936,025	€ 9,716,710	€ 8,780,685	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 398,912
	€ 4,600	€ 4,140	€ 936,025	€ 7,984,992	€ 7,048,967	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 320,239
Plasma exchange six-month price (+/- 50%)	€ 61,334	€ 92,001	€ 1,197,570	€ 8,850,851	€ 7,653,282	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 347,693
	€ 61,334	€ 30,667	€ 674,480	€ 8,850,851	€ 8,176,371	5.779	27.790	22.012	29.859	€ 371,457
BSC health utility (Ecu health increment)	0.208	0.312	€ 936,025	€ 8,850,851	€ 7,914,826	4.870	27.790	22.920	29.859	€ 345,324
	0.208	0.104	€ 936,025	€ 8,850,851	€ 7,914,826	6.687	27.790	21.103	29.859	€ 375,053
ECU health utility (+/- 10%)	base	10%	€ 936,025	€ 8,850,851	€ 7,914,826	6.538	27.790	21.252	29.859	€ 372,426
	base	-10%	€ 936,025	€ 8,850,851	€ 7,914,826	5.019	27.790	22.771	29.859	€ 347,582
ESRF excess mortality rate	0.080	0.121	€ 766,379	€ 8,850,851	€ 8,084,473	4.555	27.790	23.235	32.177	€ 347,936
	0.080	0.040	€ 1,226,837	€ 8,850,851	€ 7,624,014	8.047	27.790	19.743	25.311	€ 386,167

De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse laten zien dat de ICER vooral gevoelig is voor leeftijd bij start van de behandeling, voor medicijnkosten, gebruikte studie populatie en excess death bij standaardbehandeling.

Discussie

Het model biedt de mogelijkheid te selecteren welke studie(s) gebruikt wordt/worden als input voor de effectiviteit van eculizumab. Bij het selecteren van trials worden andere parameters echter niet aangepast (BSC excess mortality rate, BSC likelihood of a 15 point EGFR drop) en dus levert de selectie van de trial geen volwaardig scenario analyse op voor de populatie vanuit de geselecteerde trial(s).

Conclusie univariate gevoeligheidsanalyses

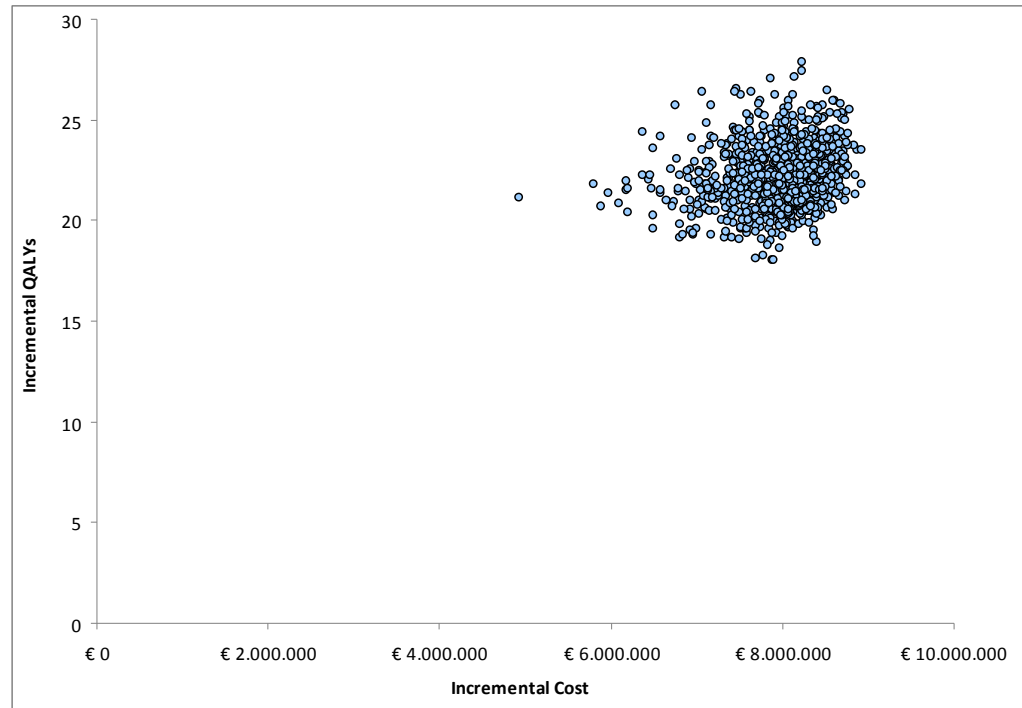
Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de univariate gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk dat leeftijd, medicijnkosten, studiepopulatie en excess death bij standaardbehandeling grote invloed hebben op de resultaten.

3.4.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

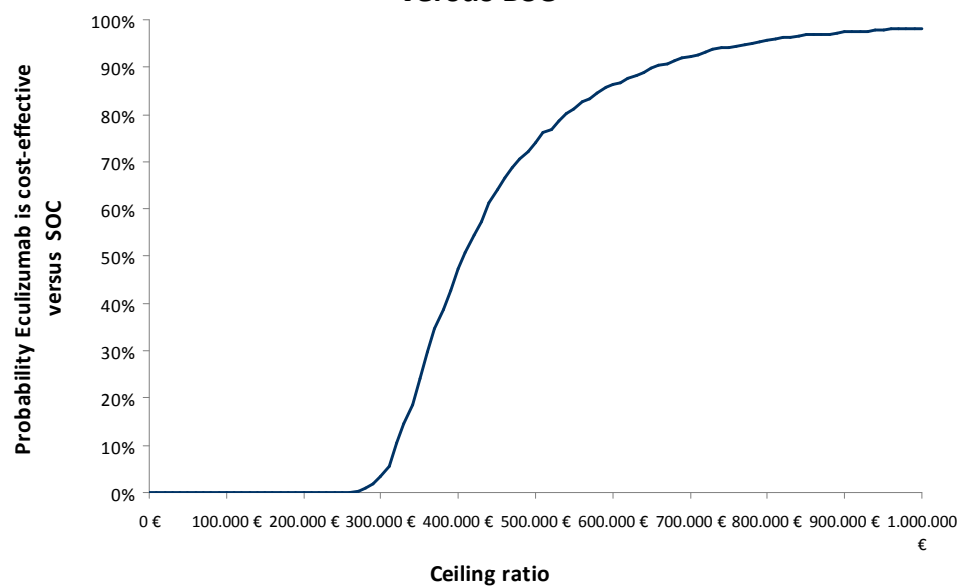
De aanvrager heeft probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling. De gemiddelde ICER van 1000 simulaties die het Zorginstituut deed binnen het model van de aanvrager was € 356.229 per QALY. De figuren 3 en 4 zijn opgesteld op basis van de simulaties. In figuur 3 staat elk van de simulaties als punt weergegeven met op de assen respectievelijk de incrementele kosten en de incrementele gezondheidswinst in QALY's. In figuur 4 staat weergegeven hoeveel procent van de simulaties (Y-as) bij een bepaalde drempelwaarde (X-as) kosteneffectief zou zijn. Uit figuur 4 blijkt dat bij een drempelwaarde van €80.000 per QALY geen van de simulaties kosteneffectief is.

Figuur 3. Incrementele kosten en effecten van eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling probabilistische gevoeligheidsanalyse (1000 simulaties)



Figuur 4. "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling (1000 simulaties)

Cost-effectiveness acceptability curve, Eculizumab versus BSC



Conclusie probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de probabilistische gevoeligheidsanalyses.

Wel is duidelijk dat bij de drempelwaarde die van toepassing is bij een ernstige ziektelast als bij aHUS, € 80.000 per QALY, er een kans van 0% is, dat eculizumab kosteneffectief is bij levenslange behandelduur.

3.4.3

Scenario-analyses

Tabel 19 geeft de resultaten met betrekking tot de kosteneffectiviteit weer van het scenario zonder discontering van kosten en effecten.

Tabel 19. Incrementele kosteneffectiviteit van eculizumab versus standaardbehandeling zonder discontering (model aanvrager)

	<i>eculizumab</i>	<i>vergelijking</i>	<i>Incrementeel</i>
Totale kosten	€ 19.006.099	€ 1.280.681	€17.725.418
QALYs	38,25	6,59	31,66
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)			€ 559.868*

* Berekend door ZIN op basis van het model van de aanvrager.

Discussie scenario-analyse

Er zijn meerdere scenario-analyses te bedenken die informatief zouden zijn, maar die niet zijn geleverd. Zoals een scenario waarbij eculizumab gebruik niet levenslang wordt gebruikt, maar er stopcriteria toegepast worden. (Vanwege de hoge kosten van het geneesmiddel heeft de duur van de behandeling grote invloed op de kosteneffectiviteit van de behandeling). Of een scenario los voor plasmasensitieve en los voor niet plasmasensitieve patiënten. Wat betreft dat laatste kan wel gekozen worden alleen bepaalde studies mee te nemen in de transitie matrixen, maar de input parameters zijn daarmee nog niet aangepast aan die specifieke populatie, maar deze blijven "gemiddeld".

Conclusie scenario-analyse

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse weinig vertrouwen in de gepresenteerde ratio's vanuit de scenario-analyse. Wel is duidelijk zowel de behandelduur als disconteren elk grote invloed hebben op de ICER.

Conclusie resultaten

Het Zorginstituut heeft gezien de methodologische tekortkomingen geen vertrouwen in de gepresenteerde resultaten.

4 Discussie en Conclusies

Zorginstituut Nederland heeft de volgende discussiepunten en conclusies bij de ingediende analyse van de kosteneffectiviteit van eculizumab ten opzichte van standaardbehandeling (bestaande onder andere uit plasmatherapie) bij aHUS.

4.1 **Vergelijkende behandeling**

Het Zorginstituut kan zich vinden in standaardbehandeling als de gekozen vergelijkende behandeling.

4.2 **Analysetechniek**

Soort analyse

Het Zorginstituut kan zich vinden in het gebruik van een kostenutiliteitsanalyse (KUA) als type analyse.

Economisch model

Zorginstituut Nederland kan zich niet vinden in het gebruikte model omdat niet alle ernstige complicaties in het model zijn verwerkt en remissie niet in het model is opgenomen. Daardoor geeft het model geen goed beeld van de kosteneffectiviteit van eculizumab.

Tijdshorizon

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen levenslange tijdshorizon.

Perspectief

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in het gebruikte perspectief, omdat er geen maatschappelijk perspectief is gehandhaafd en het zich beperkt tot direct medische kosten.

Discontering

Het Zorginstituut kan zich vinden in de uitgevoerde wijze van discontering. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

4.3 **Inputgegevens**

Studiepopulatie

De beroepsgroep heeft aangegeven dat baseline karakteristieken van de studiepopulaties vergelijkbaar zijn met die in de Nederlandse situatie.

Transitiekansen

De wijze waarop de achteruitgang bij standaardbehandeling is gemodelleerd, generaliseert waarnemingen gemeten binnen een korte periode naar achteruitgang gedurende het gehele leven en houdt geen rekening met eventuele subgroepen (wel/niet plasmasensitief) en de mogelijkheid van remissie bij standaardbehandeling.

Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte kwaliteit van leven waarden. De waarden lijken niet plausibel en leiden mogelijk tot dubbeltelling van de effectiviteit van eculizumab.

Achtergrondsterfte

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de manier waarop de achtergrondsterfte in het Excel model verwerkt zijn.

Kosten

Het Zorginstituut acht de wijze waarop de kosten zijn bepaald, via expert opinie, onvoldoende zorgvuldig.

Binnen de kosten zijn de geneesmiddelkosten dominant. Deze hangen af van de gewichtsverdeling binnen de populatie, over de gebruikte gewichtsverdeling bestaat twijfel. Daarenboven heeft de gemiddelde behandelduur een nog grotere invloed op de geneesmiddelkosten, en de gemodelleerde levenslange behandeling wijkt af van de behandelduur in de Nederlandse richtlijn. Daardoor kan het Zorginstituut zich niet vinden in de gerapporteerde kosten.

4.4 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyse

Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gerapporteerde univariate gevoeligheidsanalyse.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut kan zich niet volledig vinden in de uitgevoerde probabilistische gevoeligheidsanalyses.

Scenario-analyses

Het Zorginstituut heeft behoefte aan een aantal aanvullende scenario-analyses:

- Een scenario waarin niet levenslang wordt behandeld met eculizumab, maar waarin de behandeling met eculizumab overeenkomt met hoe deze, volgens de Nederlandse beroepsgroep, in de Nederlandse praktijk zal verlopen.
- Een scenario specifiek voor plasmasensitieve aHUS patiënten.
- Een scenario specifiek voor niet-plasmasensitieve aHUS patiënten.

4.5 Resultaten

Incrementele en totale effecten

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde effecten.

Incrementele en totale kosten

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosten.

Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's.

Univariate gevoeligheidsanalyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de univariate gevoeligheidsanalyses. Wel is duidelijk dat leeftijd, medicijnkosten, studiepopulatie en excess death bij standaardbehandeling grote invloed hebben op de resultaten. De analyses maken

tevens duidelijk dat de kosten per QALY in alle gerapporteerde gevallen (allen uitgaande van levenslange behandelduur) ruim boven de hoogste referentiewaarde van €80.000 vallen.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

In de gepresenteerde analyse is er bij een drempelwaarde van 80.000 per QALY 0% kans dat eculizumab kosteneffectief is bij levenslange behandeling.

Maar het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de probabilistische gevoeligheidsanalyses.

Scenario-analyses

Het Zorginstituut heeft gezien de tekortkomingen van de ingediende farmaco-economische analyse geen vertrouwen in de gepresenteerde kosteneffectiviteitsratio's vanuit de scenario-analyses. Wel is duidelijk dat de behandelduur en het al dan niet disconteren grote invloed hebben op de ICER.

4.6

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert dat de ingediende farmaco-economische analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut heeft daardoor geen vertrouwen in de resultaten.

De gerapporteerde kosteneffectiviteit van levenslange behandeling met eculizumab ten opzichte van best ondersteunende zorg bij aHUS is zeer ongunstig. Mocht in de toekomst een farmaco-economisch model beschikbaar komen waarbinnen ervaringen met een kortere behandelperiode zijn meegenomen, dan zullen we deze opnieuw bezien. Onze verwachting is dat de kosteneffectiviteit dan gunstiger zal uitvallen.

5 Bijlage Baselines van de studies

De baseline karakteristieken van de studies C08-002A/B (trial 1) en C08-003A/B trial 2) zijn gepresenteerd in de volgende tabel:

Parameter	C08-002 A/B (n=17)	C08-003 A/B (n=20)
Mediane leeftijd	28 jaar (17-68)	28 jaar (13-63)
Vrouwelijke patiënten	12 (71%)	12 (60%)
Tijd vanaf eerste diagnose tot screening in maanden, mediaan (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot screening in maanden, mediaan (min, max)	<1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Aantal PF/PI-sessies voor huidige klinische manifestatie van TMA, mediaan (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Aantal PF/PI sessies in 7 dagen voor de eerste dosis eculizumab, mediaan (min; max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), gemiddelde (sd)#	109 (32)	228 (78)
LDH bij baseline (u/l, gemiddelde (SD))	323 (138)	223 (70)
Patiënten zonder vastgestelde mutatie, n (%)	4 (24)	6 (30)
Patiënten met alleen de MCP mutatie	1	1
Patiënten waarbij sprake is van eerste presentatie van aHUS	7 (41%)	5 (25%)
Patiënten met nierdialyse voor start eculizumab	6 (35%)	2 (10%)
Niertransplantatie ondergaan	7/17 (41%)	8/20 (40%)
CDK stadium 4-5	12/17 (70%)	10/20 (50%)

Normaalwaarde bloedplaatje is 150-400 10^9

\$ Normaalwaarde LDH volwassenen: 135-225 U/L

In het onderstaand tabel staan de baseline kenmerken van de volwassen populatie Fakhouri (C10-004).

Table Baseline characteristics

<i>Baseline Demographics and Disease Characteristics (N=41)</i>	
Age, mean (SD), y	40.3 (15.3)
Female sex, n (%)	28 (68)
Identified complement regulatory protein mutation or auto-antibody, n (%)	20 (49)
Time from aHUS diagnosis until screening (mo), median (range)	0.8 (0-311)
Newly diagnosed pts, n (%)	30 (73)
Duration of current clinical manifestation of aHUS (mo), median (range)	0.5 (0.0-19.1)
PE/PI during current clinical manifestation of aHUS, n (%)	35 (85)
Dialysis at BL, n (%)	24 (59)
Prior renal transplant, n (%)	9 (22)
Plt count <150x10 ⁹ /L, n (%)	27 (66)
LDH >ULN, n (%)	32 (78)
eGFR ≤60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	41 (100)
<i>Efficacy Outcomes</i>	
Complete TMA response [*] , n (%)	30 (73)
Hematologic normalization [†] , n (%)	36 (88)
Plt count normalization [‡] , n (%)	40 (98)
Plt count increase (x10 ⁹ /L), mean (95% CI)	119 (94; 145) P<0.0001
eGFR increase from BL ≥15 mL/min/1.73 m ² ; n (%)	22 (54)
eGFR increase from BL (mL/min/1.73 m ²), mean (95% CI)	26.1 (19.8; 32.4) P<0.0001
CKD improvement ≥1 stage from BL, n (%)	26 (63)

↵* Complete TMA response: normalization of plts and LDH, and ≥25% improvement in serum creatinine from BL on 2 consecutive measurements ≥4 wk apart.

↵† Complete hematologic response: plt and LDH normalization at ≥2 consecutive measurements ≥4 wk apart.

↵‡ Plt count normalization: plt count ≥150x10⁹/L ≥2 consecutive measurements ≥4 wk apart.

In de onderstaande tabel staan de baselinegegevens van een pediatrische populatie van Greenbaum (C10-003):

Table: Baseline Demographics, Disease Characteristics, and Efficacy Outcomes

<i>Baseline Demographics and Disease Characteristics</i>	<i>N=22</i>	
Age, mean (SD), y	6.6 (6.1)	
Female, n (%)	10 (45)	
Identified complement gene mutation, autoantibody, and/or polymorphism, n (%)	11 (52)	
Time from aHUS diagnosis until screening, median (range), mo	0.56 (0.03-191.3)	
Newly diagnosed pts, n (%)	16 (73)	
Duration of current clinical manifestation of aHUS, median (range), mo	0.2 (0.0-4.3)	
PE/PI during current clinical manifestation of aHUS, n (%)	10 (45)	
Dialysis at BL, n (%)	11 (50.0)	
Prior renal transplant, n (%)	2 (9)	
Platelet count <150x10 ⁹ /L, n (%)	22 (100)	
LDH >ULN, n (%)	19 (86)	
eGFR ≤60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	18 (82)	
<i>Efficacy Outcomes</i>	<i>26 Weeks (N=22)</i>	<i>1 Year (N=22)</i>
Complete TMA response, n (%) 95% CI	14 (63.6) (40.7%-82.8%)	15 (68.2) (45.1%-86.1%)
Hematologic normalization ^a , n (%) 95% CI	18 (81.8) (59.7%-94.8%)	20 (90.9) (70.8%-98.9%)
Platelet count normalization ^b , n (%) 95% CI	21 (95.5) (77.2%-99.9%)	21 (95.5) (77.2%-99.9%)
Platelet count change from BL (x10 ⁹ /L), mean (SD)	200.1 (111.3) ^c P<0.0001	175.1 (59.0) ^d P=0.0002
LDH normalization, n (%) 95% CI	18 (81.8) (59.7%-94.8%)	20 (90.9) (70.8%-98.9%)
LDH count mean change from BL (x10 ⁹) (SD)	-1250.4 (1688.0) ^e P=0.0124	-2323.0 (2285.2) P=0.0552
Hemoglobin increase ≥2 g/dL from BL, n (%) 95% CI	15 (68.2) (45.1%-86.1%)	16 (72.7) (49.8%-89.3%)
eGFR increase from BL ≥15 mL/min/1.73 m ² , n (%) 95% CI	19 (86.4) (65.1%-97.1%)	19 (86.4) (65.1%-97.1%)
eGFR increase from BL (mL/min/1.73 m ²), mean (SD)	66.9 (41.4) ^f P<0.0001	79.7 (31.0) ^h P=0.0005
SCr ≥25% decrease from BL, n (%) 95% CI	16 (72.7) (49.8%-89.3%)	16 (72.7) (49.8%-89.3%)
CKD improvement ≥1 stage from BL, n (%) 95% CI (among pts with CKD stage >2)	17/20 (85.0) ⁱ (62.1%-96.8%)	17/20 (85.0) ⁱ (62.1%-96.8%)
Pediatric FACIT-F change from BL, mean (SD)	21.8 (11.3) ^j P=0.0001	24.6 (10.2) ^k P=0.625

^aHematologic normalization: platelet and LDH normalization at ≥2 consecutive measurements ≥4 weeks apart. ^bPlatelet count normalization: platelet count ≥150x10⁹/L ≥2 consecutive measurements ≥4 weeks apart. ^cn=19. ^dAssessed at study day 371; n=7. ^en=12. ^fAssessed at study day 371; n=6. ^gn=19. ^hn=7. ⁱTwo pts had CKD stage 1 at BL and, thus, could not improve. ^jn=15. ^kn=5. CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue; PE/PI, plasma exchange/plasma infusion.

6 Literatuur

ⁱ SMPC

ⁱⁱ Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33(1): 27-45

ⁱⁱⁱ <http://nl.medipedia.be/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom/begrijpen/wat-zijn-de-gevolgen-van-ahus-voor-de-organen>

^{iv} <https://www.uzleuven.be/ahus>, geraadpleegd op 24 november 2015

^v <https://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom-%28ahus%29>, geraadpleegd op 24 november 2015.

^{vi} Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33(1): 27-45.

^{vii} EPAR

^{viii} Clark W. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial* 2012 23; 25: 214-19.

^{ix} Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Sousaan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:23-25.

^x Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:687-96.

^{xi} Verhave JC, Wetzels JFM, Van der Kar NCAJ. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dia Transplant* 2014; 29: iv131-iv141.

^{xii} Noris M and Remuzzi G. Genetics and Genetic Testing in Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Nephrology*, vol 30, 4, July 2010; 395-408.

^{xiii} Fremeaux-Bacchi et al., 2013.

^{xiv} Loirat CMD, Garnier AMD, Sellier-Leclerc AMD et al. Plasmatherapy in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Seminar in thrombosis and hemostasis* 2010; 36(6): 673-81.

^{xv} Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3: e003573.

^{xvi} DM5 2012006620 Farmacotherapeutisch rapport Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie α -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry), CVZ, 2012.

^{xvii} Ardissino G, Testa S, Possenti I, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):633-637.

^{xviii} Discontinuation of Eculizumab Treatment in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Update, Ardissino, Gianluigi et al., *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 66, Issue 1, 172 – 173

^{xix} Wetzels JF, van de Kar NC. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2015 Feb;65(2):342. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.039. PubMed PMID: 25616634.

^{xx} Concept Diagnostiek en behandeling van het atypisch hemolytisch uremisch syndroom: Adviezen voor de praktijk, Nederlandse federatie voor Nefrologie Augustus 2015

^{xxi} Gatault P, Brachet G, Ternant D, Degenne D, Récipon G, Barbet C, Gyan E, Gouilleux-Gruart V, Bordes C, Farrell A, Halimi JM, Watier H. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs.* 2015;7(6):1205-11. doi: 10.1080/19420862.2015.1086049. Epub 2015 Sep 4. PubMed PMID: 26337866.

^{xxii} Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical haemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney International* 2015; 87: 1061:73.

^{xxiii} Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2013; 368(23): 2169-81.

^{xxiv} Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, Evers SM. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors for prevention of diabetic nephropathy in The Netherlands – A Markov model. *Plos ONE* 2011. 6;10:1-10.