



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2021047772

Datum 15 december 2021
Betreft Pakketadvies ravulizumab (Ultomiris®)

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2021047772

Geachte heer Blokhuis,

Zorginstituut Nederland adviseert u over het geneesmiddel ravulizumab (Ultomiris®) voor de volgende indicaties:

- behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH):
 - bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit;
 - bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.
- behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS), die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab.

Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van ravulizumab (bij deze indicaties) in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat ravulizumab bij de indicatie aHUS niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Vanwege de beperkingen in het design van de studies is er sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs. Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in het effect van ravulizumab op de cruciale uitkomstmaten. Ravulizumab komt dus niet in aanmerking voor vergoeding uit de basisverzekering bij de behandeling van patiënten met aHUS.

Bij de indicatie PNH voldoet ravulizumab wel aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de therapeutische waarde van dit middel gelijk is aan de waarde van eculizumab. Beide behandelopties hebben een klinisch relevant effect op de relevante uitkomstmaten, zoals transfusie-(on)afhankelijkheid. Ravulizumab is een langwerkende versie van eculizumab; ravulizumab moet elke acht weken worden toegediend; eculizumab elke twee weken.

Toepassing van ravulizumab gaat echter gepaard met meerkosten. De hoogte van deze meerkosten is voor het Zorginstituut niet te bepalen, omdat de daadwerkelijke prijs van eculizumab niet bekend is. Wij adviseren u de nieuwe behandeling in het pakket op te nemen, mits er een forse prijsreductie behaald

wordt. Voor eculizumab heeft het Zorginstituut in 2017 een korting van 90% geadviseerd.

De prijs van ravulizumab mag in ieder geval niet hoger zijn dan de onderhandelde prijs van eculizumab, maar er zijn enkele argumenten om over een lagere prijs te onderhandelen:

- Binnen afzienbare termijn worden concurrerende middelen verwacht (biosimilars en een nieuw product).
- Er zijn twijfels over de relatie tussen de vraagprijs van ravulizumab en de investeringen die de fabrikant heeft gedaan.

Verder is de verwachting dat ravulizumab in de toekomst, net als eculizumab, voor meer indicaties beschikbaar komt. Het Zorginstituut adviseert om bij de prijsonderhandeling hiermee al rekening te houden waarbij aanzienlijke prijsreductie geëist kan worden i.v.m. de beperkte investeringen door de fabrikant bij indicatie-uitbreidingen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
15 december 2021

Onze referentie
2021047772

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft ravulizumab beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit, en de Adviescommissie Pakket voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap en praktijk

In twee fase 3, gerandomiseerde, open-label, non-inferioriteit studies in volwassen patiënten met PNH die complementremmer-naïef waren (studie 301) en in volwassen patiënten die klinisch stabiel waren op behandeling met eculizumab (studie 302) zijn de gunstige en ongunstige effecten van ravulizumab onderzocht ten opzichte van eculizumab. Behandeling met ravulizumab is niet inferieur aan eculizumab op de gunstige effecten transfusie-onafhankelijkheid en mate van hemolyse. In de klinische studie met volwassen complementremmer-naïeve PNH patiënten werd bij 92 patiënten (73,6%) in de ravulizumab groep en bij 80 patiënten (66,1%) in de eculizumab groep transfusie vermeden. In de klinische studie met volwassen PNH patiënten die klinisch stabiel waren op eculizumab, werd bij 85 patiënten (87,6%) in de ravulizumab groep en bij 81 patiënten (82,7%) in de eculizumab groep transfusie vermeden. Zowel ravulizumab als eculizumab hebben waarschijnlijk een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven. Het bijwerkingenprofiel van ravulizumab komt overeen met dat van eculizumab.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Budgetimpact

De prijs per patiënt per jaar van ravulizumab is vergelijkbaar met die van eculizumab (in het eerste jaar met oplaaddosering €373.421 versus €316.853; in vervolgjaren €312.224 versus €308.931).

Naar verwachting zullen er in het derde jaar, rekening houdend met een marktpenetratie van 65%, in totaal 48 PNH patiënten in aanmerking komen voor behandeling met ravulizumab die anders eculizumab zouden gebruiken. De budgetimpact bedraagt hiermee €0,3 miljoen in het derde jaar. De verwachting is dat op den duur het gebruik van eculizumab volledig gesubstitueerd zal worden door ravulizumab.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke therapeutische waarde) van ravulizumab en eculizumab heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. De kosteneffectiviteit van eculizumab is destijds onderzocht. Echter, het Zorginstituut was van mening dat de aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyse van onvoldoende methodologische kwaliteit was. Geconcludeerd werd dat de geschatte ICER van € 482.334 per QALY waarschijnlijk een onderschatting was.

Eindconclusie

Het Zorginstituut adviseert u Ultomiris® alleen voor de indicatie PNH op te nemen in het verzekerde pakket mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling met eculizumab. Doordat er sprake gelijke waarde ten opzichte van het al vergoede eculizumab en er geen aanwijzingen zijn dat het ene geneesmiddel te prefereren is boven het andere, adviseren wij u bij de prijsonderhandeling rekening te houden met de bestaande korting op eculizumab. Ook de destijds geadviseerde prijskorting voor eculizumab, de komst van biosimilars en andere behandelopties in de (nabije) toekomst en de twijfels over de relatie tussen de vraagprijs en gedane investeringen door de fabrikant zouden bij de onderhandelingen een rol moeten spelen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
15 december 2021

Onze referentie
2021047772

2021046658

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over ravulizumab (Ultomiris®) voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH):

- **bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit;**
- **bij patiënten die klinische stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 26 november 2021 gesproken over de vraag of ravulizumab bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering heeft de AA-PNH contactgroep vanuit de patiënten ingesproken.

"De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat er sprake is van een groter gebruiksgemak van ravulizumab doordat behandeling slechts één keer per 8 weken nodig is in plaats van 1 keer per twee weken, zoals het geval is bij eculizumab. Hierdoor worden patiënten minder beperkt in hun deelname aan het sociale en economische leven en heeft het een positief effect op hun psychisch welbevinden. Daarnaast is de patiëntenvereniging van mening dat vergoeding van ravulizumab leidt tot een besparing van ziekenhuiskosten en ontlasting van de zorg door de lagere behandel frequentie."

Op verzoek van de commissie heeft de beroepsgroep tijdens de vergadering een aantal vragen van de commissieleden beantwoord. De behandelend arts heeft toegelicht dat er biosimilars voor eculizumab verwacht worden, maar dat deze onderzoeken nog niet volledig zijn afgerond. Ook heeft zij toelichting gegeven over het internationale PNH-register, waarin alle Nederlandse PNH-patiënten zijn opgenomen en gegevens over de effectiviteit op de lange termijn worden verzameld. Op dit moment is het register nog eigendom van de fabrikant Alexion, maar er zijn vergaande gesprekken om dit register onafhankelijk van de industrie voort te zetten. Er zijn nog andere middelen in ontwikkeling, waaronder een subcutane toepassing van ravulizumab en nog een andere complementremmer van een andere fabrikant.

Advies

Vertrekpunt van de discussie in de commissie is dat:

- ravulizumab qua effectiviteit vergelijkbaar is aan de standaardbehandeling met eculizumab, maar dat er wel sprake is van een groter gebruiksgemak voor de patiënt;
- bekend is dat voor eculizumab een prijsarrangement is afgesproken. Opname van ravulizumab zal leiden tot meerkosten van 0,3 miljoen euro. Dit zijn de meerkosten wanneer is uitgegaan van de lijstprijs en niet van de vertrouwelijke onderhandelde prijs.

- de kosteneffectiviteit van eculizumab in het verleden door Zorginstituut is beoordeeld. Het oordeel van het Zorginstituut luidde dat deze analyse weliswaar van onvoldoende methodologische kwaliteit was, maar dat de kosteneffectiviteit in ieder geval zeer ongunstig was (prijsdaling van 90% werd geadviseerd).
- er binnen afzienbare tijd een of meerdere biosimilars voor eculizumab beschikbaar komen, evenals een complementremmer pegcetacoplan (Aspaveli®) van een andere fabrikant.

De commissie ziet door de mogelijke komst van biosimilars en een concurrerend middel op de relatief korte termijn mogelijkheden om tot betere prijsafspraken te komen. Echter, wanneer ravulizumab nu wordt toegelaten tot de basisverzekering zonder hiermee rekening te houden, zullen deze onderhandelingsmogelijkheden moeilijk worden. Patiënten zullen immers niet graag teruggezet worden op een middel met een hogere behandel frequentie. De commissie wil echter wel deze concurrentiemogelijkheden die op termijn gaan ontstaan benutten. Zeker gezien het feit dat de kosteneffectiviteit van zowel de behandeling met eculizumab als met ravulizumab zeer ongunstig is, door de vertrouwelijke prijsafpraak weet de commissie echter niet hoe ongunstig. Ondanks het grotere gebruiksgemak, vindt de commissie het ethisch rechtvaardig om geen hogere prijs te accepteren. Ravulizumab werkt immers niet beter. De commissie vindt het namelijk niet uitlegbaar dat een reeds zeer dure behandeling voor een patiëntengroep nog duurder wordt, uitsluitend voor meer gebruiksgemak. En zeker niet wanneer dit bovendien nadelig kan uitpakken voor de onderhandelingsmogelijkheden die ontstaan door de komst van biosimilars en een concurrerend middel. Daarnaast leiden deze meerkosten tot nog meer verdringing elders in de zorg. De commissie is ook kritisch over de vraagprijs van ravulizumab. De commissie vraagt zich af of de inspanningen voor het ontwikkelen en op de markt brengen van ravulizumab wel zo hoog zijn geweest om deze hoge prijs te rechtvaardigen.

Alles overwegende adviseert de commissie om ravulizumab niet op te nemen in de basisverzekering tenzij er een forse prijsreductie behaald wordt. De prijs mag in ieder geval niet hoger zijn dan de onderhandelde prijs van eculizumab, maar er zijn enkele argumenten om een lagere prijs te onderhandelen:

- binnen afzienbare termijn worden concurrerende middelen verwacht (biosimilars en een nieuw product);
- er zijn twijfels over de relatie tussen de vraagprijs en gedane investeringen door de fabrikant;

Verder is de verwachting dat ravulizumab in de toekomst, net als eculizumab, voor meer indicaties beschikbaar komt. De commissie adviseert om bij de prijsonderhandeling hiermee al rekening te houden waarbij aanzienlijke prijsreductie geëist kan worden i.v.m. de beperkte investeringen door de fabrikant bij indicatie-uitbreidingen.

Tot slot complimenteert de commissie het veld dat er reeds een internationaal register bestaat waarin alle gegevens van alle PNH-patiënten worden geregistreerd en er stappen worden gezet om dit register onafhankelijk van de industrie te laten functioneren.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport ravulizumab
(Ultomiris®) bij de behandeling van
volwassen patiënten met paroxismale
nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 27 september 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019044169
Volgnummer	2021024500
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 18

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 27

3.7 Gebruiksgemak 28

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 29

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline tabel 41

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45

Bijlage 8: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FU	Follow up
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LDH	Lactaatdehydrogenase
LS	Least squares
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
OR	Odds ratio
PIG-A	Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A
PNH	Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SEM	Standard error of the mean
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
ULN	Upper limit of normal (bovenste grens van de normaalwaarde)

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Ravulizumab is daarbij vergeleken met eculizumab (Soliris®) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van ravulizumab is direct vergeleken met eculizumab in twee open-label non-inferioriteit studies. De 301 studie betrof een populatie van volwassen patiënten met PNH die complementremmer-naïef waren bij aanvang van de studie, de 302 studie betrof een populatie volwassen patiënten met PNH die klinisch stabiel waren nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld waren met eculizumab. In beide studies werd non-inferioriteit aangetoond op de cruciale uitkomstmaten transfusie-onafhankelijkheid en mate van hemolyse op basis van LDH-spiegel. Zowel ravulizumab als eculizumab hebben waarschijnlijk een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven.

De meest voorkomende bijwerkingen van ravulizumab en eculizumab komen overeen: hoofdpijn, nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, diarree en misselijkheid. Vanwege het brede 95% betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico is het onduidelijk of ravulizumab resulteert in een toename of afname van ernstige ongunstige effecten bij volwassen met PNH ten opzichte van eculizumab. Lange-termijn gegevens over de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab zijn beperkt.

Zowel ravulizumab als eculizumab kennen een intraveneuze toediening, waarbij de toedieningsfrequentie tussen beide middelen verschilt. Ravulizumab wordt achtereenvolgens toegediend, eculizumab tweewekelijks. De ervaring met ravulizumab voor de behandeling van PNH is beperkt, de ervaring met eculizumab is ruim.

Concluderend heeft ravulizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die complementremmer-naïef zijn of klinisch stabiel op behandeling met eculizumab een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van eculizumab. Ravulizumab voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 oktober 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van ravulizumab bij volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

ravulizumab (Ultomiris®) 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie:^[1]

Ultomiris® is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH):

- bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit;
- bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.

Ultomiris® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS), die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab.

Claim van de registratiehouder:

De registratiehouder claimt een therapeutische gelijke waarde met de complementremmer eculizumab. Daarbij geeft de registratiehouder aan dat er een voordeel bij het gebruik van ravulizumab is vanuit het perspectief van de patiënt en eventuele mantelzorger vanwege het verschil in het aantal benodigde intraveneuze toedieningen (8 wekelijks versus 2 wekelijks).

Doseringsadvies:^[1]

Het aanbevolen doseringsschema bestaat uit een oplaaddosis gevolgd door een onderhoudsdosering, toegediend door middel van intraveneuze infusie. De toe te dienen doses zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Voor volwassen patiënten (≥18 jaar) dienen onderhoudsdoses eenmaal per 8 weken te worden toegediend, te beginnen 2 weken na toediening van de oplaaddosis.

Voor een lichaamsgewicht van ≥40 tot <60 kg geldt een oplaaddosis van 2400 mg en een onderhoudsdosis van 3000 mg; voor een lichaamsgewicht van ≥60 tot <100 kg geldt een oplaaddosis van 2700 mg en een onderhoudsdosis van 3300 mg; voor een lichaamsgewicht van ≥100 kg geldt een oplaaddosis van 3000 mg en een onderhoudsdosis van 3600 mg.

Samenstelling:^[1]

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg ravulizumab, geproduceerd in celkweek van Chinese hamsterovariumcellen (CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie. Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing voor infusie 5 mg/ml.

Werkingsmechanisme:^[1]

Ravulizumab is een monoklonaal IgG2/4K-antilichaam dat specifiek bindt aan complementeiwit C5, waardoor het de klieving van dit eiwit tot C5a (het pro-inflammatoire anafylatoxine) en C5b (de initiërende subeenheid van het

terminale complementcomplex [C5b-9]) remt en de vorming van C5b-9 voorkomt. Ravulizumab beschermt de vroege componenten van de complementactivatie die essentieel zijn voor opsonisatie van micro-organismen en voor de klaring van immuuncomplexen.

Bijzonderheden:

In 2016 is ravulizumab aangemeld als weesgeneesmiddel. In 2019 is ravulizumab teruggetrokken van deze lijst op verzoek van de registratiehouder ten tijde van goedkeuring van de registratie. Vereiste voor het behouden van de status 'weesgeneesmiddel' was dat deze status van toepassing was voor beide geregistreerde indicaties, dit was alleen het geval voor PNH.

Op 9 juli 2019 heeft de minister voor Medische Zorg ravulizumab voor de behandeling van PNH in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen geplaatst. Op 30 april 2020 is de indicatie van ravulizumab door de CHMP uitgebreid naar de behandeling van patiënten met aHUS.

Op 23 juli 2021 heeft de CHMP een positieve opinie uitgebracht voor de indicatie uitbreiding naar kinderen van 10 kg of meer voor de behandeling van PNH.

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een niet erfelijke zeldzame beenmergziekte met een zeer variabel klinisch beeld. De belangrijkste kenmerken zijn intravasculaire hemolyse, een sterk verhoogde kans op trombose en cytopenieën.^[2, 3]

PNH ontstaat door een verworven mutatie in het PIG-A gen in de hematopoietische stamcel. Door deze mutatie wordt de vorming van het glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anker verstoord in alle cellen afkomstig van deze stamcel. Hierdoor komen GPI-verankerde eiwitten verminderd of helemaal niet meer tot expressie op de celmembraan van de bloedcellen. De afwezigheid van twee van deze eiwitten (CD55 en CD59) op de membraan van de erythrocyt leidt tot complement-gemedieerde hemolyse.^[3] Bij sommige patiënten hebben alle stamcellen een mutatie, waardoor alle bloedcellen zijn aangedaan. De meeste patiënten hebben echter een combinatie van aangedane en niet-aangedane bloedcellen. Het percentage aangedane bloedcellen noemt men samen de PNH kloon. De grootte van de PNH kloon zegt iets over de ernst van de PNH en de mate van bloedafbraak. Bij patiënten met een kleine PNH kloon (minder dan 10% van de granulocyten met een deficiëntie van GPI anker eiwitten) treden (bijna) geen klinische symptomen van intravasculaire hemolyse op. Bij sommige patiënten is de veroorzaker van PNH een onderliggende beenmergziekte (aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie). De grootte van de PNH kloon neemt dikwijls in de loop van de jaren toe. Verder kan bij sommige patiënten spontane remissie voorkomen.^[4]

1.2.2

Symptomen en ernst

Patiënten met PNH kunnen klachten hebben van onder meer ernstige vermoeidheid, dyspnoe, buikpijn, erectiele dysfunctie, dysfagie, icterus en donkere verkleuring van de urine. De ziekte gaat samen met een wisselende mate van beenmergfalen. Onbehandelde PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting. De mediane overlevingsduur was 22 jaar na diagnose in een cohort van 460 patiënten met PNH.^[5] De meest voorkomende doodsoorzaak

bij patiënten met PNH is een trombo-embolie. Bij elke 10% toename van het percentage granulocyten met deficiënte GPI anker eiwitten neemt het risico op trombosevorming met zo'n 60% toe.^[6] Verder neemt na een eerste trombose het relatief risico op overlijden toe met een factor 5 tot 10.^[7, 8]

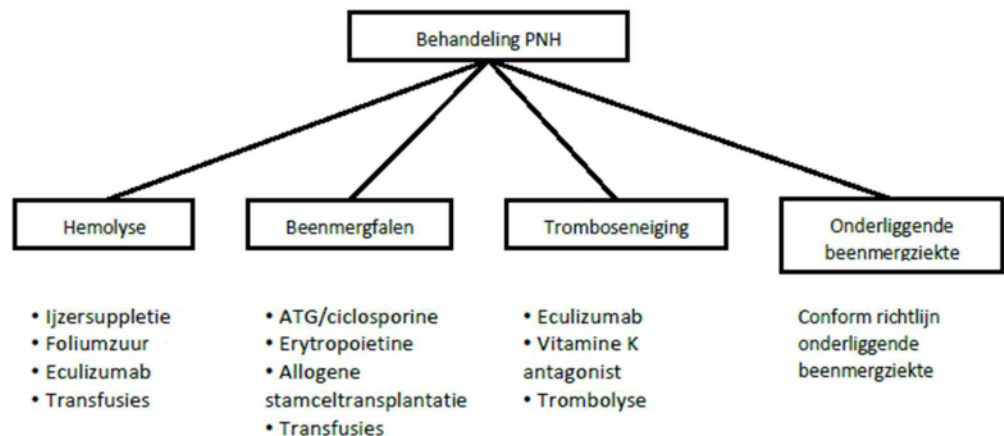
Intravasculaire hemolyse en daaropvolgende vroege bloedplaatjesactivatie kan leiden tot levensbedreigende morbiditeiten en voortijdige mortaliteit. Levensbedreigende complicaties kunnen zijn arteriële en veneuze trombose, nierdysfunctie, gastro-intestinale complicaties, pulmonale hypertensie en eindorgaanschade. De kwaliteit van leven wordt nadelig beïnvloed door ernstige en soms invaliderende vermoeidheid. Hemolyse en de daarmee samenhangende symptomen, hebben een sterk negatieve invloed op het dagelijks leven.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar).^[6] De 15-jaars prevalentie wordt geschat op ~16 per 1 miljoen inwoners en de incidentie op ~1,3 per 1 miljoen inwoners.^[9] In de Nederlandse PNH registratie (onderdeel van de internationale PNH registratie) zijn tot begin 2016 125 patiënten geïncubeerd. Dit betreft een onderschatting van het totale aantal patiënten in Nederland.^[3] Van deze patiënten werd ongeveer de helft behandeld met eculizumab.^[4] Op basis van declaratiedata over de periode 2017-2020 werden gemiddeld 74 patiënten behandeld met eculizumab.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Behandeling dient er op gericht te zijn om de complicaties van PNH te voorkomen, de transfusieafhankelijkheid te verminderen, de kwaliteit van leven te verbeteren en de levensduur van de patiënten te verlengen. De Richtlijn Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie^[3] benoemt vier pijlers om te beoordelen of en welke behandeling van PNH geïndiceerd is, te weten: de mate van hemolyse, de mate van beenmergfalen, de tromboseneiging en de aanwezigheid van een andere beenmergziekte.



Figuur 1. Behandelalgoritme volgens de Richtlijn PNH

Het beschikbaar komen van de eerste complement C5 inhibitor eculizumab/Soliris®) heeft grote gevolgen gehad voor de behandeling van patiënten met PNH. Gezien de aard van de behandeling (onder meer de levenslange behandelduur, 2-wekelijks infuus, infectierisico en het feit dat weer stoppen van de medicatie een extra verhoogd risico op trombose en mogelijk massale hemolyse induceert) en gezien de kosten van de behandeling, is de identificatie van patiënten die baat hebben bij deze behandeling van het grootste belang. Hierbij spelen een goede registratie van patiënten en centralisatie van de behandeling een belangrijke rol.^[3]

De richtlijn geeft een aanbeveling voor een indicatie voor behandeling met eculizumab bij PNH patiënten in een of meer van onderstaande categorieën:

- PNH met ernstige hemolyse, leidend tot transfusie-afhankelijkheid
- Een PNH-gerelateerde trombose
- Hemolyse-geassocieerde complicaties; nierfalen en/of pulmonale hypertensie
- Zwangerschap (vanaf 2e trimester of eerder in geval van verergering van de hemolyse)
- PNH met hemolyse en PNH-gerelateerde symptomen, die in grote mate interfereren met de kwaliteit van leven.
- Uitzonderlijke gevallen, na consensus in de landelijke PNH werkgroep

Het Zorginstituut verwacht dat ravulizumab op dezelfde plaats als eculizumab in het behandelalgoritme van PNH zal worden ingezet.

1.2.5

PNH register

De *Global PNH Registry* is een prospectieve, internationale patiëntenregister. Het doel van het register is om meer te weten te komen over de ziekte en de gunstige en ongunstige effecten van de behandelingen van PNH (inclusief eculizumab).^[10] Het internationale register startte in 2007. In Nederland was de startdatum april 2009. Alle patiënten met een diagnose van PNH of een PNH kloon, die in staat zijn om een informed consent te begrijpen en te ondertekenen komen in aanmerking voor deelname in het register (incl. patiënten die aan fase II en III onderzoeken hebben deelgenomen). Er is geen protocollaire vergelijkende behandelarm. Data wordt verzameld over demografische factoren, klinische test resultaten, omvang van de PNH kloon, klinische uitkomsten (aantal eenheden erythrocyten, LDH-spiegel, trombotische episodes, bijwerkingen, kwaliteit van leven (FACIT-fatigue vragenlijst en EORTC QLQ-C30)), mortaliteit, morbiditeit, zwangerschap, doeltreffende toepassing van eculizumab). In 2020 is een update gepubliceerd over de baseline klinische karakteristieken van 4948 PNH patiënten dit tot midden 2017 zijn geïnccludeerd in het register.^[11]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met PNH met hemolyse en klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit en volwassen patiënten met PNH die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.
Interventie	Ravulizumab (q8w)
Controle-interventie	Eculizumab (q2w)
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">- Transfusie-onafhankelijkheid- Mate van hemolyse (LDH-spiegel in serum) <i>Belangrijke uitkomstmaten</i> <ul style="list-style-type: none">- Kwaliteit van leven- Nierfunctie- Overleving Ongunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">- Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten- Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	PNH is een chronische aandoening. In de SmPC wordt daarom aangeraden de patiënt levenslang te behandelen met ravulizumab, tenzij stopzetten van de behandeling met ravulizumab klinisch geïndiceerd is. Studies met een follow-up duur van tenminste één jaar is gewenst.
Studiedesign	Gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studie waarin ravulizumab <i>head-to-head</i> vergeleken wordt met eculizumab.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Gunstige effecten

Transfusie-onafhankelijkheid

In de Richtlijn PNH wordt beschreven dat de behandeling onder andere erop gericht dient te zijn om de transfusieafhankelijkheid te verminderen. Het percentage patiënten dat geen transfusie nodig heeft wordt als cruciale uitkomstmaat beschouwd.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar.

Mate van hemolyse

De mate van hemolyse wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Een uitkomstmaat voor de mate van hemolyse is de lactaatdehydrogenase (LDH)-spiegel (in serum). De normaalwaarde voor de LDH-concentratie is 135 tot 225 eenheden per liter (u/l). [Algemeen overzicht referentiewaarden | NVKC]. De uitkomstmaat LDH-spiegel kan zowel beoordeeld worden als het bereiken van de normaalwaarde, als het percentage verandering in LDH-concentratie.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar voor het percentage verandering in LDH-concentratie. Het bereiken van de normaalwaarde kan als klinisch relevant worden beschouwd.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D. Kwaliteit van leven gerelateerd aan vermoeidheid bij een chronische aandoening kan worden gemeten door middels van de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale (FACIT-Fatigue)* vragenlijst. Dit instrument bestaat uit 13 items die de zelf-gerapporteerde vermoeidheid en de impact op dagelijkse activiteit en functioneren beoordelen. De validiteit van de FACIT-Fatigue is aangetoond in PNH patiënten.^[12]

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van ≥ 3 punten op de FACIT-Fatigue score wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering.^[14, 15]

Bij de herbeoordeling van eculizumab bij de behandeling van PNH (Zorginstituut, 2017)^[4] is ervoor gekozen om harde uitkomstmaten zoals overleving en nierfunctie mee te nemen als cruciale uitkomstmaten. Indien beschikbaar zullen deze uitkomstmaten worden meegenomen in de huidige beoordeling van ravulizumab bij de behandeling van PNH.

Ongunstige effecten

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij ravulizumab en eculizumab.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventie-gerelateerde) ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over ravulizumab en eculizumab bij volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public

Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Bij voorkeur: Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek van ravulizumab versus eculizumab in volwassen patiënten met PNH;
- Engelstalige artikelen.

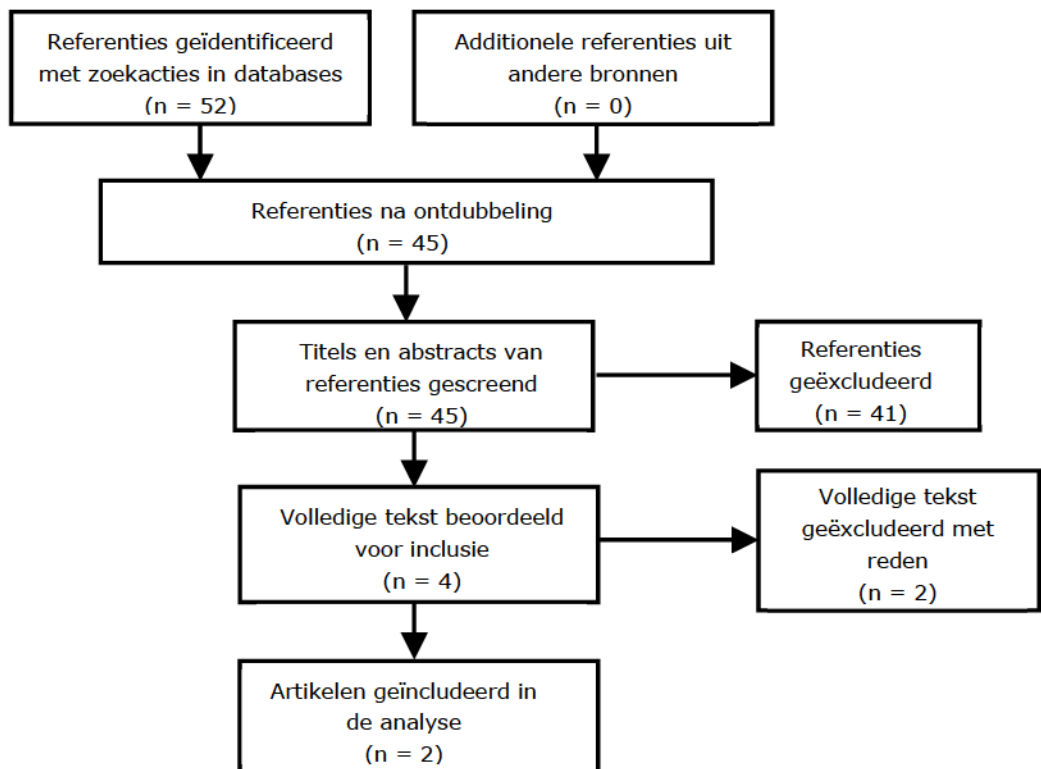
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 45 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn twee studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Een publicatie van Lee et al. waarin ravulizumab werd vergeleken met eculizumab bij volwassen patiënten met PNH die niet eerder behandeld zijn met een complementremmer (301 studie).^[16]
- Een publicatie van Kulasekararaj et al. waarin ravulizumab werd vergeleken met eculizumab bij volwassen patiënten met PNH die klinisch stabiel zijn nadat ze eerder zijn behandeld met eculizumab (302 studie).^[17]

Daarnaast zijn er twee lange-termijn extensie studies van ravulizumab, geëxcludeerd op basis van de PICO, meegenomen als ondersteunend bewijs:

- Een publicatie van Schrezenmeier et al. waarin de lange-termijn werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab werd vergeleken met eculizumab bij volwassen patiënten met PNH die niet eerder behandeld zijn met een complementremmer (301 extensie studie).^[18]
- Een publicatie van Kulasekararaj et al. waarin de lange-termijn werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab werd vergeleken met eculizumab bij volwassen patiënten met PNH die klinisch stabiel zijn nadat ze eerder zijn behandeld met eculizumab (302 extensie studie).^[19]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

301 studie (Lee et al. 2019)

De werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab zijn onderzocht in een fase 3, multicenter, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, open-label studie. Het doel van de studie was het beoordelen van non-inferioriteit van ravulizumab versus eculizumab in volwassen patiënten met PNH die niet eerder behandeld zijn met een complementremmer. De studie bestond uit een screeningsperiode van 4 weken en een gerandomiseerde behandelperiode van 26 weken, gevolgd door een extensieperiode tot aan 2 jaar waarin alle patiënten werden behandeld met ravulizumab.

Patiënten die in aanmerking kwamen voor inclusie waren 18 jaar en ouder met een gedocumenteerde diagnose van PNH, bevestigd met *high-sensitivity flow cytometry* van rode en witte bloedcellen met een granulocyten of monocyten kloon grootte van tenminste 5% en LDH-spiegel $\geq 1,5 \times$ *upper limit of normal* (ULN) bij screening. Patiënten werden geëxcludeerd wanneer zij op het moment van screening of eerder behandeld werden met een complementremmer. Alle patiënten moesten tot 3 jaar voorafgaand aan studiedeelname gevaccineerd zijn voor meningokokken.

Stratificatie van patiënten gebeurde op basis van transfusie geschiedenis en LDH-spiegel bij screening. Patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ravulizumab of eculizumab. Patiënten in de ravulizumab groep ontvingen een gewichtsafhankelijke oplaaddosis (2400-3000 mg) op dag 1, gevolgd door een gewichtsafhankelijke onderhoudsdosis (3000-3600 mg) op dag 15 en elke 8 weken daarna. Patiënten in de eculizumab groep ontvingen een oplaaddosis van 600 mg op dag 1, 8, 15 en 22, gevolgd door een tweewekelijkse onderhoudsdosis van 900 mg.^[20]

De co-primaire uitkomstmaten waren het vermijden van transfusie, gedefinieerd als het percentage van patiënten transfusie-onafhankelijk bleven en geen transfusie nodig hadden volgende de per protocol gespecificeerde richtlijnen tot aan dag 183, en hemolyse zoals gemeten door LDH normalisatie (ULN, 246 U/L) vanaf dag 29 tot aan dag 183. De grenzen voor non-inferioriteit waren gebaseerd op de co-primaire eindpunten en werden bereikt wanneer de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in percentage vermijden van transfusie tussen ravulizumab en eculizumab groter dan -20% was en wanneer de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio (OR) voor LDH-normalisatie van ravulizumab versus eculizumab groter was dan 0,39. In totaal werden 246 patiënten gerandomiseerd, 125 naar ravulizumab en 121 naar eculizumab. De gerandomiseerde studieperiode van 26 weken werd door 244 patiënten voltooid. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

302 studie (Kulasekaraj et al. 2019)

De werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab zijn onderzocht in een fase 3, multicenter, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, open-label studie. Het doel van de studie was het beoordelen van non-inferioriteit van ravulizumab versus eculizumab in volwassen patiënten met PNH die klinisch stabiel zijn na behandeling met eculizumab. De studie bestond uit een screeningsperiode van 4 weken en een gerandomiseerde behandelperiode van 26 weken, gevolgd door een extensieperiode tot aan 2 jaar waarin alle patiënten werden behandeld met ravulizumab.

Patiënten die in aanmerking kwamen voor inclusie waren 18 jaar en ouder met een gedocumenteerde diagnose van PNH, bevestigd met *high-sensitivity flow cytometry* van rode en witte bloedcellen met een granulocyten of monocyten kloon grootte van tenminste 5%, en klinisch stabiel op behandeling met eculizumab. Patiënten moesten 6 maanden of langer behandeld zijn met eculizumab volgens het goedgekeurde dosisschema voorafgaand aan studiedeelname, een LDH-spiegel $\geq 1,5$ x ULN bij screening hebben, en gevaccineerd zijn voor meningokokken.

Stratificatie van patiënten gebeurde op basis van transfusie geschiedenis. Patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ravulizumab of eculizumab. Patiënten in de ravulizumab groep ontvingen een gewichtsafhankelijke oplaaddosis (2400-3000 mg) op dag 1, gevolgd door een gewichtsafhankelijke onderhoudsdosis (3000-3600 mg) op dag 15 en elke 8 weken daarna. Patiënten in de eculizumab groep ontvingen een oplaaddosis van 600 mg op dag 1, 8, 15 en 22, gevolgd door een tweewekelijkse onderhoudsdosis van 900 mg.

De primaire uitkomstmaat was hemolyse, gemeten door middel van het percentage verandering in LDH-spiegel van baseline tot dag 183. Bijwerkingen werden geregistreerd naar soort, incidentie en ernst. Een non-inferioriteit grens van 15% werd aangehouden voor het percentage verandering in LDH van baseline tot dag 183. In totaal werden 197 patiënten gerandomiseerd, waarvan 2 patiënten zich terugtrokken voorafgaand aan studiedeelname. Van de 195 patiënten, ontvingen 97 patiënten ravulizumab en 98 eculizumab. De gerandomiseerde studieperiode van 26 weken werd door 191 patiënten voltooid. Voorafgaand aan studiedeelname werden patiënten gemiddeld 5,8 jaar behandeld met eculizumab. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

De gunstige effecten worden apart besproken voor volwassen PNH patiënten die complementremmer-naïef waren voorafgaand aan studiedeelname en voor volwassen PNH patiënten die klinisch stabiel waren na behandeling met eculizumab voorafgaand aan studiedeelname vanwege het verschil in klinische voorgeschiedenis.

Ravulizumab versus eculizumab in volwassen complementremmer-naïve PNH patiënten

Transfusie-onafhankelijkheid

In 92 patiënten (73,6%) in de ravulizumab groep en in 80 patiënten (66,1%) in de eculizumab groep werd transfusie vermeden. Het vermijden van transfusie was

gedefinieerd als het percentage patiënten die transfusie-onafhankelijk bleven en geen transfusie nodig hadden volgens het vooraf gespecificeerde protocol gedurende de studieperiode van 26 weken. Het verschil in percentage patiënten dat transfusie vermeed tussen de twee behandelarmen was 6,8% (95% BI: -4,66% tot 18,14%). De onderste grens van het 95% BI was groter dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsgrens van -20%, waardoor geconcludeerd kan worden dat ravulizumab niet inferieur is aan eculizumab met betrekking tot transfusie-onafhankelijkheid. Op basis van de gerapporteerde aantallen in de studie is het relatieve risico berekend voor het vermijden van transfusie (RR: 1,10, 95% BI: 0,95 tot 1,30). Omdat het een objectieve uitkomstmaat betreft, wordt het risico op bias door het niet blinderen als laag ingeschat. Aangezien er geen bekende klinische relevantiegrens is voor een verschil in het percentage transfusie-onafhankelijkheid is, is het onbekend of het percentage klinisch relevant is.

Gradeconclusie: Behandeling met ravulizumab is niet inferieur (bewijs van hoge kwaliteit) aan eculizumab op basis van het percentage patiënten dat transfusie-onafhankelijk bleef.

Mate van hemolyse

In de 301 studie werd de mate van hemolyse zowel gerapporteerd als LDH-normalisatie (LDH-spiegel $\leq 1 \times$ ULN van dag 29 tot aan dag 183) als het percentage verandering in LDH-spiegel gedurende de studieperiode. De gecorrigeerde incidentie van LDH-normalisatie was 0,54 voor de ravulizumab groep en 0,49 voor de eculizumab groep. De gecorrigeerde OR voor de vergelijking tussen ravulizumab en eculizumab was 1,19 (95% BI: 0,80 tot 1,77). De onderste grens van het 95% BI was groter dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsgrens van 0,39, waardoor geconcludeerd kan worden dat ravulizumab niet inferieur is aan eculizumab met betrekking tot LDH-normalisatie. Op basis van de gerapporteerde geschatte incidentie in de studie is het relatieve risico berekend voor normalisatie van de LDH-spiegel (RR: 1,09, 95% BI: 0,89 tot 1,28).

Op baseline was de gemiddelde LDH-spiegel 1633,53 (SD: 778,75) U/L in de ravulizumab groep en 1578,30 (SD: 727,06) U/L in de eculizumab groep. Het gemiddelde percentage verandering (*least square (LS) mean*) in LDH van baseline tot aan dag 183 was -76,84% (*standard error of the mean [SEM]*: 1,58%) voor de ravulizumab groep en -76,02% (SEM: 1,62%) voor de eculizumab groep. Het gemiddelde (*LS mean*) verschil tussen de behandelarmen was -0,83% (95% BI: -5,21% tot 3,56%). De bovenste grens van het 95% BI was groter dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsgrens van 20%, waardoor geconcludeerd kan worden dat ravulizumab niet inferieur is aan eculizumab met betrekking tot percentuele verandering in LDH-spiegel. Omdat het een objectieve uitkomstmaat betreft, wordt het risico op bias door het niet blinderen als laag ingeschat.

Gradeconclusie: Behandeling met ravulizumab is niet inferieur (bewijs van hoge kwaliteit) aan eculizumab op basis van LDH-spiegel normalisatie en het gemiddelde percentage verandering in LDH-spiegel.

Kwaliteit van leven

De gemiddelde score op de FACIT-Fatigue schaal was 36,66 in de ravulizumab groep en 36,94 in de eculizumab groep op baseline van de 301 studie. De FACIT-Fatigue score heeft een bereik van 0 tot 52 punten, waarbij een hoge score een hogere kwaliteit van leven impliceert. Op dag 183, was de gemiddelde verandering (*LS mean*) in FACIT-Fatigue score 7,07 (SEM: 0,77) voor ravulizumab en 6,40 (0,79) voor eculizumab. Het gemiddelde (*LS mean*) verschil tussen de twee

behandelarmen was 0.67 (95% BI: -1,21 tot 2,55). De onderste grens van het 95% BI was groter dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsgrens van -5, waardoor geconcludeerd werd dat ravulizumab niet inferieur is aan eculizumab met betrekking tot kwaliteit van leven gemeten met de FACIT-Fatigue score. Een klinisch relevante verbetering van ≥ 3 punten in FACIT-Fatigue score werd geobserveerd in 61.6% van de ravulizumab-behandelde patiënten en 58.7% van de eculizumab-behandelde patiënten.

Er is afgewaardeerd voor risk of bias, aangezien patiënten en behandelaren ongeblindeerd waren en dit deze subjectieve uitkomstmaat mogelijk beïnvloed kan hebben.

Gradeconclusie: Zowel bij behandeling met ravulizumab als eculizumab neemt de gemiddelde kwaliteit van leven met betrekking tot vermoeidheid waarschijnlijk klinisch relevant toe (bewijs van middelmatige kwaliteit) op basis van metingen met de FACIT-Fatigue score.

Ravulizumab versus eculizumab in volwassen PNH patiënten die klinisch stabiel zijn op eculizumab

Transfusie-onafhankelijkheid

In 85 patiënten (87,6%) in de ravulizumab groep en in 81 patiënten (82,7%) in de eculizumab groep werd transfusie vermeden. Het vermijden van transfusie was gedefinieerd als het percentage patiënten die transfusie-onafhankelijk bleven en geen transfusie nodig hadden volgens vooraf gespecificeerde protocol gedurende de studieperiode van 26 weken. In deze analyse waren 2 patiënten in de ravulizumab groep en 3 patiënten in de eculizumab groep opgenomen die voldeden aan de vooraf gespecificeerde criteria voor transfusie, maar geen transfusie ontvingen tijdens de studieperiode. Het verschil in percentage patiënten dat transfusie vermeed tussen de twee behandelarmen was 5,5% (95% BI: -4,27% tot 15,68%). De onderste grens van het 95% BI was groter dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsgrens van -20%, waardoor geconcludeerd kan worden dat ravulizumab niet inferieur is aan eculizumab met betrekking tot transfusie-onafhankelijkheid. Het verschil in transfusie-onafhankelijkheid was consistent met resultaten van de analyse waarin deze uitkomstmaat werd geanalyseerd onafhankelijk van transfusiebehoefte volgens het vooraf gespecificeerde protocol.

Op basis van de gerapporteerde aantallen in de studie is het relatieve risico berekend voor het vermijden van transfusie (RR: 1,10, 95% BI: 0,95 tot 1,30). Omdat het een objectieve uitkomstmaat betreft, wordt het risico op bias door het niet blinderen als laag ingeschat. Aangezien er geen bekende klinische relevantiegrens is voor een verschil in het percentage transfusie-onafhankelijkheid is, is het onbekend of het percentage klinisch relevant is.

Gradeconclusie: Behandeling met ravulizumab is niet inferieur (bewijs van hoge kwaliteit) aan eculizumab op basis van het percentage patiënten dat transfusie-onafhankelijk bleef.

Mate van hemolyse

In de 302 studie was het percentage verandering in LDH-spiegel gedurende de studieperiode de primaire uitkomstmaat. Daarnaast werd de mate van hemolyse gerapporteerd als LDH-normalisatie (LDH-spiegel $\leq 1 \times$ ULN van dag 29 tot aan dag 183) als secundaire uitkomstmaat. Op baseline was de gemiddelde LDH-spiegel 228,01 U/L in de ravulizumab groep en 235,22 U/L in de eculizumab groep. Het gemiddelde percentage verandering (*LS mean*) in LDH van baseline tot aan dag 183 was minder dan 1% in de ravulizumab arm (-0,82% [SEM: 30,03%]) en betrof een toename van meer dan 8% in de ravulizumab arm (8,39% [SEM: 3,041%]). Het

gemiddelde (*LS mean*) verschil tussen de behandelarmen was -9.21% (95% BI: -18.84% tot 0.42%). De bovenste grens van het 95% BI was groter dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsgrens van 15%, waardoor geconcludeerd kan worden dat ravulizumab niet inferieur is aan eculizumab met betrekking tot percentuele verandering in LDH-spiegel. Omdat het een objectieve uitkomstmaat betreft, wordt het risico op bias door het niet blinderen als laag ingeschat.

Op dag 183 werd LDH-normalisatie bereikt bij 64 patiënten (66,0%) die behandeld werden met ravulizumab en bij 58 patiënten (59,2%) die behandeld werden met eculizumab. Wanneer de baseline LDH niet meegenomen werd als variabele in het model, werd een gecorrigeerde OR gerapporteerd van 1,18 (95% BI: 0,74 tot 1,89) voor de vergelijking van ravulizumab en eculizumab. De gecorrigeerde incidentie van LDH-normalisatie na de eerste toediening van de studiemedicatie was 0,61 (95% BI: 0,51 tot 0.70) voor de ravulizumab groep en 0,57 (95% BI: 0,47 tot 0.66) voor de eculizumab groep. Voor deze additionele secundaire uitkomstmaat was geen non-inferioriteitsmarge gedefinieerd.

Gradeconclusie: Behandeling met ravulizumab is niet inferieur (bewijs van hoge kwaliteit) aan eculizumab op basis van het gemiddelde percentage verandering in LDH-spiegel.

Kwaliteit van leven

In de 302 studie was de gemiddelde score op de FACIT-Fatigue schaal 42,54 in de ravulizumab groep en 40,69 in de eculizumab groep op baseline. In beide behandelarmen werd een verbetering in FACIT-Fatigue score geobserveerd gedurende de behandelperiode, waarbij patiënten in de ravulizumab groep op elk meetmoment vanaf dag 8 minder moeheid rapporteerden dan patiënten in de eculizumab groep. Op dag 183, was de gemiddelde verandering (*LS mean*) in FACIT-Fatigue score 2,01 (SEM: 0,70) voor ravulizumab en 0,54 (SEM: 0,70) voor eculizumab. Het gemiddelde verschil (*LS mean*) tussen de twee behandelarmen was 1,47 (95% BI: -0,21 tot 3,15). De onderste grens van het 95% BI was groter dan de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsgrens van -3, waardoor geconcludeerd werd dat ravulizumab niet inferieur is aan eculizumab met betrekking tot kwaliteit van leven gemeten met de FACIT-Fatigue score.

Er is afgewaardeerd voor risk of bias, aangezien patiënten en behandelaren ongeblindeerd waren en dit deze subjectieve uitkomstmaat mogelijk beïnvloed kan hebben.

Gradeconclusie: Zowel bij behandeling met ravulizumab als eculizumab neemt de gemiddelde kwaliteit van leven met betrekking tot vermoeidheid waarschijnlijk klinisch relevant toe (bewijs van middelmatige kwaliteit) op basis van metingen met de FACIT-Fatigue score.

3.3.1

Overige overwegingen

Harde uitkomstmaten zoals overleving en nierfunctie zijn als cruciale uitkomstmaten meegenomen in de herbeoordeling van eculizumab bij de behandeling van PNH (Zorginstituut, 2017)^[4]. In de huidige beoordeling waarbij ravulizumab is vergeleken met eculizumab op basis van twee non-inferioriteitstudies zijn geen gegevens gerapporteerd over nierfunctie. Met betrekking tot mortaliteit werden geen verschillen geobserveerd tussen patiënten behandeld met ravulizumab of eculizumab in beide klinische studies; één patiënt in de 301 studie overleed aan longkanker tijdens de extensiefase. Naast deze harde uitkomstmaten was het aantal trombotische episodes een cruciale uitkomstmaat in de pakketbeoordeling van eculizumab. Gegevens over deze uitkomstmaat zijn in de geïncludeerde studies gerapporteerd als ongunstig effect (*major adverse vascular event*) van de

studiemedicatie. In de totale populatie in de twee fase 3 studies werd trombose gerapporteerd in 2 patiënten in de ravulizumab groep en 1 patiënt in de eculizumab groep. Deze ongunstige effecten zijn meegenomen in de beschrijving van de ongunstige effecten.

PNH is een chronische aandoening waarbij een follow-up van tenminste één jaar gewenst is zoals aangegeven in de PICO. De twee direct vergelijkende studies naar ravulizumab in vergelijking tot eculizumab hebben een gerandomiseerde behandelduur van 26 weken. De CHMP beschouwde deze behandeltermijn acceptabel omdat de duur van de studie overeenkomt met de klinische studies van eculizumab en omdat 6 maanden voldoende lijkt voor de vergelijking van ravulizumab met eculizumab. Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat in deze periode alleen de oplaaddosis en drie onderhoudsdoses van ravulizumab voldoende kunnen worden bestudeerd. Hoewel het Zorginstituut het eens is dat de gerandomiseerde fase van de 301 studie en 302 studie voldoende is voor de directe vergelijking van ravulizumab en eculizumab bij de behandeling van PNH, worden de lange-termijn follow-up gegevens van beide non-inferioriteit studies meegenomen als ondersteunend bewijs.

In de extensiefase van de 301 studie vervolgden 124 complementremmer-naïeve patiënten behandeling met ravulizumab, 119 patiënten stapten over van eculizumab naar ravulizumab.^[18] Gedurende de extensieperiode van 26 weken werd LDH-normalisatie bereikt in 43,5% in de ravulizumab-ravulizumab groep en in 40,3% in de eculizumab-ravulizumab groep. Het percentage transfusie-onafhankelijkheid in deze groepen was respectievelijk 76,6% en 67,2%. Bij patiënten die in de gerandomiseerde fase transfusie-onafhankelijk bleven, werd dit bij 90,2% van de patiënten in de ravulizumab-ravulizumab groep en 87,3% in de eculizumab-ravulizumab groep gehandhaafd. Het percentage patiënten dat een klinisch relevant verschil op de FACIT-Fatigue score rapporteerde was 64,5% in de ravulizumab-ravulizumab groep en 57,1% in de eculizumab-ravulizumab groep.

In de extensiefase van de 302 studie (waarbij patiënten bij aanvang van de gerandomiseerde fase klinisch stabiel waren op behandeling met eculizumab) vervolgden 96 patiënten behandeling met ravulizumab en 95 patiënten stapten over van eculizumab op ravulizumab.^[19] Patiënten in beide behandelarmen hadden een duurzame respons wat betreft het percentage verschil in LDH-spiegels; een toename van gemiddeld 8,8% (SD: 29%) werd gezien in de ravulizumab-ravulizumab groep tegenover 5,8% (SD: 27%) in de eculizumab-ravulizumab groep. Tijdens de extensieperiode was het gemiddelde LDH-niveau ongeveer 1 x de ULN. Bij patiënten die in de gerandomiseerde fase transfusie-onafhankelijk bleven, werd dit bij 92,9% van de patiënten in de ravulizumab-ravulizumab groep en 93,8% in de eculizumab-ravulizumab groep gehandhaafd. De gemiddelde FACIT-Fatigue scores aan het eind van de extensiefase kwamen overeen met scores aan het eind van de gerandomiseerde fase.

De klinische fase 3 studies hebben een open-label design. De CHMP geeft aan dat een open-label design bij de directe vergelijking van ravulizumab en eculizumab redelijk is vanwege het duidelijke verschil in het aantal infusies en daarbij het aantal benodigde schijn infusies die benodigd zouden zijn voor een geblindeerde trial.^[21] Bij het beoordelen van de kwaliteit van het bewijs aan de hand van de GRADE methode is rekening gehouden met het open-label design van de studies; er is afgewaardeerd voor het risico op bias voor de subjectieve uitkomstmaat kwaliteit van leven. Hoewel een ongeblindeerde studie het risico op bias vergroot, verwacht het Zorginstituut dat het design van de studie geen relevante invloed heeft op de cruciale uitkomstmaten in deze beoordeling. Hemolyse zoals gemeten met LDH werd gemeten in het laboratorium en werd niet beïnvloed door de kennis van de

onderzoeker of patiënt over het toegewezen geneesmiddel. In de 301 studie werd in beide armen vermindering van hemolyse verwacht, in de 302 studie werd weinig of geen verschil in vermindering van hemolyse verwacht vanwege de eerdere behandeling met eculizumab in deze groep patiënten. Voor het bepalen van de transfusiebehoefte van een patiënt werd gebruik gemaakt van een vooraf gespecificeerd protocol. Patiënten die voldeden aan deze criteria werden beschouwd als transfusie behoevend, onafhankelijk van het feit of de patiënt daadwerkelijk transfusie onderging.

De vergelijking tussen ravulizumab en eculizumab in de twee klinische studies was op basis van non-inferioriteit. In een non-inferioriteitsstudie geeft het resultaat van een per protocol analyse meestal de meer conservatieve schatting van het behandelingseffect, omdat hier alleen gerekend wordt met personen die het onderzoek hebben voltooid.^[22] De effectiviteitsanalyses in de gepubliceerde studies zijn gebaseerd op de *intention to treat* populatie. In de EPAR staat vermeld dat de registratiehouder de analyses met betrekking tot de (co)-primaire eindpunten en secundaire eindpunten heeft uitgevoerd op de per protocol populatie als sensitiviteitsanalyse.^[21] In beide studies waren de *intention to treat* populatie en per protocol populatie vrijwel gelijk: in de 301 studie was in elke arm 1 patiënt minder opgenomen, in de 302 studie waren respectievelijk 4 en 5 patiënten minder opgenomen in de ravulizumab en eculizumab groep. De per protocol analyses kwamen dan ook overeen met de *intention to treat* analyses.

3.4

Ongunstige effecten

In de gecombineerde patiëntenpopulatie van de 301 studie en 302 studie trad er bij 195 van de 222 patiënten (87,8%) die behandeld werden met ravulizumab een ongunstig effect op. In de eculizumab groep trad er bij 191 van de 219 patiënten (87,2%) een ongunstig effect op. De meest frequent optredende ongunstige effecten zijn gepresenteerd in Tabel 2.

Tabel 2: Ongunstige effecten van ravulizumab vergeleken met eculizumab bij patiënten met volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)^[21]

	ravulizumab	eculizumab
meest frequent (≥5%)	Hoofdpijn (32%), nasofaryngitis (14%), infectie van de bovenste luchtwegen (14%), diarree (9%), misselijkheid (9%), pyrexie (7%), pijn in extremiteiten (6%), buikpijn (6%), duizeligheid (5%), orofaryngeale pijn (5%), artralgie (5%)	Hoofdpijn (26%), nasofaryngitis (17%), misselijkheid (9%), pyrexie (8%), hoesten (8%), infectie van de bovenste luchtwegen (8%), buikpijn (7%), orofaryngeale pijn (7%), pijn op de borst (6%), duizeligheid (6%), diarree (6%), myalgie (6%), artralgie (6%) pijn in extremiteiten (5%)
ernstig		

Ravulizumab versus eculizumab in volwassen complementremmer-naïve PNH patiënten

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In totaal trad er in de 301 studie bij 11 van de 125 patiënten (8,8%) in de ravulizumab groep een ernstig ongunstig effect op en bij 9 van de 121 patiënten (7,4%) behandeld met eculizumab. Deze aantallen resulteren in een relatief risico van 1,19 (95% BI: 0,51 tot 2,75). Absoluut betekent dit dat er per 100 met

ravulizumab behandelde patiënten, er 1 ernstig ongunstig effect meer optreedt vergeleken met 100 patiënten die behandeld worden met eculizumab. Pyrexie was het enige ernstige ongunstige effect dat in meer dan 1 patiënt werd waargenomen (1 ravulizumab patiënt en 2 eculizumab patiënten). Er werden geen meningokokkeninfecties gemeld. Andere ernstige infecties kwamen voor bij 2 patiënten in de ravulizumab arm (1,6%) en bij 4 patiënten in de eculizumab arm (3,3%). In de publicatie wordt niet gespecificeerd of de ernstige ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie. Eén patiënt in de eculizumab arm overleed aan longkanker in de extensiefase van de studie. Er is twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat beide grenzen van het 95% betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overschrijden.

Gradeconclusie: Door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval van het relatief risico is het onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of behandeling met ravulizumab kan resulteren in een klinisch relevante toename van het aantal ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de 301 studie staakten 2 patiënten in de eculizumab arm met de studie vanwege (ernstige) ongunstige effecten; 1 patiënt staakte op verzoek van de arts, 1 patiënt trok het *informed consent* in.

Het relatieve risico kan niet worden berekend (aangezien delen door 0 niet mogelijk is). Omdat het in absolute getallen om een klein verschil gaat, is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Behandeling met ravulizumab resulteert waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) in een klinisch relevante afname van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met eculizumab.

Ravulizumab versus eculizumab in volwassen PNH patiënten die klinisch stabiel zijn op eculizumab

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In totaal trad er in de 302 studie bij 4 van de 97 patiënten (4,1%) in de ravulizumab groep een ernstig ongunstig effect op en bij 8 van de 98 patiënten (8,2%) behandeld met eculizumab. Deze aantallen resulteren in een relatief risico van 0,51 (95% BI: 0,16 tot 1,62). Absoluut betekent dit dat er per 100 met ravulizumab behandelde patiënten, er 4 minder ernstige ongunstige effecten optreden vergeleken met 100 patiënten die behandeld worden met eculizumab. Pyrexie en hemolyse waren de enige ernstige ongunstige effecten die werden gerapporteerd in meer dan 1 patiënt (respectievelijk 3 en 2 patiënten, allen in de eculizumab groep). Geen van de patiënten overleed tijdens de studie en er werden geen gevallen van meningokokkeninfecties gemeld. Andere ernstige infecties kwamen voor bij 2 patiënten in de ravulizumab arm (2,1%) en bij 1 patiënt in de eculizumab arm (1,0%). In de publicatie wordt niet gespecificeerd of de ernstige ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie.

Er is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat de bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overschrijdt.

Gradeconclusie: Door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker (bewijs van middelmatige kwaliteit) of behandeling met ravulizumab resulteert in een klinisch relevante verlaging van het aantal ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Vier patiënten staakten de studie, 1 in de ravulizumab groep en 3 in de eculizumab

groep. Geen van de patiënten in de 302 studie stakten als gevolg van ongunstige effecten.

3.4.1

Overige overwegingen

Hoewel er geen grote verschillen zijn gerapporteerd in de ongunstige effecten van ravulizumab in vergelijking met eculizumab, zijn er geen direct vergelijkende gegevens beschikbaar met een langere follow-up. Aangezien PNH een chronische aandoening is, wordt het ontbreken van lange-termijn gegevens ook door de CHMP beschouwd als een belangrijke beperking. In de gerandomiseerde fase van de klinische non-inferioriteit studies werden patiënten 26 weken behandeld met ravulizumab of eculizumab, met een mediane toediening van 4 ravulizumab infusies. Er zijn twee extensiestudies uitgevoerd met een follow-up periode van 26 weken. In de extensiefase van de 301 studie (complementremmer-naïeve patiënten) werden geen nieuwe bijwerkingen gerapporteerd ten opzichte van de gerandomiseerde fase. Over het algemeen nam de incidentie van de ongunstige effecten af over de tijd. In de extensiefase werden geen meningokokkeninfecties geobserveerd.^[18] In de extensiefase van de 301 studie (klinisch stabiele patiënten op behandeling met eculizumab) werd een afname van ongunstige effecten geobserveerd, maar een toename van ernstige ongunstige effecten (7,2% in de gerandomiseerde fase tegenover 13,5% in de extensiefase).^[21] In deze studie werden tevens geen nieuwe ongunstige effecten en meningokokkeninfecties gerapporteerd.^[19]

3.5

Ervaring

De ervaring met ravulizumab en eculizumab is weergegeven in Tabel 3. De ervaring met ravulizumab is beperkt, in 2019 is ravulizumab geregistreerd voor de behandeling van PNH. Eculizumab is in 2007 toegelaten op de markt voor de behandeling van PNH.

Tabel 3: Ervaring met ravulizumab vergeleken met eculizumab

	<i>ravulizumab</i>	<i>eculizumab</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2019)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (2007)

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Voor zowel ravulizumab als eculizumab geldt dat deze middelen niet gestart mogen worden bij patiënten met een aanhoudende *Neisseria meningitidis*-infectie en bij patiënten die op dat moment niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, tenzij zij profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen tot 2 weken na vaccinatie.

Specifieke groepen

Op 22 juli 2021 is een positieve opinie afgegeven door de CHMP voor het gebruik van ravulizumab bij de behandeling van kinderen met PNH met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer. Het Zorginstituut verwacht daarom dat ravulizumab ook toepasbaar is bij kinderen met PNH met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer. Eculizumab is toepasbaar bij zowel kinderen als volwassenen.

Het gebruik van ravulizumab bij zwangere vrouwen kan worden overwogen na beoordeling van de risico's en voordelen. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Bij eculizumab wordt vermeld dat het bekend is dat humaan IgG door de placentabarrière gaat en eculizumab kan dus aanleiding geven tot remming van het terminale complement in de bloedsomloop van de foetus. Daarom mag eculizumab niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Daarbij wordt aangegeven dat er geen effecten op de met moedermelk gevoede zuigeling verwacht, aangezien beperkte beschikbare gegevens suggereren dat eculizumab niet wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij ravulizumab en eculizumab. Chronische intraveneuze behandeling met humaan immunoglobuline (i.v. Ig) kan, door de neonatale Fc-receptor (FcRn), een versturende werking hebben op het endosomale recyclingmechanisme van monoklonale antilichamen, zoals ravulizumab en eculizumab, en kan daarbij de serumconcentratie van deze middelen verlagen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij gebruik van ravulizumab en eculizumab gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen. Samenvattend hebben deze betrekking op het risico op meningokokkeninfectie en andere systemische infecties, immunisatie, het optreden van immunogeniciteit, infusiereacties en het natriumgehalte bij patiënten op een gecontroleerd natriumdiet.

Overig

Indien bij patiënten met PNH de behandeling met ravulizumab of eculizumab wordt gestaakt, dienen zij nauwlettend te worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse (verhoogde LDH-spiegels in combinatie met plotselinge afname PNH-kloongrootte of een daling van het hemoglobineniveau). Patiënten die stoppen met het gebruik van ravulizumab of eculizumab dienen respectievelijk ten minste gedurende 16 of 8 weken regelmatig te worden gecontroleerd om ernstige hemolyse en andere reacties op te sporen. Indien er na staking van de behandeling tekenen en symptomen van hemolyse optreden, waaronder een verhoogd LDH-gehalte, overweeg dan de behandeling met een complementremmer te hervatten.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Ravulizumab is weergegeven in Tabel 4. Ravulizumab moet worden toegediend door middel van intraveneuze infusie door een filter van 0,2 µm en mag niet worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie. De minimale duur van de infusie is 25 tot 75 minuten, afhankelijk van het lichaamsgewicht. Bij patiënten die overschakelen van eculizumab op ravulizumab, dient de oplaaddosis te worden toegediend 2 weken na de laatste infusie van eculizumab; onderhoudsdoses worden vervolgens eenmaal per 8 weken toegediend.

Tabel 4: Gebruiksgemak van ravulizumab vergeleken met eculizumab

	<i>ravulizumab</i> ^[1]	<i>eculizumab</i> ^[20]
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Onderhoudsdosis om de 8 weken, 2 weken na toediening van de oplaaddosis.	Onderhoudsdosis om de twee weken.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In twee fase 3, gerandomiseerde, open-label, non-inferioriteit studies in volwassen patiënten met PNH die complementremmer-naïef waren en in volwassen patiënten die klinisch stabiel waren op behandeling met eculizumab zijn de gunstige en ongunstige effecten van ravulizumab onderzocht ten opzichte van eculizumab. Behandeling met ravulizumab is niet inferieur aan eculizumab op de gunstige effecten transfusie-onafhankelijkheid en mate van hemolyse. Zowel ravulizumab als eculizumab hebben waarschijnlijk een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven.

Het bijwerkingenprofiel van ravulizumab komt overeen met dat van eculizumab. De meest voorkomende ongunstige effecten waren hoofdpijn, nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, diarree en misselijkheid. Met betrekking tot ernstige ongunstige effecten, waaronder trombose, is het onduidelijk of ravulizumab kan resulteren in een toename van ernstige ongunstige effecten bij volwassen patiënten met PNH die complementremmer-naïef waren ten opzichte van eculizumab. In volwassen patiënten die klinisch stabiel waren op behandeling met eculizumab is het onduidelijk of ravulizumab kan resulteren in een vermindering van ernstige ongunstige effecten. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab op de lange termijn.

Ravulizumab is ten tijde van het opstellen van dit rapport alleen geïndiceerd voor de behandeling van volwassen PNH patiënten. Op 22 juli 2021 is een positieve opinie uitgegeven door de CHMP voor het gebruik van ravulizumab bij pediatrische PNH patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer. Het Zorginstituut verwacht dan ook dat ravulizumab, net zoals eculizumab, ingezet kan worden bij pediatrische en volwassen patiënten. De ervaring met ravulizumab voor de behandeling van PNH is beperkt, de ervaring met eculizumab is ruim.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat ravulizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die complementremmer-naïef zijn of klinisch stabiel op behandeling met eculizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie vermindert eculizumab de intravasculaire hemolyse en de transfusiebehoefte bij transfusie-afhankelijke patiënten. Er zijn aanwijzingen dat eculizumab daarnaast een positief effect heeft op overleving, de nierfunctie en het risico op trombo-embolische episoden bij (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke patiënten met PNH. Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de baten/risico-balans van gebruik bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

5.2 Nieuw advies

Bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie vermindert eculizumab de intravasculaire hemolyse en de transfusiebehoefte bij transfusie-afhankelijke patiënten. Er zijn aanwijzingen dat eculizumab daarnaast een positief effect heeft op overleving, de nierfunctie en het risico op trombo-embolische episoden bij (erythrocyten-) transfusie-afhankelijke patiënten met PNH. Behandeling met ravulizumab is niet inferieur aan eculizumab met betrekking tot transfusie-onafhankelijkheid en mate van hemolyse, bij zowel complementremmer-naïeve patiënten als patiënten die klinisch stabiel zijn op behandeling met eculizumab. Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de baten/risico-balans van gebruik bij kinderen en tijdens de zwangerschap.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2021 met de volgende zoektermen:

Zoekterm PubMed:

(ravulizumab AND eculizumab) AND (PNH) AND (clinicaltrial[Filter])

Zoekterm Cochrane Library:

"ravulizumab" AND "eculizumab" AND "PNH"

Filters: Publication type: trial

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Lee, 2019	Fase 3, multicenter, gerandomiseerd, actief-gecontroleerde, open-label studie; 26 weken	246 patiënten (125 in de interventie arm, 121 in de controle arm)	Patiënten van 18 jaar en ouder met een gedocumenteerde, bevestigde PNH diagnose die niet eerder behandeld zijn met een complementremmer.	Interventie arm: ravulizumab Controle arm: eculizumab	<i>Primair:</i> - Vermijden van transfusie - Mate van hemolyse (LDH-normalisatie) <i>Secundair:</i> - Percentage verandering in LDH-spiegel - Verandering in kwaliteit van leven	Na gerandomiseerde fase van 26 weken volgt een extensie fase van maximaal 2 jaar waarin alle patiënten ravulizumab ontvangen. Betreft een open-label studie met non-inferioriteit design. Risico op bias groot bij subjectieve uitkomstmaten.
Kulasekararaj, 2019	Fase 3, multicenter, gerandomiseerd, actief-gecontroleerde, open-label studie; 26 weken	195 patiënten (97 in de interventie arm, 98 in de controle arm)	Patiënten van 18 jaar en ouder met een gedocumenteerde, bevestigde PNH diagnose die klinisch stabiel zijn op (ten minste 6 maanden) behandeling met eculizumab.	Interventie arm: ravulizumab Controle arm: eculizumab	<i>Primair:</i> - Percentage verandering in LDH-spiegel <i>Secundair:</i> - Percentage patiënten met doorbraakhemolyse - Verandering in kwaliteit van leven - Vermijden van transfusie	Na gerandomiseerde fase van 26 weken volgt een extensie fase van maximaal 2 jaar waarin alle patiënten ravulizumab ontvangen. Betreft een open-label studie met non-inferioriteit design. Risico op bias groot bij subjectieve uitkomstmaten.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Schrezenmeier, 2020	Extensie-fase open label studie (301 studie)
Kulasekararaj, 2019	Extensie-fase open label studie (302 studie)

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2021 ^a	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) ravulizumab
EMA / CBG ^[21]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) ravulizumab
EMA / CBG	2021 ^b	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) eculizumab
NVvH ^[3]	2016	Richtlijn Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie

^a Eerste versie van SmPC in 2019 gepubliceerd




^b Eerste versie van SmPC in 2009 gepubliceerd

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	301 studie ^[16]		302 studie ^[17]	
	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)	Ravulizumab (n = 97)	Eculizumab (n = 98)
<i>Geslacht, n (%)</i>				
Man	65 (52,0)	69 (57,0)	50 (51,5)	48 (49,0)
Vrouw	60 (48,0)	52 (43,0)	47 (48,5)	50 (51,0)
<i>Leeftijd bij eerste toediening studiemedicatie, gemiddelde (SD), jaar</i>	44,8 (15,2)	46,2 (16,2)	46,6 (14,4)	48,8 (14,0)
<i>Gewicht, gemiddelde (SD), kg</i>	68,2 (15,6)	69,2 (14,9)	72,4 (16,8)	73,4 (14,6)
<i>Lengte, gemiddelde (SD), cm</i>	166,3 (9,0)	166,2 (10,7)	168,3 (10,1)	168,8 (9,9)
<i>LDH-waarde, gemiddelde (SD), U/L</i>	1633,5 (778,8)	1578,3 (727,1)	228,0 (48,7)	235,2 (49,7)
<i>Aantal jaar eculizumab gebruik voor eerste toediening studiemedicatie, gemiddelde (SD)</i>	n.v.t.	n.v.t.	6,0 (3,5)	5,6 (3,5)
<i>Aantal patiënten met transfusie 1 jaar voorafgaand aan studiedeelname, n (%)</i>	102 (81,6)	100 (82,6)	13 (13,4)	12 (12,2)
<i>Leeftijd bij PNH diagnose, gemiddelde (SD), jaar</i>	37,9 (14,9)	39,6 (16,7)	34,1 (14,4)	36,8 (14,1)
<i>PNH kloon grootte, gemiddelde (SD), %</i>				
Type II rode bloedcellen	12,4 (20,5)	13,7 (17,7)	14,9 (19,6)	16,3 (23,6)
Type III rode bloedcellen	26,3 (17,2)	25,2 (16,9)	44,6 (30,5)	43,5 (29,7)
Totaal rode bloedcellen	38,4 (23,7)	38,7 (23,2)	60,6 (32,5)	59,5 (31,4)
Granulocyten	84,2 (21,0)	85,3 (19,0)	82,6 (23,6)	84,0 (21,4)
Monocyten	86,9 (18,1)	89,2 (15,2)	85,6 (20,5)	86,1 (19,7)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Lack of Allocation concealment	Incomplete accounting of patients and outcome events	Selective outcome reporting	Other limitations	Randomization	Controlgroup	Blinding of patients	Blinding of caregivers	Blinding of outcome assessors
Lee, 2019	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Kulasekaraj, 2019	+	+	+	+	+	+	-	-	-

	Voldoende		Weet niet/ twijfelachtig		Onvoldoende/ Afwezig
---	-----------	---	-----------------------------	---	-------------------------

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking ravulizumab versus eculizumab bij volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die complementremmer-naïef waren bij aanvang van studiedeelname: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ravulizumab	eculizumab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Transfusie-onafhankelijkheid (follow up: 26 weken; vastgesteld met: Percentage patiënten zonder transfusiebehoefte)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	92/125 (73.6%)	80/121 (66.1%)	RR 1.10 (0.95 tot 1.30)	7 meer per 100 (from 3 minder tot 20 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mate van hemolyse (follow up: 26 weken; vastgesteld met: LDH-spiegel normalisatie)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^{b,c}	niet gevonden	67/125 (53.6%)	59.8/121 (49.4%)	RR 1.09 (0.89 tot 1.28)	4 meer per 100 (from 5 minder tot 14 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mate van hemolyse (follow up: 26 weken; vastgesteld met: Gemiddeld percentage verandering in LDH-spiegel)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	125	121	-	MD 0.83 lager (5.21 lager tot 3.56 hoger)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (follow up: 26 weken; vastgesteld met: FACIT-Fatigue score; MCID >=3 punten verbetering)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	125	121	-	MD 0.67 hoger (1.21 lager tot 2.55 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ravulizumab	eculizumab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Interventie-gerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten (follow up: 26 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^e	niet gevonden	11/125 (8.8%)	9/121 (7.4%)	RR 1.19 (0.51 tot 2.75)	1 meer per 100 (from 4 minder tot 13 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------	--------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 26 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	0/125 (0.0%)	1/125 (0.8%)	Niet te berekenen		⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	---------	---------------	--------------	--------------	-------------------	--	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- Relatief risico berekend op basis van aantallen gerapporteerd in de studie. Vanwege de claim gelijke therapeutische waarde en het non-inferioriteit design van de studie is voor de bepaling van de onnauwkeurigheid alleen de onderste grens van de default klinische relevantiegrens (0,75) voor het relatieve risico van toepassing. Deze wordt niet overschreden.
- Percentage patiënten met LDH-spiegel normalisatie op basis van gecorrigeerd model waarin de gerapporteerde OR werd berekend.
- Vanwege de claim gelijke therapeutische waarde en het non-inferioriteit design van de studie is voor de bepaling van de onnauwkeurigheid alleen de onderste grens van de default klinische relevantiegrens (0,75) van toepassing. Deze wordt niet overschreden.
- Open-label studie design
- Voor de bepaling van de onnauwkeurigheid is uitgegaan van de default klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25). Deze worden overschreden door de onderste en bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval.

Bijlage 8: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking ravulizumab versus eculizumab bij volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die klinisch stabiel zijn op eculizumab: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ravulizumab	eculizumab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Transfusie-onafhankelijkheid (follow up: 26 weken; vastgesteld met: Percentage patiënten zonder transfusiebehoefte)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	85/97 (87.6%)	81/98 (82.7%)	RR 1.06 (0.94 tot 1.19)	5 meer per 100 (from 5 minder tot 16 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mate van hemolyse (follow up: 26 weken; vastgesteld met: Gemiddeld percentage verandering in LDH-spiegel)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	97	98	-	MD 9.2 hoger (0.4 lager tot 18.8 hoger)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (follow up: 26 weken; vastgesteld met: FACIT-Fatigue score; MCID >= 3 punten verbetering)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	97	98	-	MD 1.5 punten hoger (0.2 lager tot 3.2 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Interventie-gerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten (follow up: 26 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	4/97 (4.1%)	8/98 (8.2%)	RR 0.51 (0.16 tot 1.62)	4 minder per 100 (from 7 minder tot 5 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ravulizumab	eculizumab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 26 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^b	niet ernstig			niet gevonden	0/97 (0.0%)	0/98 (0.0%)	Niet te berekenen		-	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	--	--	---------------	-------------	-------------	-------------------	--	---	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

a. Vanwege de claim gelijke therapeutische waarde en het non-inferioriteit design van de studie is voor de bepaling van de onnauwkeurigheid alleen de onderste grens van de default klinische relevantiegrens (0,75) van toepassing. Deze wordt niet overschreden.

b. Open-label studie design

c. Voor de bepaling van de onnauwkeurigheid is uitgegaan van de default klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25). Deze worden overschreden door de onderste en bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval.

Literatuur

1. SmPC ravulizumab (Ultomiris®). 2021.
2. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124: 2804-11.
3. Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Richtlijn Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie. 2016.
4. Nederland Z. Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. 2017.
5. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112: 3099-106.
6. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004; 126: 133-8.
7. Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996; 348: 573-7.
8. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 193-207.
9. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 375-96.
10. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99: 922-9.
11. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2020; 99: 1505-14.
12. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J* 2013; 43: 298-307.
13. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
14. Cella D, Eton DT, Fairclough DL, et al. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) Questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 285-95.
15. Webster K, Cella D and Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79.
16. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019; 133: 530-9.
17. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133: 540-9.
18. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol* 2020; 11: 2040620720966137.
19. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a

phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol* 2021; 106: 389-97.

20. SmPC eculizumab (Soliris®). 2021.
21. EMA. EPAR ravulizumab. 2020.
22. Soonawala D and Dekkers OM. ['Non-inferiority' trials. Tips for the critical reader. *Research methodology* 3]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156: A4665.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van ravulizumab (Ultomiris®) voor volwassenen en kinderen met paroxismale nachtelijke hemoglobinerie (PNH)

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 25 oktober 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021017238
Volgnummer	2021029446
Contactpersoon	mw. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Alexion Pharmaceuticals Inc.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15
6	Bijlage—17

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen brengt Zorginstituut Nederland advies uit over de verwachte kosten voor ravulizumab (Ultomiris®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobinerie (PNH).

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Het uitgangspunt voor de BIA is de patiëntenpopulatie waarvoor ravulizumab is geregistreerd. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

1.1 **Geregistreeerde indicatie**

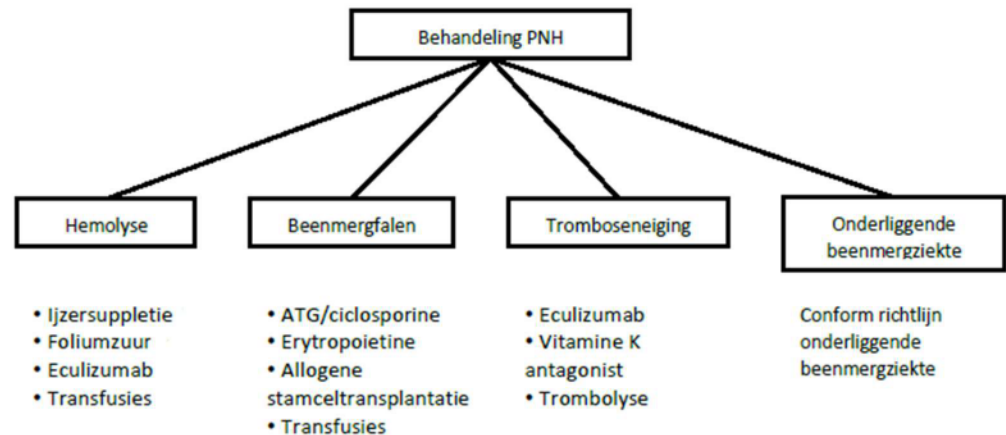
Ravulizumab (Ultomiris®) is geregistreerd voor meerdere indicaties^[1], namelijk:

- Volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinerie (PNH):
 - Bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit;
 - Bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste zes maanden behandeld zijn met eculizumab
- Patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met atypische hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS):
 - Bij patiënten die complementremmer-naïef zijn
 - Bij patiënten die eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste drie maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab

In deze BIA worden alleen de kosten omtrent patiënten met PNH meegenomen. Momenteel worden PNH patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg (pediatrische patiënten) niet expliciet benoemd in de vergoedingsaanvraag maar ravulizumab heeft sinds juli 2021 al wel een positieve CHMP opinie voor deze patiënten. In deze BIA zijn daarom zowel kinderen als volwassenen met PNH meegenomen.

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De behandeling van PNH is afhankelijk van vier pijlers, namelijk: 1) de mate van hemolyse, 2) de mate van beenmergfalen, 3) de tromboseneiging en 4) de aanwezigheid van een andere beenmergziekte. De grootte van de PNH kloon speelt hierbij ook een rol ^[2]. Figuur 1 is een schematische weergave van de huidige behandelopties op basis van de vier pijlers. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening, wordt artsen geadviseerd om een behandelplan in overleg met een PNH expertisecentrum op te stellen.



Figuur 1. Behandelopties PNH op basis van vier pijlers

Bron: richtlijn PNH [2]

ATG= antithymocytglobuline

Eculizumab wordt momenteel ingezet bij PNH patiënten die te maken hebben met ernstige hemolyse of trombose [2]. Ravulizumab zal op dezelfde plek in het behandelalgoritme worden ingezet als eculizumab. Eculizumab was het eerste en enige geregistreerde geneesmiddel voor de complement-gemedieerde hemolyse bij PNH [2]. Ravulizumab is net als eculizumab een complementremmer en is daarmee een gelijkwaardig alternatief. Ravulizumab heeft een hogere affiniteit voor het complementeiwit C5 en een langere halfwaardetijd dan eculizumab waardoor het doseringsinterval langer is. De keuze voor behandeling met eculizumab of ravulizumab zal worden afgestemd met een PNH expertisecentrum.

Aanbeveling bij zowel eculizumab als ravulizumab

Beide complementremmers (eculizumab als ravulizumab) verhogen de gevoeligheid van de patiënt voor een meningokokkeninfectie/-sepsis. Om deze reden wordt aanbevolen om de patiënt ten minste twee weken voor het inzetten van eculizumab of ravulizumab te vaccineren tegen meningokokkeninfecties. De kosten hiervan worden niet meegenomen in deze BIA omdat dit voor beide geneesmiddelen hetzelfde is.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Om een schatting te maken van het aantal patiënten dat gebruik zal maken van ravulizumab, wordt er gekeken naar het aantal gebruikers van eculizumab. Op basis van declaratiedata van het Zorginstituut is gebleken dat in 2017 t/m 2020 het aantal PNH patiënten dat eculizumab gebruikte schommelde tussen 70 en 79 patiënten per jaar met een gemiddelde van 74 patiënten. Er was geen stijgende of dalende trend zichtbaar in het aantal patiënten dat eculizumab gebruikte. Om deze reden wordt er in deze BIA bij jaar 1 uitgegaan van 74 PNH patiënten die eculizumab gebruiken. Het gaat hierbij om zowel volwassenen als kinderen.

Marktpenetratie

Om de marktpenetratie van ravulizumab in Nederland te schatten, stelt de registratiehouder voor om naar de marktpenetratie van ravulizumab in Zwitserland te kijken. De registratiehouder geeft aan dat ravulizumab al enige tijd gebruikt wordt in Zwitserland, waar de marktpenetratie 30%, 40% en 50% in respectievelijk het eerste, tweede en derde jaar was. Aangezien er momenteel al een aantal patiënten gebruik maken van ravulizumab (in studieverband en compassionate use) en vanwege de gecentraliseerde zorg in Nederland, verwacht de werkgroep PNH dat de marktpenetratie in Nederland iets hoger zal zijn. Derhalve gaat het Zorginstituut uit van een marktpenetratie van 45%, 55% en 65% in respectievelijk het eerste, tweede en derde jaar.

Er wordt uitgegaan van een constant aantal gebruikers, namelijk 74 patiënten. Binnen deze groep bevinden zich 5 nieuwe (startende) patiënten per jaar en 5 patiënten die stoppen met het gebruik van een complementremmer. Dit is in lijn met wat de werkgroep PNH heeft aangegeven. Voor de starters en stoppers wordt ervan uitgegaan dat zij halverwege het jaar in- en uitstromen. Voor patiënten die overstappen van eculizumab naar ravulizumab, wordt aangenomen dat zij dat aan het begin van het jaar doen. Na het toepassen van de marktpenetratie, zullen er in het eerste jaar 31 patiënten gebruik gaan maken van ravulizumab, wat verder op zal lopen naar 47 patiënten in jaar 3 (Tabel 1). Aangezien er voor eculizumab en ravulizumab een gelijke behandelduur wordt aangenomen en een gelijk aantal patiënten dat de behandeling staakt, is het aantal gesubstitueerde gebruikers van eculizumab ieder jaar gelijk aan het aantal gebruikers van ravulizumab. Recent zijn er in Nederland 12 patiënten gestart met ravulizumab in studieverband en 1 patiënt op compassionate use basis. Om deze reden is er aangenomen dat er in jaar 1 van deze BIA, 13 patiënten al eerder gestart zijn met ravulizumab.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met PNH dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ravulizumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Situatie met alleen eculizumab in het verzekerde pakket			
Voortgezette behandelingen (heel jaar)	64	64	64
Voortgezette behandelingen die gestopt worden (half jaar)	5	5	5
Startende behandelingen (half jaar)	5	5	5
Totaal aantal patiënten dat behandeld wordt	74	74	74
Situatie na toepassen marktpenetratie ravulizumab			
Marktpenetratie	45%	55%	65%
Patiënten dit jaar overgestapt van eculizumab naar ravulizumab (heel jaar)	16	6	6
Voortgezette behandelingen ravulizumab (heel jaar)	13	29	35
Voortgezette behandelingen die gestopt worden (half jaar)	0	3	3
Startende behandelingen (half jaar)	2	3	3
Totaal aantal patiënten dat behandeld wordt met ravulizumab	31	41	47
Gesubstitueerd gebruik eculizumab			
Voortgezette behandelingen (heel jaar)	29	35	42
Voortgezette behandelingen die stoppen (half jaar)	0	3	3
Startende behandeling (half jaar)	2	3	3
Totaal aantal patiënten gesubstitueerd gebruik	31	41	48

Wegens het afronden van de subgroepen, zijn het totaal aantal patiënten dat behandeld wordt met ravulizumab niet gelijk aan eculizumab

Indicatieverbreding/off-label gebruik

Ravulizumab is ook geïndiceerd voor patiënten met aHUS. Momenteel worden er nog meerdere klinische studies uitgevoerd waarbij de werking en veiligheid van ravulizumab voor de behandeling van andere indicaties dan PNH en aHUS onderzocht wordt. Deze indicaties zijn ALS, COVID-19, neuromyelitis optica (spectrum disorder), TMA (met andere oorzaken dan aHUS), gegeneraliseerde myasthenia gravis en lupus Nephritis [3].

2.2 Substitutie

Zoals beschreven in paragraaf 1.2, substitueert ravulizumab de complementremmer eculizumab.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Apotheekinkoopprijs

Op basis van de G-standaard is de apotheekinkoopprijs van een flacon eculizumab (300 mg) momenteel €3.960,66. Op dit moment worden er biosimilars van eculizumab (geregistreerd sinds juni 2007) ontwikkeld, waardoor de kosten per flacon waarschijnlijk zullen dalen in de nabije toekomst.^[4] Mogelijke prijsdalingen worden echter niet meegenomen in deze BIA. Ravulizumab is beschikbaar in 300

mg/3 ml, 1.100 mg/11ml (100 mg/ml) en als 300 mg/30 ml (10 mg/ml) concentraat voor infusie. De apotheekinkoopprijs van een flacon ravulizumab (300 mg) is €4.320. De keuze voor verschillende concentraties heeft geen invloed op de prijs: het prijsverschil tussen 300mg en 1.100 is namelijk lineair. Om deze reden is er in deze BIA alleen gerekend met flacons van 300 mg.

Doseringschema's

Het doseringsschema van eculizumab bestaat uit een inductiefase en een onderhoudsfase. Eculizumab wordt intraveneus toegediend en de dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Tijdens de inductiefase van vier weken wordt bij volwassen patiënten (van ≥ 40 kg) 600 mg eculizumab wekelijks toegediend. Tijdens de onderhoudsfase wordt 900 mg eculizumab toegediend in de vijfde week en vervolgens 900 mg elke twee weken (Tabel B1 in de bijlage)^[5]. Er wordt aanbevolen om patiënten levenslang met eculizumab te behandelen, tenzij stopzetting klinisch aangewezen is ^[5].

Het doseringsschema van ravulizumab bestaat ook uit een inductiefase en een onderhoudsfase. Ravulizumab wordt ook intraveneus toegediend en de dosering is ook afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. De behandeling begint voor volwassenen met een eenmalige oplaaddosis van 2.400-3.000 mg en wordt twee weken daarna vervolgd met een onderhoudsdosis van 3.000-3.600 mg eenmaal per acht weken (Tabel B1)^[1]. De doseringen voor kinderen met PNH zijn nog niet in de SmPC opgenomen maar het Zorginstituut gaat er vanuit dat deze doseringen gelijk zullen zijn als voor kinderen met aHUS (Tabel B1). Er wordt aangeraden de PNH patiënt levenslang te behandelen met ravulizumab, tenzij stoppen klinisch geïndiceerd is ^[1].

Aangezien de doseringen van eculizumab en ravulizumab afhankelijk zijn van het gewicht van de patiënt, moet er in deze BIA een gewichtsverdeling aangenomen voor de patiëntenpopulatie. Aangezien PNH meestal pas ontstaat na de leeftijd van 18 jaar, is het aandeel kinderen dat gebruik zal gaan maken van ravulizumab laag. Dit is ook terug te zien in aangeleverde data van de gewichtsverdeling van Nederlandse PNH patiënten, waarin te zien was dat er geen patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg gebruik maken van eculizumab. De aangeleverde data met betrekking tot de gewichtsverdeling van Nederlandse PNH patiënten die geregistreerd zijn in het Nederlandse PNH register ziet er als volgt uit: 6% woog ≥ 40 tot 60 kg, 83% woog ≥ 60 tot 100 kg en 11% woog 100 kg of meer.

De kosten per PNH patiënt per jaar bedragen gemiddeld €316.853 gedurende het eerste jaar en €308.931 gedurende vervolggaren bij gebruik van eculizumab. Het gebruik van ravulizumab kost tijdens het eerste jaar €373.421 en €312.224 tijdens vervolggaren per patiënt (Tabel 3). In Tabel 3 zijn ook de kosten per zes maanden gepresenteerd voor patiënten die halverwege het jaar starten met eculizumab of ravulizumab. Voor patiënten die overstappen van eculizumab naar ravulizumab, wordt aangenomen dat zij dat aan het begin van het jaar doen. Patiënten die stoppen met het gebruik van eculizumab en ravulizumab doen dat in deze berekening halverwege het jaar, waarbij de kosten respectievelijk €154.466 en €156.112 zijn.

De beroepsgroep heeft aangegeven onderzoek te willen doen naar het verlengen en personaliseren van het doseringsinterval van ravulizumab. Recent is hier een publicatie over verschenen waarin beschreven staat dat het interval mogelijk van 8 weken naar 10 of gemiddeld 12.8 weken verlengd zou kunnen worden.^[6] Bij een verlengd doseringsinterval zullen de gemiddelde kosten per patiënt per jaar lager zijn dan hierboven berekend is.

Tabel 3. Gemiddelde kosten per patiënt per jaar voor toepassing van eculizumab en ravulizumab bij patiënten met PNH (op basis van de gewichtsverdeling in het PNH register)

	Eculizumab		Ravulizumab	
	Gemiddeld aantal flacons	Gemiddelde kosten	Gemiddeld aantal flacons	Gemiddelde kosten
Eerste jaar	80	€316.853	86,4	€373.421
Vervolgjaren	78	€308.931	72,3	€312.224
Eerste 6 maanden	41	€162.387	42,2	€182.390
Laatste 6 maanden	39	€154.466	36,1	€156.112

Switchende patiënten

Patiënten die switchen van eculizumab naar ravulizumab, dienen de oplaaddosis van ravulizumab twee weken na de laatste infusie van eculizumab te krijgen. Vervolgens dient het aangegeven behandelingschema (Tabel B1 en Tabel B2) aangehouden te worden. In deze BIA wordt aangenomen dat patiënten aan het begin van het jaar switchen van eculizumab naar ravulizumab.

Therapietrouw

In deze BIA wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

-
- Patiënten switchen aan het begin van het jaar van eculizumab naar ravulizumab
- Patiënten die nieuw gediagnosticeerd worden en/of voor het eerst een complementremmer nodig hebben, stromen halverwege het jaar in
- Patiënten die stoppen met het gebruik van eculizumab of ravulizumab, doen dat halverwege het jaar
- Er wordt een marktpenetratie van 45%, 55% en 65% in respectievelijk het eerste, tweede en derde jaar aangenomen
- De therapietrouw is 100%
- Het aantal PNH patiënten dat eculizumab gebruikt, blijft elk jaar gelijk aan 74 patiënten. Elk jaar starten er 5 PNH patiënten met eculizumab en elk jaar stoppen er ook 5 PNH patiënten met het gebruik van een complementremmer

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ravulizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie PNH. In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

De toevoeging van ravulizumab aan het behandelarsenaal voor patiënten met PNH leidt tot een budgetimpact van €1,1 miljoen in het eerste jaar en €0,3 miljoen in het derde jaar (Tabel 5). De budget impact is het hoogst in jaar 1 aangezien in dat jaar de meeste patiënten starten met ravulizumab en doordat de kosten van ravulizumab per patiënt in het eerste jaar hoger zijn dan in daaropvolgende jaren.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ravulizumab aan het behandelarsenaal voor PNH

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Kosten ravulizumab			
Patiënten dit jaar overgestapt van eculizumab naar ravulizumab (heel jaar)	€5.974.733	€2.240.525	€2.240.525
Voortgezette behandelingen ravulizumab (heel jaar)	€4.058.908	€9.054.487	€10.927.829
Voortgezette behandelingen die gestopt worden (half jaar)	-	€468.336	€468.336
Startende behandelingen (half jaar)	€364.781	€547.171	€547.171
Totaal	€10.398.421	€12.310.518	€14.183.860
Gesubstitueerde kosten eculizumab			
Voortgezette behandelingen (heel jaar)	€8.959.013	€10.812.602	€12.975.122
Voortgezette behandelingen die gestopt worden (half jaar)	-	€463.397	€463.397
Startende behandelingen (half jaar)	€324.774	€487.161	€487.161
Totaal	€9.283.787	€11.763.160	€13.925.681
Budgetimpact	€1.114.634	€547.358	€258.180

In deze BIA wordt alleen rekening gehouden met kosten van geneesmiddelen. Toedieningskosten zijn dus geen onderdeel van deze BIA. Aangezien ravulizumab een langer doseringsinterval heeft dan eculizumab, gaat het Zorginstituut ervanuit dat de gemiddelde jaarlijkse kosten die gepaard gaan met de toediening lager zijn bij ravulizumab ten opzichte van eculizumab.

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse (BIA) maakt inzichtelijk wat de meerkosten zullen zijn wanneer ravulizumab beschikbaar komt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met PNH.

Naar verwachting zullen er in het derde jaar, rekening houdend met een marktpenetratie van 65%, in totaal 48 PNH patiënten in aanmerking komen voor behandeling met ravulizumab die anders eculizumab zouden gebruiken. De budget impact bedraagt hiermee €0,3 miljoen in het derde jaar. Hierbij bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie en het toedieningsinterval van ravulizumab. Daarnaast is onbekend wanneer een biosimilar van eculizumab op de markt zal komen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 oktober 2021.

5 Referenties

1. European Medicines Agency. SmPC Ultomiris. 2019.
2. Landelijke werkgroep Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinerie (PNH). Richtlijn Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinerie. Nijmegen 2016. Geraadpleegd op 23 juli 2021 via https://www.aaenpnh.nl/application/files/2214/8262/0979/Richtlijn-PNH-2016_def.pdf.
3. Clinicaltrials.gov. Ravulizumab. Geraadpleegd op 27 juli 2021 via <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ravulizumab&cntry=&state=&city=&dist=>.
4. Caetano R, Cordeiro Dias Villela Correa M, Villardi P, et al. Dynamics of patents, orphan drug designation, licensing, and revenues from drugs for rare diseases: The market expansion of eculizumab. PLoS One 2021; 16: e0247853.
5. European Medicines Agency. SmPC Soliris. 2012.
6. Ter Avest M, Langemeijer SMC, Schols SEM, et al. The potential of individualized dosing of ravulizumab to improve patient-friendliness of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment at reduced costs. Br J Clin Pharmacol 2021; 87: 3359-63.

6 Bijlage

Tabel B1. Kosten per patiënt per jaar naar gewichtscategorie voor toepassing van eculizumab en ravulizumab bij patiënten met PNH

Gewicht patiënt (kg)	Inductiefase (mg)	Onderhoudsfase (mg)	Aantal flacons per jaar		Kosten per jaar	
			1 ^e jaar	Vervolg	1 ^e jaar	Vervolg
Eculizumab						
≥5 tot 10	300, x1	300 in week 2; 300 elke 3 weken	18	17	€71.292	€67.331
≥10 tot 20	600, x1	300 in week 2; 300 elke 2 weken	28	26	€110.898	€102.977
≥20 tot 30	600 wekelijks, x2	600 in week 3; 600 elke 2 weken	54	52	€213.876	€205.954
≥30 tot 40	600 wekelijks, x2	900 in week 3; 900 elke 2 weken	79	78	€312.892	€308.931
≥40	600 wekelijks, x4	900 in week 5; 900 elke 2 weken	80	78	€316.853	€308.931
Ravulizumab						
≥10 tot 20	600	600 om de 4 weken	28	26	€120.960	€112.320
≥20 tot 30	900	2100 om de 8 weken	52	46	€224.640	€198.720
≥30 tot 40	1200	2700 om de 8 weken	67	59	€289.440	€254.880
≥40 tot 60	2400	3000 om de 8 weken	78	65	€336.960	€280.800
≥60 tot 100	2700	3300 om de 8 weken	86	72	€371.520	€311.040
≥100	3000	3600 om de 8 weken	94	78	€406.080	€336.960



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 15 oktober 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021017238
Volgnummer	2021032336
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 20

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 30

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 31

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43

Bijlage 5: Baseline tabel 45

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 47

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
aHUS	atypisch hemolytisch-uremisch syndroom
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CFH	Complement Factor H
CH50	Laboratoriumbepaling klassieke activeringsroute complementsysteem
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
eGFR	Geschatte (estimated) glomerulaire filtratiesnelheid
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
EQ-5D	EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LDH	Lactaatdehydrogenase
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MCP	Membrane cofactor protein
PE	Plasmawisseling (Plasmaexchange)
PI	Plasmainfusie
PT	Plasmatherapie
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TMA	Trombotische microangiopathie
U/l	Unit per liter

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). Ravulizumab is daarbij vergeleken met eculizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van ravulizumab is onderzocht in twee niet-gerandomiseerde ongecontroleerde studies bij pediatrische en volwassen complementremmer-naïeve aHUS patiënten. Daarnaast is in de pediatrische studiepopulatie het gebruik van ravulizumab na behandeling met eculizumab onderzocht. In deze beoordeling is een indirecte vergelijking gemaakt tussen ravulizumab en eculizumab op basis van korte termijn studies naar beide geneesmiddelen. Het Zorginstituut kan niet concluderen dat zowel ravulizumab als eculizumab een gelijke therapeutische waarde zouden hebben bij de behandeling van aHUS met betrekking tot mortaliteit, nierfunctie, aantal TMA interventies (dialysebehoefte) en kwaliteit van leven.

Het bijwerkingenprofiel van ravulizumab lijkt overeen te komen met dat van eculizumab. De meest voorkomende ongunstige effecten waren hoofdpijn, nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, diarree en misselijkheid. Op basis van de geïnccludeerde studies lijkt het voorkomen van ernstige ongunstige effecten overeen te komen tussen beide geneesmiddelen.

De indirecte vergelijking van ravulizumab en eculizumab is gebaseerd op de initiële studieperiode van 26 weken. In de Nederlandse praktijk wordt eculizumab afwijkend van de klinische studies en SmPC ingezet. Dit betreft een restrictief behandelregime, waarbij na 3 maanden gebruik van eculizumab wordt bekeken of een patiënt met de behandeling kan staken en verder gemonitord wordt of een minder frequente toediening van eculizumab kan worden toegepast. Volgens de landelijke werkgroep aHUS kan ravulizumab mogelijk ingezet worden bij patiënten die langdurig eculizumab nodig hebben, waarbij tevens gestreefd wordt naar een restrictief behandelregime.

Vanwege de beperkingen in het design van de studies is er sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs. Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in het effect van ravulizumab op de cruciale uitkomstmaten. Bij het pakketadvies van eculizumab voor de behandeling van aHUS was de overweging dat eculizumab de enige behandelingsmogelijkheid is voor deze patiëntengroep van doorslaggevend belang. Bij ravulizumab is dit niet het geval.

Concluderend voldoet ravulizumab bij de behandeling van patiënten met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom die complementremmer-naïef zijn of klinisch stabiel op behandeling met eculizumab niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee geen te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 oktober 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van ravulizumab bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

ravulizumab (Ultomiris®) 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie:^[1]

Ultomiris® is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH):

- bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit;
- bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.

Ultomiris® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS), die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab.

Claim van de registratiehouder:

Ravulizumab heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van eculizumab bij de behandeling van aHUS. Vanwege de lagere toedieningsfrequentie heeft ravulizumab een voordeel in gebruiksgemak.

Doseringsadvies:^[1]

Het aanbevolen doseringsschema bestaat uit een oplaaddosis gevolgd door een onderhoudsdosering, toegediend door middel van intraveneuze infusie. De toe te dienen doses zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Voor volwassen patiënten (≥18 jaar) dienen onderhoudsdoses eenmaal per 8 weken te worden toegediend, te beginnen 2 weken na toediening van de oplaaddosis.

Voor een lichaamsgewicht van ≥40 tot <60 kg geldt een oplaaddosis van 2400 mg en een onderhoudsdosis van 3000 mg; voor een lichaamsgewicht van ≥60 tot <100 kg geldt een oplaaddosis van 2700 mg en een onderhoudsdosis van 3300 mg; voor een lichaamsgewicht van ≥100 kg geldt een oplaaddosis van 3000 mg en een onderhoudsdosis van 3600 mg.

Pediatrie patiënten met aHUS met een lichaamsgewicht ≥40 kg worden behandeld conform het doseringsadvies voor volwassenen. Het gewichtafhankelijke doseringsschema voor pediatrie patiënten minder dan 40 kg is als volgt. Voor een lichaamsgewicht van ≥10 tot <20 kg geldt een oplaaddosis van 600 mg en een onderhoudsdosis van 600 mg, toegediend om de 4 weken; voor een lichaamsgewicht van ≥20 tot <30 kg geldt een oplaaddosis van 900 mg en een onderhoudsdosis van 2100 mg, toegediend om de 8 weken; voor een lichaamsgewicht van ≥30 tot <40 kg geldt een oplaaddosis van 1200 mg en een onderhoudsdosis van 2700 mg, toegediend om de 8 weken.

Samenstelling:^[1]

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg ravulizumab, geproduceerd in

celkweek van Chinese hamsterovariumcellen (CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie. Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing voor infusie 5 mg/ml.

Werkingsmechanisme:^[1]

Ravulizumab is een monoklonaal IgG2/4K-antilichaam dat specifiek bindt aan complementeiwit C5, waardoor het de klieving van dit eiwit tot C5a (het pro-inflammatoire anafylatoxine) en C5b (de initiërende subeenheid van het terminale complementcomplex [C5b-9]) remt en de vorming van C5b-9 voorkomt. Ravulizumab beschermt de vroege componenten van de complementactivatie die essentieel zijn voor opsonisatie van micro-organismen en voor de klaring van immuuncomplexen.

Bijzonderheden:

In 2016 is ravulizumab aangemeld als weesgeneesmiddel. In 2019 is ravulizumab teruggetrokken van deze lijst op verzoek van de registratiehouder ten tijde van goedkeuring van de registratie. Vereiste voor het behouden van de status 'weesgeneesmiddel' was dat deze status van toepassing was voor beide geregistreerde indicaties, dit was alleen het geval voor PNH.

Op 9 juli 2019 heeft de minister voor Medische Zorg ravulizumab voor de behandeling van PNH in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen geplaatst. Op 30 april 2020 is de indicatie van ravulizumab door de CHMP uitgebreid naar de behandeling van patiënten met aHUS.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Atypische HUS wordt veroorzaakt door een abnormale werking van het complementsysteem. Het complementsysteem is essentieel in de verdediging tegen infecties.^[2] 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, waardoor schade aan endotheelcellen ontstaat. 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 (TMA) genoemd.¹ In de beschadigde bloedvaten vindt een versnelde afbraak van rode bloedcellen af waardoor bloedarmoede ontstaat.^[3] Wanneer de ziekte niet onder controle raakt, kan dit leiden tot onherstelbaar nierfalen. In meer dan de helft van de patiënten met aHUS worden er afwijkingen in het complementsysteem teruggevonden. Het hebben van een dergelijke genetische verandering maakt dat met 'vatbaarder' is voor het krijgen van aHUS.^[3] Bepaalde varianten in de genen CFH en MCP regelen de aanwezigheid en de ernst van de ziekte.^[2]

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

1.2.2 Symptomen en ernst

De meest voorkomende symptomen van aHUS zijn vermoeidheid, bloedarmoede, diarree, misselijkheid, kortademigheid en nierfalen.^[4] Op basis van historische data wordt geschat dat ongeveer 25% van de patiënten in de acute fase van aHUS overlijdt.^[5-7] Ongeveer 50% van de aHUS-patiënten ontwikkelt eindstadium nierfalen.^[5, 8]

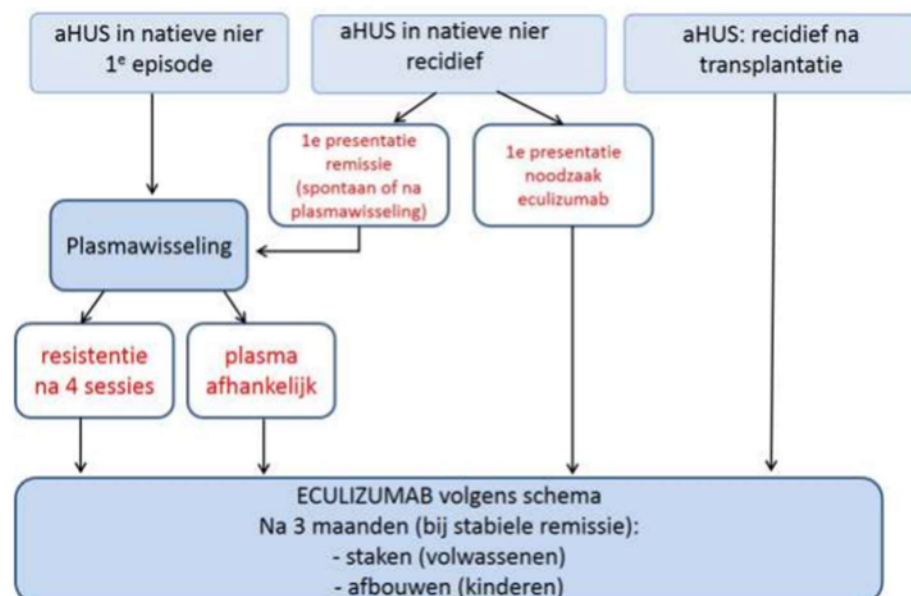
1.2.3 Prevalentie en incidentie

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).^[9] In Nederland lijden ongeveer 100 patiënten aan aHUS.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van aHUS wordt beschreven in de Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie (2021) van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN).^[10] De richtlijn is opgesteld in samenwerking met de Landelijke werkgroep aHUS. Deze multidisciplinaire richtlijn beschrijft de acute opvang en verdere behandeling van een patiënt met TMA. Het snel herkennen van het ziektebeeld en de onderliggende oorzaak is van (levens)belang en het snel inzetten van behandeling kan irreversibel nierfunctieverlies bij aHUS voorkomen.

De behandeling van (verdenking op) aHUS met plasmawisseling/eculizumab dient plaats te vinden volgens (consensus) advies van de landelijke werkgroep aHUS. Het behandelingschema is weergegeven in Figuur 1. De Nederlandse richtlijn wijkt af van het behandelregime dat door de EMA is opgesteld in de SmPC van ecolizumab.^[11]



Figuur 1. Behandeling van aHUS

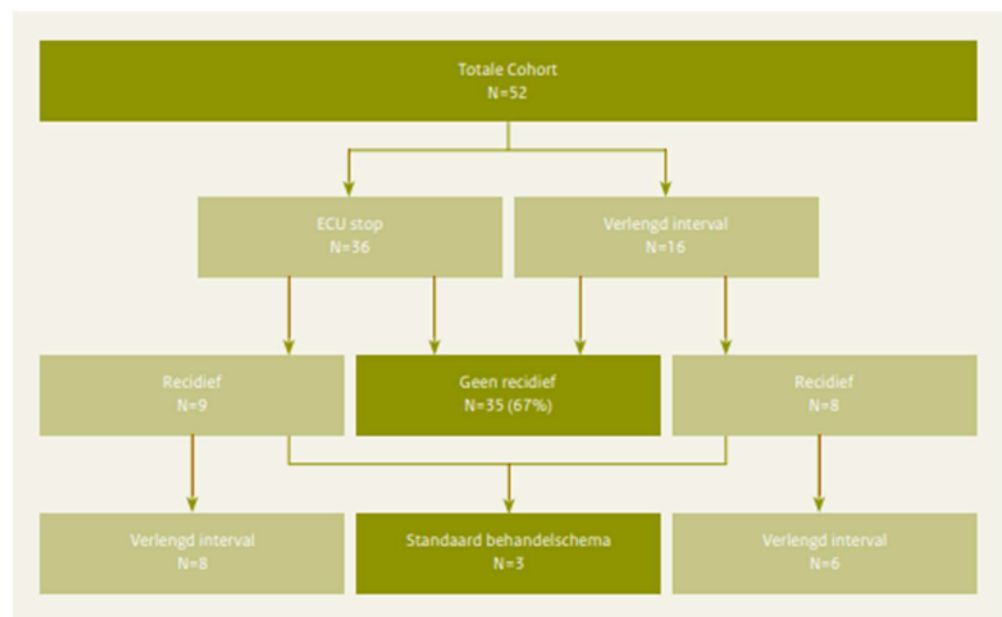
Na drie maanden behandeling met ecolizumab wordt de activiteit van aHUS geëvalueerd. Volgens de richtlijn is er sprake van goede respons van aHUS drie maanden na start ecolizumab bij: normalisatie van hematologische parameters, normalisatie of stabilisatie nierfunctie, afwezigheid of stabilisering proteïnurie en een

genormaliseerde bloeddruk al dan niet met behulp van antihypertensiva. Bij een goede respons op eculizumab drie maanden na start geldt dat bij volwassenen gestopt kan worden met eculizumab in overleg met landelijke werkgroep aHUS. Bij kinderen >6 jaar kan gestaakt worden met eculizumab na overleg met de landelijke werkgroep. Bij kinderen <6 jaar kan de dosering van eculizumab worden verminderd en de behandeling gecontinueerd worden op geleide van de serumspiegels van eculizumab of de CH50 activiteit, in overleg met de werkgroep. Bij alle patiënten geldt zorgvuldig klinisch monitoren om aHUS recidieven in een vroege fase op te sporen na staken eculizumab.

CUREiHUS studie

Het restrictieve behandelingschema zoals omschreven in de richtlijn wordt gemonitord in de CUREiHUS studie.^[12] De CUREiHUS studie is in 2016 van start gegaan en geldt als een register om het restrictieve behandelingschema te monitoren en evalueren. Alle Nederlandse aHUS patiënten worden binnen deze nationale observationele studie behandeld. De studie is opgezet vanwege de behoefte aan prospectieve data om de optimale duur en dosis van de behandeling te onderzoeken. De voorgestelde levenslange duur van de behandeling wordt betwist vanwege het feit dat historisch gezien plasmatherapie afgebouwd en gestopt kon worden in een deel van de patiënten. Daarnaast zijn er geen gegevens van gebruik van eculizumab op de lange termijn. Tenslotte geldt dat de hoge kosten van het geneesmiddel een rol hebben gespeeld bij de totstandkoming van een restrictief behandelingschema.

Op basis van retrospectieve data kan worden geconcludeerd dat een restrictief behandelingsregime met eculizumab veilig en effectief lijkt.^[13] De voorlopige resultaten met betrekking tot stoppen of aanpassen van de toedieningsfrequentie uit deze prospectieve studie, zoals weergegeven in de flowchart in Figuur 2, zijn gepresenteerd in de Monitor Weesgeneesmiddelen van 2020.^[14]



Figuur 2. Initiële aanpassing in eculizumab en recidieven

Monitor weesgeneesmiddelen

Resultaten van de CUREiHUS studie zijn opgenomen in de Monitor Weesgeneesmiddelen.^[14] Door de CUREiHUS-deelstudie 'Optimale dosis van eculizumab' heeft het expertisecentrum inmiddels voortschrijdend inzicht verkregen in de dosering van eculizumab in de acute fase van aHUS. Het huidige standaardinductieschema volgens de EMA is voor volwassenen één keer per week 900 mg, gedurende vier weken. Als dit schema werd gevolgd, bleek de eculizumab-spiegel bij 40% van de patiënten te laag op het moment van toedienen van de tweede dosis eculizumab. Naar aanleiding van farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek is een alternatief inductie- en onderhoudsschema opgesteld voor de eerste 3 maanden eculizumab. In dit schema is de eerste dosering (dag 0) van eculizumab hoger én afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Een volgende dosis (een vaste dosering van 1200mg voor volwassen patiënten) is vervolgens pas nodig op dag 14. Dit schema wordt nu in onderzoeksverband nader onderzocht. Dit veelbelovende, nieuwe inductie- en onderhoudsschema kan zorgen voor betere behandeling met eculizumab in de acute fase van aHUS. Doordat volgens dit schema minder toedieningen van eculizumab nodig zijn, is de behandeling patiëntvriendelijker én draagt die bij aan kostenbesparing. De eerste patiënten worden momenteel behandeld volgens dit schema, met goede resultaten en onder nauwkeurige monitoring. Het streven is om deze patiënten gedurende een aanvullende 2 jaar te monitoren middels de CUREiHUS II-studie.

Voorgestelde plaats in de behandeling

Ravulizumab is een alternatieve behandeling (substitutie) voor eculizumab. Volgens de SmPC dient behandeling bij aHUS met ravulizumab voor manifestaties van trombotische microangiopathie (TMA) een duur te hebben van ten minste 6 maanden; de duur van de behandeling daarna moet voor iedere patiënt individueel worden bepaald.^[1] Bij patiënten met een verhoogd risico op recidief van TMA, vastgesteld door de behandelend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (of volgens klinische indicatie), kan chronische therapie noodzakelijk zijn. Op dit moment wijkt het Nederlandse behandelingschema van eculizumab af van de SmPC. De landelijke werkgroep aHUS geeft aan een plaats te zien voor ravulizumab bij patiënten die langdurig eculizumab nodig hebben, ook al wordt eculizumab gegeven met een verlengd interval. Uit farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek ten aanzien van PNH is te verwachten dat bij een aantal aHUS patiënten ook ravulizumab minder vaak gegeven hoeft te worden dan het huidige behandelingschema voor ravulizumab zoals vermeld in de SmPC. Gebruik van ravulizumab zal overeenkomstig met eculizumab gemonitord worden in een studie.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet ravulizumab (Ultomiris®) bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS), die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab.
Interventie	Ravulizumab (q8w)
Controle-interventie	Eculizumab (q2w)
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortaliteit - Nierfunctie - Aantal TMA interventies - Kwaliteit van leven <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten - Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Voor de cruciale uitkomstmaten is een follow-up duur van minimaal een jaar gewenst. De behandelduur met eculizumab is op dit moment 3 maanden, daarna wordt indien mogelijk de behandeling gestaakt. Een deel van de patiënten in Nederland wordt chronisch behandeld met eculizumab.
Studiedesign	Eculizumab is de standaardbehandeling voor aHUS. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie met een directe vergelijking tussen ravulizumab en eculizumab heeft de voorkeur. In de EPAR van ravulizumab staat echter vermeld dat de CHMP een enkelarmige studie naar de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab acceptabel acht vanwege de lage prevalentie en de ernst van de aandoening. ^[15]

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Mortaliteit

Mortaliteit is een harde uitkomstmaat. Gebaseerd op historische data wordt geschat dat 25% van de patiënten met aHUS overleed in de acute fase van de ziekte.^[5-7]

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar.

Nierfunctie

Een maat voor nierfunctie is de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid. De GFR is het totale volume van dat in een gedefinieerde tijdseenheid gefilterd wordt door alle glomeruli van beide nieren en geeft weer hoe de nieren functioneren. Met behulp van de plasmaconcentratie kan de GFR ook geschat worden (*estimated* GFR

[eGFR]). De geschatte eGFR wordt uitgedrukt in ml/min/1,73m². Op basis van de eGFR kan de mate van nierfunctie gecategoriseerd worden:^[16]

- eGFR ≥90: normaal of hoog (stadium G1)
- eGFR 60-89: mild afgenomen (stadium G2)
- eGFR 30-44: mild tot matig afgenomen (stadium G3b)
- eGFR 15-29: ernstig afgenomen (stadium G4)
- eGFR <15: nierfalen (Stadium G5)

Klinische relevantiegrens: een toename van ≥15 ml/min/1,73m² kan klinisch relevant worden beschouwd vanwege een verandering in de categorie van nierfunctie op basis van eGFR bij patiënten met een afgenomen nierfunctie (<60 ml/min/1,73m²).

Aantal TMA interventies

Indien de diagnose aHUS sterk wordt vermoed, wordt zo snel mogelijk gestart met dagelijkse plasmawisseling.^[10] In de acute fase presenteert een deel van de patiënten zich met nierfalen, waarvoor dialyse noodzakelijk is. Zowel plasmatherapie als dialyse zijn intensieve behandelingen; een afname in deze TMA interventies wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D). Kwaliteit van leven gerelateerd aan vermoeidheid bij een chronische aandoening kan worden gemeten door middels van de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale (FACIT-Fatigue)* vragenlijst. Dit instrument bestaat uit 13 items die de zelf-gerapporteerde vermoeidheid en de impact op dagelijkse activiteit en functioneren beoordelen.

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van ≥3 punten op de FACIT-Fatigue score wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering.^[17, 18] Een verbetering van 0,06 punten op de EQ-5D score wordt in aHUS patiënten beschouwd als klinisch relevant.^[19]

Ongunstige effecten

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij ravulizumab en eculizumab.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventie-gerelateerde) ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over ravulizumab bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS). De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Omdat een gerandomiseerde en gecontroleerde studie niet haalbaar is, is het Zorginstituut van mening dat genoeg genomen kan worden met een lagere kwaliteit van bewijs. Publicaties met betrekking tot prospectieve cohortstudies over de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab kunnen bij de beoordeling worden betrokken.
- Engelstalige artikelen.

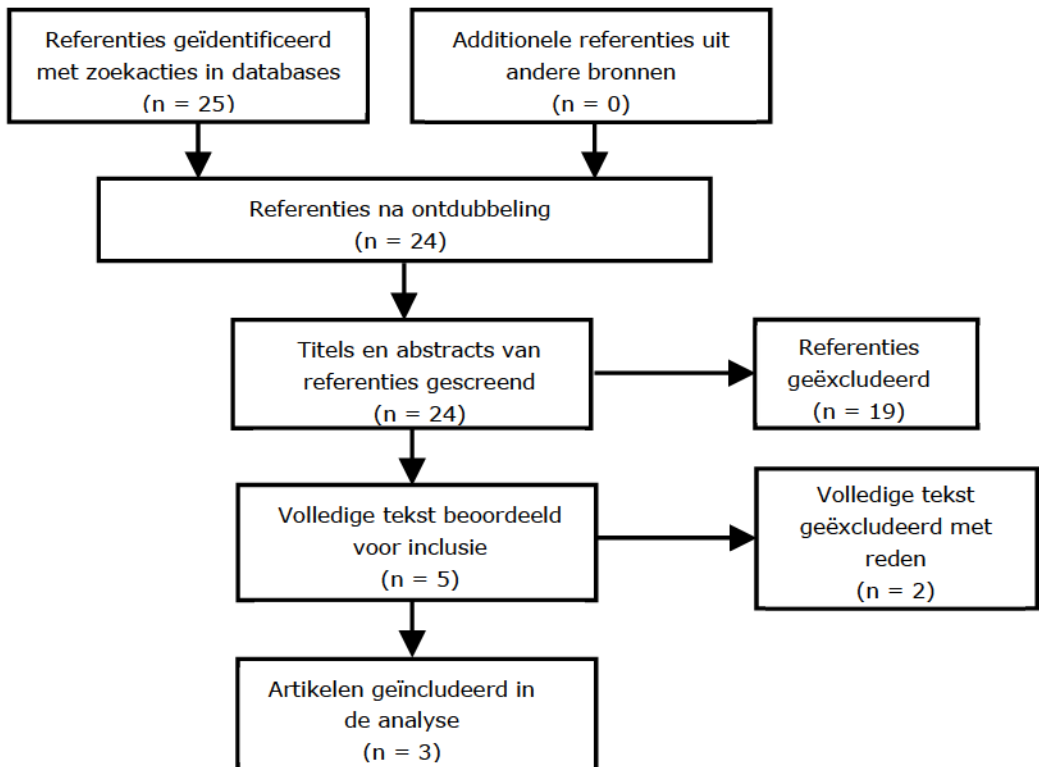
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 25 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn drie publicaties geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Een publicatie van Rondeau et al. waarin de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab wordt beschreven bij volwassen complementremmer-naïeve patiënten met aHUS.^[20]
- Een publicatie van Ariceta et al. waarin de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab wordt beschreven bij complementremmer-naïeve pediatrische patiënten met aHUS.^[21]
- Een publicatie van Tanaka et al. waarin de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab wordt beschreven bij pediatrische patiënten met aHUS die klinische stabiel zijn op behandeling met eculizumab.^[22]

Naast de bovengenoemde geïncludeerde publicaties over de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab worden de publicatie over de extensiefase van ravulizumab bij de behandeling van complementremmer-naïeve patiënten (Barbour et al.)^[23] en een recente gepubliceerde Cochrane review (Pugh et al.)^[24] meegenomen als ondersteunend bewijs. Daarnaast is een meta-analyse met een indirecte vergelijking van eculizumab en ravulizumab aangedragen door de registratiehouder toegevoegd als ondersteunend bewijs.

Met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van eculizumab is uitgegaan van het pakketadvies eculizumab uit 2016.^[25] Hierin zijn zowel de korte termijn (26-weken) als de extensiefase van de pivotale studies naar de effectiviteit en veiligheid van eculizumab geïnccludeerd. Daarnaast zijn twee post-marketing studies over eculizumab meegenomen als ondersteunend bewijs. Ter controle is een literatuursearch uitgevoerd in PubMed met de termen "eculizumab" AND "atypical hemolytic uremic syndrome" en de filter "clinical trial" vanaf het jaar 2016. Dit leverde geen additionele klinische studies op.

In de huidige beoordeling is een beschrijvende indirecte vergelijking gemaakt op basis van de geïnccludeerde studies over ravulizumab bij complementremmer-naïeve patiënten en de korte termijn studies over eculizumab bij de behandeling van aHUS.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van ravulizumab bij de behandeling van aHUS is onderzocht in drie klinische studies. De publicatie van Rondeau et al. uit 2020 betreft de beschrijft de korte termijn (26 weken) resultaten van een fase 3 ongecontroleerde prospectieve observationele studie (311 studie) naar ravulizumab bij de behandeling van volwassen complementremmer-naïeve aHUS patiënten.^[20] De studiepopulatie betrof volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, met bewijs van actieve TMA (trombocytopenie, hemolyse en nierdysfunctie). Patiënten hadden een bloedplaatjestelling $<150 \times 10^9/l$, LDH $\geq 1,5$ keer en serumcreatinine boven de normale bovengrens. Patiënten die plasmatherapie voor een periode van 28 dagen of langer of chronische dialyse ontvingen voorafgaand aan screening werden geëxcludeerd. Plasmatherapie was niet toegestaan na de eerste dosis ravulizumab. In totaal ontvingen 58 patiënten een eerste dosis ravulizumab, 2 patiënten werden niet verder behandeld met ravulizumab omdat zij niet bleken te voldoen aan de inclusiecriteria.

De publicatie van Ariceta et al. uit 2021 beschrijft de korte termijn (26 weken) resultaten van een fase 3 ongecontroleerde prospectieve observationele studie (312 studie) naar ravulizumab bij de behandeling van pediatrische complementremmer-naïeve aHUS patiënten.^[21] De studiepopulatie betrof pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 5 kg, met bewijs van actieve TMA (trombocytopenie, hemolyse en nierdysfunctie). Patiënten hadden een bloedplaatjestelling $<150 \times 10^9/l$, LDH $\geq 1,5$ keer boven de normale bovengrens, hemoglobine lager dan de normale ondergrens en serumcreatinine $\geq 97,5^e$ percentiel voor leeftijd. Patiënten die plasmatherapie voor een periode van 28 dagen of langer of chronische dialyse ontvingen voorafgaand aan screening werden geëxcludeerd. Plasmatherapie was niet toegestaan na de eerste dosis ravulizumab. In totaal ontvingen 21 patiënten een eerste dosis ravulizumab, 3 patiënten werden niet verder behandeld met ravulizumab omdat zij niet bleken te voldoen aan de inclusiecriteria. Binnen de 312 studie werden tevens pediatrische patiënten behandeld met ravulizumab na bewijs van respons na ten minste 3 maanden op behandeling met eculizumab, beschreven in de publicatie van Tanaka et al. uit 2021.^[22] Bewijs van respons op eculizumab werd gedefinieerd als: LDH $<1,5 \times$ onder de normale bovengrens, bloedplaatjestelling $\geq 150 \times 10^9/l$, eGFR >30 ml/min/1,73m². In de studie werden 10 patiënten behandeld met ravulizumab.

Er zijn vier klinische studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van eculizumab bij de behandeling van aHUS. De publicatie van Legendre et al. uit 2013

betreft de korte termijn (26 weken) resultaten van twee fase 2 ongecontroleerde prospectieve observationele studies (C08-002A/B en C08-003A/B).^[26] C08-002A/B betreft een populatie volwassen en adolescente (≥ 12 jaar) aHUS-patiënten waarbij TMA ondanks behandeling met plasmatherapie progressief is of plasmatherapie niet mogelijk is vanwege bijvoorbeeld een allergische reactie (plasmatherapie-resistent) en C08-003A/B betreft aHUS-patiënten die geen TMA progressie vertonen bij behandeling met plasmatherapie (plasmatherapie-sensitief). In de C08-002A/B werden 17 patiënten geïnccludeerd die ondanks ten minste vier behandelingen met plasmatherapie binnen één week TMA progressie lieten zien (aantal bloedplaatjes $< 150 \times 10^9/l$, een daling groter dan 25% in bloedplaatjes in vergelijking met de periode voor de laatste TMA en een LDH niveau boven de bovengrens van normaal). In de C08-003A/B studie werden 20 patiënten geïnccludeerd die één tot drie behandelingen plasmatherapie per week ontvingen en er geen sprake was van TMA progressie (geen daling $> 25\%$ in bloedplaatjes in de 8 weken voor de start met eculizumab).

De publicatie van Fakhouri et al. uit 2016 betreft de korte termijn (26 weken) resultaten van een fase II ongecontroleerde prospectieve observationele studie (C10-004).^[27] In deze studie werden 41 volwassen patiënten met aHUS geïnccludeerd. Patiënten hadden een bloedplaatjestelling $< 150 \times 10^9/l$, LDH $\geq 1,5$ keer boven de normale bovengrens, hemoglobine lager dan de normale ondergrens en serumcreatinine boven de normale bovengrens. Behandeling met plasmatherapie voorafgaand aan studiedeelname was geen vereiste. De publicatie van Greenbaum et al. uit 2016 betreft de korte termijn (26 weken) resultaten van een fase II ongecontroleerde prospectieve observationele studie (C10-003).^[28] Patiënten hadden een bloedplaatjestelling en hemoglobine onder de normale ondergrens, LDH $\geq 1,5 \times$ boven de normale bovengrens, en serumcreatinine $\geq 97,5^e$ percentiel voor leeftijd. In deze studie werden 22 patiënten behandeld met eculizumab.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is gebruik gemaakt van de *Cochrane risk of bias in single arm studies assessment tool*.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

GRADE

Zoals aangegeven wordt normaliter per uitkomstmaat aan de hand van de GRADE methode de kwaliteit van het bewijs bepaald. In deze beoordeling geldt dat voor alle geïnccludeerde studies dezelfde beperkingen van toepassing zijn, die ertoe leiden dat de kwaliteit van het bewijs van de resultaten van alle uitkomstmaten zeer laag is. Het niet-gerandomiseerde enkelarmige design van alle studies leidt tot een lage kwaliteit van bewijs. Daarnaast is afgewaardeerd op onnauwkeurigheid vanwege het lage aantal patiënten in de studies ($n=79$ in de studiepopulatie van ravulizumab, $n=100$ in de studiepopulatie van eculizumab), resulterend in een zeer lage kwaliteit

van bewijs. Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in de schatting van de effectgrootte van alle hieronder beschreven resultaten.

Mortaliteit

In de klinische studie naar de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab bij volwassen patiënten overleden 4 patiënten (6,9%) in de veiligheidspopulatie.^[20] De behandelende onderzoeker achtte deze sterfgevallen niet gerelateerd aan ravulizumab. Bij twee patiënten was septische schok de doodsoorzaak, bij één patiënt overleed aan een hersenbloeding. Eén patiënt overleed aan een trombose in de hersenen die ontstond voorafgaand aan de behandeling. Na de eerste toediening van ravulizumab bleek dat deze patiënt niet voldeed aan de inclusiecriteria. In de studie bij pediatrie patiënten overleed geen van de 21 geïncludeerde patiënten in de veiligheidspopulatie.^[21]

Alle 100 patiënten die in de vier klinische studies naar de effectiviteit en veiligheid van eculizumab zijn geïncludeerd (veiligheidspopulatie) waren bij het einde van de studieperiode van 26 weken in leven.^[26, 28, 27]

Hoewel vier patiënten overleden na behandeling met ravulizumab tegenover geen patiënten na behandeling met eculizumab tijdens de studieperiode van 26 weken, werden geen van de overlijdensgevallen gerelateerd aan ravulizumab. Het effect van ravulizumab en eculizumab op mortaliteit lijkt binnen een studieperiode van 26 weken overeen te komen. Er bestaat echter vanwege de genoemde beperkingen van de studies zeer weinig vertrouwen in het effect op mortaliteit.

Gradeconclusie: Het is onzeker of ravulizumab een effect heeft op sterfte (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Nierfunctie

In de studie met volwassen complementremmer-naïeve patiënten was de mediane toename in eGFR 29,0 (bereik -13 tot 108) ml/min/1,73m².^[20] In 47 patiënten met beschikbare data werd een verbetering op basis van eGFR categorieën bereikt bij 32 patiënten (68,1%). In de studie naar pediatrie complementremmer-naïeve patiënten verbeterde de nierfunctie op basis van eGFR na behandeling met ravulizumab. Aan het einde van de studieperiode van 26 weken was de mediane toename in eGFR 80,0 (bereik 0 tot 222,0) ml/min/1,73m².^[21] Een verbetering op basis van eGFR categorieën (verandering naar een minder ernstige eGFR categorie tussen baseline en 26 weken follow-up) werd bereikt in 15 patiënten (88,2%); 2 patiënten veranderden niet van eGFR categorie.

Na het staken van plasmawisseling of plasmainfusie en starten van eculizumab werd verbetering in nierfunctie waargenomen in zowel transfusie-resistente patiënten als transfusie-sensitieve patiënten.^[26] De gemiddelde toename in eGFR was na 26 weken respectievelijk 32 ml/min/1,73m² (95% BI: 14 tot 49) en respectievelijk 6 ml/min/1,73m² (95% BI: 3 tot 9) ten opzichte van baseline. In de volwassen patiënten met aHUS onafhankelijk van plasmatherapie werd na behandeling met eculizumab een gemiddelde toename van 29 (±24) ml/min/1,73m² gemeten ten opzichte van baseline in 29 (71%) patiënten met beschikbare data bij 26 weken follow-up.^[27] Een verbetering van 1 of meer categorieën van nierfunctie op basis van eGFR werd bereikt in 26 patiënten (63%). In de studie met pediatrie patiënten die behandeld werden met eculizumab werd een statistisch significante gemiddelde toename van 64 ml/min/1,73m² waargenomen ten opzichte van baseline.^[28] Een verbetering op basis van eGFR categorieën werd bereikt in 17 patiënten (85%) bij 20 patiënten met een verminderde nierfunctie.

Zowel patiënten behandeld met ravulizumab als eculizumab laten een gemiddelde of mediane klinisch relevante verbetering in eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m² zien, op basis van de puntschatter, gedurende een studieperiode van 26 weken. Transfusie-sensitieve patiënten behandeld met eculizumab lieten een gemiddelde toename van minder dan 15 ml/min/1,73m² zien; deze patiënten toonden respons op plasmatherapie. De toename in eGFR en verbetering in nierfunctie op basis van eGFR categorie bij volwassen patiënten onafhankelijk van plasmatherapie status na behandeling met eculizumab komt overeen met de toename in eGFR bij volwassen complementremmer-naïeve patiënten behandeld met ravulizumab. Het effect van ravulizumab en eculizumab op nierfunctie bij pediatrie patiënten is tevens vergelijkbaar. Er bestaat echter vanwege de genoemde beperkingen van de studies zeer weinig vertrouwen in het effect op nierfunctie.

Gradeconclusie: Het is onzeker of ravulizumab een effect heeft op nierfunctie (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Aantal TMA interventies

Het aantal TMA interventies is gebaseerd op de dialysebehoefte van patiënten in de studieperiode van 26 weken. Na behandeling met ravulizumab kon dialyse gestaakt worden bij 17 van de 29 (58,6%) volwassen complementremmer-naïeve patiënten die bij aanvang van de studie dialyse ontvingen.^[20] Van de 27 patiënten die geen dialyse ontvingen bij baseline, ontvingen 21 (77,8%) patiënten geen dialyse bij het einde van de follow-up (laatste follow-up kon na 26 weken plaats hebben gevonden). Bij aanvang van studiedeelname, ontvingen 6 (28,6%) van de pediatrie complementremmer-naïeve patiënten dialyse.^[21] Na behandeling met ravulizumab kon dialyse bij 5 (83,3%) patiënten worden gestopt. De dialysebehoefte van de overige 12 patiënten in de studie veranderde niet gedurende de studieperiode van 26 weken. In de totale populatie van complementremmer-naïeve patiënten (n=76) kon dialyse bij 22 (63%) van de 35 patiënten die bij aanvang van studiedeelname dialyse ontvingen gestaakt worden na behandeling met ravulizumab.

Na behandeling met eculizumab kon dialyse gestaakt worden bij 4 van de 5 (80%) transfusie-resistente patiënten die bij aanvang van de studie dialyse ontvingen.^[26] Gedurende de studieperiode van 26 weken werd dialyse gecontinueerd in de 2 transfusie-sensitieve patiënten die dialyse ontvingen bij aanvang van de studie. In de volwassen patiënten met aHUS onafhankelijk van plasmatherapie status, konden 15 van de 19 patiënten (79%) stoppen met dialyse na behandeling met eculizumab.^[27] Voorafgaand aan de eerste toediening van eculizumab staakten reeds 5 patiënten met dialyse. Van de 17 patiënten die geen dialyse ontvingen bij baseline, ontvingen 2 patiënten dialyse bij het einde van de follow-up; in totaal ontvingen 6 patiënten (15%) dialyse aan het eind van de studieperiode van 26 weken tegenover 19 patiënten (46%) bij baseline. In de pediatrie patiëntenpopulatie staakten 8 van de 10 patiënten (80%) dialyse na behandeling met eculizumab; 1 patiënt staakte dialyse voorafgaand aan de eerste toediening van eculizumab.^[28] In de totale populatie van patiënten in de eculizumab studies (n=100) kon dialyse bij 26 van de 37 patiënten die bij aanvang van studiedeelname dialyse ontvingen gestaakt worden na behandeling met eculizumab.

Zowel ravulizumab als eculizumab laat een afname zien in het aantal TMA interventies op basis van dialysebehoefte. Na behandeling met ravulizumab kon dialyse bij 63% van de patiënten gestaakt worden na een studieperiode van 26 weken; na behandeling met eculizumab was dit 70%. Er bestaat echter vanwege de genoemde beperkingen van de studies zeer weinig vertrouwen in het effect op het aantal TMA interventies.

Gradeconclusie: Het is onzeker of ravulizumab een effect heeft op dialysebehoefte (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Kwaliteit van leven

In de studie naar het effect van ravulizumab bij complementremmer-naïeve patiënten werd kwaliteit van leven gemeten met de FACIT-Fatigue score; 44 patiënten hadden beschikbare gegevens over kwaliteit van leven bij baseline en aan het einde van de 26 weken follow-up. Een klinisch relevante toename (tenminste 3 punten) op de FACIT-Fatigue score werd gemeten bij 37 patiënten (84,1%); de mediane toename was 20 punten (bereik: -16 tot 48).^[20] In de pediatrische patiënten werd gebruik gemaakt van de *Pediatric* FACIT-Fatigue score. Alle 9 patiënten met beschikbare data op baseline en 26 weken hadden een toename van tenminste 3 punten.^[21] Bij de *Pediatric* FACIT-Fatigue score wordt echter uitgegaan van een klinisch relevant verschil van >4,7 punten.^[29] De mediane toename in score was 10 (bereik: 4 tot 48).

In de studies naar de effectiviteit van eculizumab werd kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D en de (*Pediatric*) FACIT-Fatigue vragenlijst. Ten opzichte van baseline nam de kwaliteit van leven op basis van de EQ-5D met gemiddeld 0,32 (95% BI: 0,24 tot 0,39) toe bij transfusie-resistente patiënten die behandeld werden met eculizumab. Bij transfusie-sensitieve patiënten werd een toename van 0,10 (95% BI: 0,05 tot 0,15) in EQ-5D score gerapporteerd.^[26] Een klinisch relevant verschil (tenminste 0,06 punten) op de EQ-5D werd waargenomen in 87% van de transfusie-resistente patiënten en in 73% van de transfusie-sensitieve patiënten. Een klinisch relevant verschil op de EQ-5D werd gerapporteerd in 13 van de 23 (57%) volwassen patiënten met aHUS onafhankelijk van plasmatherapie status die behandeld werden met eculizumab.^[27] In de pediatrische patiënten die werden behandeld met eculizumab werd een gemiddeld verschil (*least squares mean*) van 19,7 punten (bereik: 15,6 tot 23,7) op de *Pediatric* FACIT-Fatigue score gerapporteerd.^[28]

Zowel patiënten behandeld met ravulizumab als eculizumab laten een gemiddelde of mediane klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven zien zoals gemeten met de eq-5D of (*Pediatric*) FACIT-Fatigue, op basis van de puntschatter, gedurende een studieperiode van 26 weken. Er bestaat vanwege de genoemde beperkingen van de studies zeer weinig vertrouwen in het effect op kwaliteit van leven.

Gradeconclusie: Het is onzeker of ravulizumab een effect heeft op kwaliteit van leven (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.3.1

Overige overwegingen

De cruciale uitkomstmaten in de huidige beoordeling komen overeen met die in het pakketadvies van het Zorginstituut over eculizumab bij de behandeling van aHUS. Dit zijn harde uitkomstmaten die in samenspraak met de beroepsgroep en de patiëntenvereniging zijn opgesteld. In de klinische studies wordt echter gebruik gemaakt van complete TMA respons als primaire uitkomstmaat. De criteria voor complete TMA respons waren bloedplaatjes normalisatie ($\leq 150 \times 10^9/l$), LDH normalisatie (≤ 246 U/l) en een verbetering van 25% of meer in serum creatinine ten opzichte van baseline. Gedurende de studieperiode van 26 weken werd een complete TMA respons bereikt bij 53,6% van de volwassen complementremmer-naïeve patiënten^[20] en bij 77,8% van de pediatrische complementremmer-naïeve patiënten.^[21] Bij de patiënten behandeld met eculizumab werd een vergelijkbaar percentage complete TMA respons bereikt na 26 weken follow-up bij volwassen aHUS patiënten onafhankelijk van plasmatherapie status (56,1%)^[27] en bij

pediatrische patiënten (64,0%).^[28]

Er zijn geen klinische studies beschikbaar waarin een directe vergelijking is gemaakt tussen ravulizumab en eculizumab bij de behandeling van aHUS. Voor een indirecte vergelijking tussen ravulizumab en eculizumab is gebruik gemaakt van de twee studies naar ravulizumab bij complementremmer-naïeve pediatrische en volwassen patiënten en de twee pivotale studies naar eculizumab bij plasmatherapie-resistente en plasmatherapie-sensitieve volwassen patiënten, de studie naar eculizumab bij volwassen patiënten met aHUS onafhankelijk van plasmatherapie status en de studie naar eculizumab bij pediatrische patiënten. Alle studies hebben een prospectief observationeel design. Hoewel de inclusiecriteria van de studies verschillen (waaronder het onderscheid in respons op plasmatherapie in de eculizumab trials), zijn de geïnccludeerde studies het best beschikbare bewijs. Vanwege de huidige restrictieve behandelrichtlijn in Nederland heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om de huidige vergelijking tussen ravulizumab en eculizumab te baseren op de 26 weken follow-up van deze studies. In deze vergelijking is de publicatie over de extensiefase van studie naar ravulizumab bij volwassen patiënten niet meegenomen. In de extensiefase van de studie bij volwassen complementremmer-naïeve aHUS patiënten hield het effect op eGFR en kwaliteit van leven aan.^[23] Geen van de patiënten overleed tijdens de extensiefase. Dit komt overeen met de lange-termijn gegevens van eculizumab.^[30]

Naast de twee klinische studies naar de effectiviteit en veiligheid van ravulizumab bij complementremmer-naïeve pediatrische en volwassen patiënten, is er een studie uitgevoerd bij 10 pediatrische patiënten die bewijs van respons hebben na behandeling met eculizumab.^[22] Geen van de patiënten in de studie overleed tijdens de studie. De nierfunctie op basis van eGFR bleef stabiel gedurende de studieperiode: 99,8 ml/min/1,73m² op baseline en 93,5 ml/min/1,73m² bij 26 weken follow-up. Geen van de patiënten ontving dialyse op enig moment in de studie. De mediane score op de FACIT-Fatigue score bij baseline was 50 (bereik: 42 tot 50) en veranderde niet tijdens de studieperiode van 26 weken (mediane verandering in score 0, bereik: -5 tot 3). De geregistreerde indicatie van ravulizumab voor gebruik bij patiënten die eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab is door de CHMP afgegeven op basis van gegevens van de 10 pediatrische aHUS patiënten en de fase 3 studie in volwassen patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie die werden behandeld met ravulizumab nadat zij klinisch stabiel waren na tenminste 6 maanden behandeling met eculizumab.^[15]

In een recent gepubliceerde Cochrane review is de meest effectieve behandeling voor aHUS onderzocht.^[24] In deze review zijn de vier studies naar eculizumab en de studie naar ravulizumab bij volwassen complementremmer-naïeve patiënten geïnccludeerd. De review is niet volledig: de studies met pediatrische patiënten behandeld met ravulizumab zijn niet geïnccludeerd. Op basis van de 5 geïnccludeerde studies werd een verbetering in nierfunctie gevonden na behandeling met eculizumab of ravulizumab. Het percentage patiënten dat geen dialyse nodig had nam toe bij beide middelen. Tijdens de behandelduur van 26 weken overleden geen patiënten behandeld met eculizumab, de 4 patiënten die overleden in de ravulizumab studie werden geacht geen consequentie te zijn van de behandeling. Er wordt aangegeven dat hoewel de kwaliteit van het bewijs zeer laag is vanwege het design van de studies en het risico op bias, op basis van dit best beschikbare bewijs gesuggereerd kan worden dat zowel eculizumab als ravulizumab effectief zijn bij de behandeling van aHUS.

In een recente publicatie is een meta-analyse uitgevoerd met *patient-level* data van

vier klinische studies naar eculizumab en twee klinische studies naar ravulizumab.^[31] In de primaire analyse werden volwassen patiënten zonder niertransplantatie geïnccludeerd. Verschillen in baseline karakteristieken werden gebalanceerd door middel van *propensity scores*. De vergelijking tussen ravulizumab en eculizumab was gebaseerd op de 26 weken follow-up van 85 patiënten (46 ravulizumab, 39 eculizumab). De resultaten zijn in lijn met de eerder beschreven resultaten: zowel ravulizumab als eculizumab laten verbeteringen zien in het aantal patiënten dat dialyse ondergaat, toename in nierfunctie op basis van eGFR en kwaliteit van leven. Op geen van de uitkomstmaten werd een statistisch significant verschil geobserveerd tussen de behandelarmen. De belangrijkste beperking van de studie was het kleine aantal patiënten, resulterend in wijde betrouwbaarheidsintervallen.

De behandelduur in de Nederlandse praktijk wijkt af van die in de SmPC en klinische studies. In dit rapport is een vergelijking gemaakt op basis van de 26-weeken follow-up in de geïnccludeerde studies. Er zijn geen publicaties over de effectiviteit van eculizumab bij een behandelduur van 3 maanden, volgens de Nederlandse richtlijn. Een afwijkende behandelduur bemoeilijkt de vergelijking met de beschikbare klinische studies naar ravulizumab. Er wordt een internationaal debat gevoerd over de optimale dosis en toediening van eculizumab bij de behandeling van aHUS.^[32, 12] In Nederland wordt gebruik gemaakt van een restrictief behandelregime, waarbij na 3 maanden gebruik van eculizumab wordt bekeken of een patiënt met de behandeling kan staken en verder gemonitord wordt of een minder frequente toediening van eculizumab kan worden toegepast.^[10] Voorlopige resultaten van de CUREiHUS studie zijn gepresenteerd in de Monitor Weesgeneesmiddelen; 67% van de geïnccludeerde patiënten die stakten met eculizumab na 3 maanden bleven vrij van een recidief. Recent zijn de resultaten van de Franse STOPECU studie gepubliceerd waarin geconcludeerd wordt dat een strategie waarbij gesopt wordt met eculizumab op basis van genetica (gerelateerd aan afwijkingen in het complementsysteem) redelijk en veilig is.^[33] Volgens de landelijke werkgroep aHUS zal bij ravulizumab tevens gestreefd worden naar een restrictief behandelregime, waarbij ravulizumab mogelijk ingezet kan worden bij patiënten die langdurig eculizumab nodig hebben.

3.4 Ongunstige effecten

In de studie met volwassen complementremmer-naïeve patiënten trad er bij alle 58 patiënten in de veiligheidspopulatie tenminste 1 bijwerking op. De meest voorkomende behandeling-gerelateerde ongunstige effecten waren hoofdpijn, diarree en braken.^[20] In de studie over ravulizumab bij pediatrische complementremmer-naïeve patiënten trad er bij alle 21 patiënten in de veiligheidspopulatie een bijwerking op; pyrexie, nasofaryngitis, diarree, braken en hoofdpijn waren de meest voorkomende ongunstige effecten.^[21]

De meest frequent optredende ongunstige effecten op basis van gegevens uit de SmPC zijn gepresenteerd in Tabel 2.

Tabel 2: Ongunstige effecten van ravulizumab vergeleken met eculizumab bij patiënten met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

	ravulizumab ^[1]	eculizumab ^[11]
meest frequent	<p>Zeer vaak (≥ 1/10) Infectie van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis, hoofdpijn, diarree, misselijkheid, pyrexie, vermoeidheid</p> <p>Vaak (≥ 1/100, < 1/10) Duizeligheid, buikpijn, braken, dyspepsie, uitslag, pruritus, artralgie, rugpijn, myalgie, spierspasmen, griepachtige aandoening, asthenie</p>	<p>Zeer vaak (≥ 1/10) Hoofdpijn</p> <p>Vaak (≥ 1/100, < 1/10) Pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, nasofaryngitis, urineweginfectie, orale herpes, leukopenie, anemie, insomnia, duizeligheid, dysgeusie, hypertensie, hoesten, orofaryngeale pijn, diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, uitslag, pruritus, alopecia, artralgie, myalgie, pyrexie, vermoeidheid, griepachtige aandoening</p>
ernstig		

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de studie bij volwassen complementremmer-naïeve patiënten die werden behandeld met ravulizumab werd bij 30 patiënten (51,7%) ernstige ongunstig effect en waargenomen, waarvan hypertensie (5,2%) en pneumonie (5,2%) het meest voorkwamen.^[20] Ernstige ongunstige effecten werden bij 14 (66,7%) pediatrie complementremmer-naïeve patiënten gerapporteerd, waarvan de meest voorkomende virale gastro-enteritis (9,5%) en buikpijn (9,5%).^[21] In beide studies werd niet gespecificeerd of de ernstige ongunstige effecten gerelateerd waren aan de interventie. Er werden geen meningokokkeninfecties gerapporteerd. In de totale veiligheidspopulatie in de ravulizumab studies (n=79) ervoeren 44 patiënten (55,7%) een ernstig ongunstig effect.

Bij de transfusie-resistente patiënten die behandeld werden met eculizumab ervoeren alle 17 patiënten tenminste één ernstig ongunstig effect, waarvan 4 events mogelijk gerelateerd waren aan eculizumab.^[26] In de transfusie-sensitieve studiepoulatie ervoeren 10 patiënten (50%) ernstige ongunstige effecten, waarvan 3 events mogelijk gerelateerd waren aan eculizumab. Er werden geen meningokokkeninfecties gerapporteerd. In de studie met volwassen patiënten met aHUS onafhankelijk van plasmatherapie status werden 18 patiënten (44%) met ernstige ongunstige effecten gerapporteerd, waaronder 1 meningokokken meningitis.^[27] Bij pediatrie patiënten behandeld met eculizumab ervoeren 13 patiënten (59%) tenminste één ernstig ongunstig effect. In de pediatrie patiënten werd geen meningokokkeninfectie gemeld.^[28] In de totale populatie van patiënten in de eculizumab studies (n=100) ervoeren 58 patiënten (58%) een ernstig ongunstig effect.

Zowel patiënten behandeld met ravulizumab als eculizumab ervaren ernstige ongunstige effecten. Het percentage ernstige ongunstige effecten in de studies naar ravulizumab (55,7%) lijkt overeen te komen met het percentage in de studiepoulatie die behandeld werd met eculizumab (58%). Het bijwerkingenprofiel van ravulizumab en eculizumab op basis van de ongunstige effecten zoals vermeld

in de SmPC lijkt tevens overeen te komen. Er bestaat vanwege de genoemde beperkingen van de studies zeer weinig vertrouwen in het effect op het aantal ernstige ongunstige effecten.

Gradeconclusie: Het is onzeker of ravulizumab een effect heeft op het aantal ernstige ongunstige effecten (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de studie naar ravulizumab bij volwassen complementremmer-naïeve patiënten stakten 3 patiënten (5,2%) de behandeling vanwege ernstige ongunstige effecten (auto-immuun hemolytische anemie, intracraniale bloeding en immuuntrombocytopenie).^[20] In de pediatrische studiepopulatie behandeld met ravulizumab stakte 1 patiënt (4,8%) vanwege een graad 3 ongunstig effect (verergerde anemie en hypertensieve crisis).^[21]

In de studiepopulatie van transfusie-resistente patiënten behandeld met eculizumab werd 1 staker (5,9%) vanwege een ongunstige effect (pancytopenie) gerapporteerd.^[26] Geen van de transfusie-sensitieve patiënten stakte de studie vanwege ongunstige effecten. In de studie met volwassen aHUS patiënten onafhankelijk van plasmatherapie status stakte 1 patiënt (2%) de behandeling vanwege een ernstig ongunstig effect (meningokokken meningitis).^[27] In de studie met pediatrische patiënten stakte tevens 1 patiënt (4,5%) de behandeling vanwege een ernstig ongunstig effect (matige agitatie).^[28]

Zowel in de studiepopulatie van ravulizumab-behandelde patiënten als eculizumab-behandelde patiënten werden stakers vanwege ongunstige effecten gerapporteerd. Op basis van bovenstaande gegevens lijkt het percentage stakers, ongeveer 5% in beide studiepopulaties, overeen te komen tussen ravulizumab en eculizumab. Er bestaat vanwege de genoemde beperkingen van de studies zeer weinig vertrouwen in het effect op het percentage stakers vanwege ongunstige effecten.

Gradeconclusie: Het is onzeker of ravulizumab een effect heeft op het percentage stakers vanwege ongunstige effecten (zeer lage kwaliteit van bewijs).

3.4.1

Overige overwegingen

In de EPAR van ravulizumab wordt beschreven dat het veiligheidsprofiel van ravulizumab overeen lijkt te komen bij pediatrische en volwassen aHUS patiënten, behalve een hogere incidentie van pyrexie, nasofaryngitis en constipatie in kinderen. Ernstige infecties kwamen ook vaker voor bij pediatrische patiënten. In het algemeen zijn de veiligheidsdata gelimiteerd, met name bij kinderen tot de leeftijd van 2 jaar.^[15]

In de studie naar het effect van ravulizumab bij pediatrische patiënten die reeds behandeld zijn met eculizumab werden ernstige ongunstige effecten gerapporteerd bij 1 patiënt (2%).^[22] In deze studie werden geen meningokokkeninfecties gemeld. De publicatie over de extensiefase van de studie bij volwassen complementremmer-naïeve patiënten behandeld met ravulizumab liet zien dat de frequentie van ongunstige gedurende de follow-up afneemt.^[23]

3.5

Ervaring

De ervaring met ravulizumab is weergegeven in **Tabel 3**. De ervaring met Ravulizumab is beperkt, in 2020 is ravulizumab geregistreerd voor de behandeling van aHUS. Eculizumab is in 2011 toegelaten op de markt voor de behandeling van aHUS.

Tabel 3: Ervaring met ravulizumab vergeleken met eculizumab

	<i>ravulizumab</i>	<i>eculizumab</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2020)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (2007)
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1, 11] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Voor zowel ravulizumab als eculizumab geldt dat deze middelen niet gestart mogen worden bij patiënten met een aanhoudende *Neisseria meningitidis*-infectie en bij patiënten die op dat moment niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, tenzij zij profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen tot 2 weken na vaccinatie.

Specifieke groepen

Het gebruik van ravulizumab bij zwangere vrouwen kan worden overwogen na beoordeling van de risico's en voordelen. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Bij eculizumab wordt vermeld dat het bekend is dat humaan IgG door de placentabarière gaat en eculizumab kan dus aanleiding geven tot remming van het terminale complement in de bloedsomloop van de foetus. Daarom mag eculizumab niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Daarbij wordt aangegeven dat er geen effecten op de met moedermelk gevoede zuigeling verwacht, aangezien beperkte beschikbare gegevens suggereren dat eculizumab niet wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij ravulizumab en eculizumab. Chronische intraveneuze behandeling met humaan immunoglobuline (i.v. Ig) kan, door de neonatale Fc-receptor (FcRn), een versturende werking hebben op het endosomale recyclingmechanisme van monoklonale antilichamen, zoals ravulizumab en eculizumab, en kan daarbij de serumconcentratie van deze middelen verlagen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij gebruik van ravulizumab en eculizumab gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen. Samenvattend hebben deze betrekking op het risico op meningokokkeninfectie en andere systemische infecties, immunisatie, het optreden

van immunogeniciteit, infusiereacties en het natriumgehalte bij patiënten op een gecontroleerd natriumdiet.

Overig

Er zijn geen specifieke gegevens betreffende staking van ravulizumab. Bij eculizumab wordt aangegeven dat het staken van de behandeling enkel mag worden overwogen wanneer dit medisch verantwoord is. Indien bij patiënten de behandeling met ravulizumab of eculizumab moet worden gestaakt, dienen zij voortdurend nauwlettend te worden opgevolgd op tekenen en symptomen van TMA. Monitoring is mogelijk echter niet voldoende om ernstige complicaties als gevolg van TMA te voorspellen of te voorkomen. Indien er na staking van de behandeling met ravulizumab complicaties als gevolg van TMA optreden ($\geq 25\%$ afname van trombocytenaantal, $\geq 25\%$ toename van serumcreatinine, $\geq 25\%$ toename van LDH-serumspiegel en een van de volgende symptomen van TMA: een verandering in de mentale status of insulsten of andere extrarenale manifestaties van TMA waaronder cardiovasculaire afwijkingen, pericarditis, gastro-intestinale symptomen/diarree; of trombose), dient een hervatting van de behandeling met ravulizumab of eculizumab te worden overwogen.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van ravulizumab is weergegeven in **Tabel 4**. Ravulizumab moet worden toegediend door middel van intraveneuze infusie door een filter van 0,2 μm en mag niet worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie. De minimale duur van de infusie is 25 tot 75 minuten, afhankelijk van het lichaamsgewicht. Bij patiënten die overschakelen van eculizumab op ravulizumab, dient de oplaaddosis te worden toegediend 2 weken na de laatste infusie van eculizumab; onderhoudsdoses worden vervolgens eenmaal per 8 weken toegediend.

Tabel 4: Gebruiksgemak van ravulizumab vergeleken met eculizumab

	<i>ravulizumab</i> ^[1]	<i>eculizumab</i> ^[11]
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Onderhoudsdosis om de 8 weken, 2 weken na toediening van de oplaaddosis. Voor kinderen met een lichaamsgewicht tussen de 10 en 20 kg geldt een toedieningsfrequentie van 4 weken.	Onderhoudsdosis om de twee weken.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van ravulizumab is onderzocht in twee klinische niet-gerandomiseerde ongecontroleerde studies. In deze beoordeling is een indirecte vergelijking gemaakt tussen ravulizumab en eculizumab op basis van korte termijn studies naar beide geneesmiddelen. Op basis van deze indirecte vergelijking kan het Zorginstituut niet concluderen dat zowel ravulizumab als eculizumab een gelijke therapeutische waarde hebben bij de behandeling van aHUS met betrekking tot mortaliteit, nierfunctie, aantal TMA interventies (dialysebehoefte) en kwaliteit van leven. De resultaten van een studie bij pediatrische patiënten tonen ook niet overtuigend aan dat ravulizumab een gelijke therapeutische waarde zou hebben bij patiënten die bewijs van respons hebben op tenminste 3 maanden behandeling met eculizumab. De geregistreerde indicatie bij het gebruik van ravulizumab na eculizumab bij volwassen aHUS patiënten is gebaseerd op de pediatrische studie en extrapolatie van gegevens bij volwassen PNH patiënten.

Het bijwerkingenprofiel van ravulizumab lijkt overeen te komen met dat van eculizumab. De meest voorkomende ongunstige effecten waren hoofdpijn, nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, diarree en misselijkheid. Op basis van de geïnccludeerde studies lijkt het voorkomen van ernstige ongunstige effecten overeen te komen tussen beide geneesmiddelen.

De indirecte vergelijking van ravulizumab en eculizumab is gebaseerd op de initiële studieperiode van 26 weken. In de Nederlandse praktijk wordt eculizumab afwijkend van de klinische studies en SmPC ingezet. Een afwijkende behandelduur bemoeilijkt de vergelijking met de beschikbare klinische studies naar ravulizumab. Alle Nederlandse patiënten met aHUS worden behandeld binnen de CUREiHUS studie met een restrictief behandelregime, waarbij na 3 maanden gebruik van eculizumab wordt bekeken of een patiënt met de behandeling kan staken en verder gemonitord wordt of een minder frequente toediening van eculizumab kan worden toegepast. De behandeling met ravulizumab heeft volgens de SmPC, op basis van klinische studies, een duur van tenminste 6 maanden. Volgens de landelijke werkgroep aHUS zou bij ravulizumab tevens gestreefd worden naar een restrictief behandelregime, waarbij ravulizumab mogelijk ingezet kan worden bij patiënten die langdurig eculizumab nodig hebben.

Alle geïnccludeerde studies hebben een niet-gecontroleerd enkelarmig studie design. Er bestaat een groot risico op selectiebias. Daarnaast is het aantal patiënten in de studies beperkt. Vanwege deze beperkingen in het studiedesign is er sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs. Er bestaat dan ook zeer weinig vertrouwen in het effect van ravulizumab op de cruciale uitkomstmaten. Bij het pakketadvies van eculizumab voor de behandeling van aHUS was de overweging dat eculizumab de enige behandelmogelijkheid is voor deze patiëntengroep van doorslaggevend belang. Bij ravulizumab is dit niet het geval.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat ravulizumab bij behandeling van patiënten met atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) die complementremmer-naïef zijn of klinisch stabiel op behandeling met eculizumab niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom kent eculizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling bij patiënten waarbij plasmatherapie niet (voldoende) effectief is gebleken (plasmaresistente aHUS-patiënten). Vanwege beperkingen in de studieopzet (niet-vergelijkend en een zeer beperkt aantal patiënten) bestaat er grote onzekerheid over de grootte van het effect.

5.2 Nieuw advies

Bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom kent eculizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling bij patiënten waarbij plasmatherapie niet (voldoende) effectief is gebleken (plasmaresistente aHUS-patiënten). Voor ravulizumab kan geen therapeutische gelijke waarde met eculizumab worden geconcludeerd bij de behandeling van complementremmer-naïeve patiënten en patiënten die bewijs van respons hebben na behandeling met eculizumab. Vanwege beperkingen in de studieopzet (niet-vergelijkend en een zeer beperkt aantal patiënten) bestaat er grote onzekerheid over de grootte van het effect.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2021 met de volgende zoektermen:

Zoekterm PubMed:

(ravulizumab) AND (atypical hemolytic uremic syndrome) AND (clinicaltrial[Filter])

Zoekterm Cochrane Library:

"ravulizumab" AND "atypical hemolytic uremic syndrome"

Filters: Publication type: trial

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Rondeau, 2020 (311 studie)	Prospectief, open-label, enkelarmige, multicenter studie, 26 weken	58	<ul style="list-style-type: none"> - Volwassen patiënten (≥ 40 kg) - Actieve TMA - Bloedplaatjestelling $< 150 \times 10^9/l$, LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrens 	<p>Gewichtsaafhankelijke oplaad- en onderhoudsdosis ravulizumab.</p> <p>Patiënten mochten geen plasmatherapie ondergaan na de eerste dosis met ravulizumab.</p>	<p><i>Primair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Complete TMA respons <p><i>Secundair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dialysebehoefte - Tijd tot complete TMA respons - Nierfunctie (eGFR) - Hematologische variabelen - Kwaliteit van leven - Complete TMA respons - Veiligheid 	Hoog risico op bias vanwege niet-gecontroleerd studiedesign. Onduidelijk hoe patiënten geselecteerd zijn voor de studie.
Ariceta, 2021 (312 studie)	Prospectief, open-label, enkelarmige, multicenter studie, 26 weken	21	<ul style="list-style-type: none"> - Pediatrische patiënten (< 18 jaar, ≥ 5 kg) - Actieve TMA - Bloedplaatjestelling $< 150 \times 10^9/l$, LDH $\geq 1,5$ x boven de normale bovengrens, hemoglobine onder de normale ondergrens en serumcreatinine $\geq 97,5^e$ percentiel 	Gewichtsaafhankelijke oplaad- en onderhoudsdosis ravulizumab.	<p><i>Primair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Complete TMA respons <p><i>Secundair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dialysebehoefte - Tijd tot complete TMA respons - Nierfunctie (eGFR) - Hematologische variabelen - Kwaliteit van leven - Complete TMA respons - Veiligheid 	Hoog risico op bias vanwege niet-gecontroleerd studiedesign. Onduidelijk hoe patiënten geselecteerd zijn voor de studie.

Tanaka, 2021 (312 studie)	Prospectief, open-label, enkelarmige, multicenter studie, 26 weken	10	<ul style="list-style-type: none"> - Pediatriche patiënten (<18 jaar, ≥5 kg) - Klinische respons op eculizumab: LDH <1,5 x onder de normale bovengrens, bloedplaatjestelling ≥150 x 10⁹/l, eGFR >30 ml/min/1,73m² 	Gewichtsafhankelijke oplaad- en onderhoudsdosis ravulizumab.	<ul style="list-style-type: none"> - Dialysebehoefte - Nierfunctie (eGFR) - Hematologische variabelen - Kwaliteit van leven 	Hoog risico op bias vanwege niet-gecontroleerd studiedesign. Onduidelijk hoe patiënten geselecteerd zijn voor de studie.
Legendre, 2013 (C08-002A/B)	Prospectief, open-label, enkelarmige, multicenter studie, 26 weken	17 (16 volwassenen en 1 adolescent)	<ul style="list-style-type: none"> - Volwassen + 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. - Plasmatherapie-resistent - Bloedplaatjestelling ≤150 x 10⁹/l, ondanks PF/PI, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrens. 	<p>Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4; oplaaddosis) gevolgd door 1200 mg IV eens per twee weken (onderhoudsdosis).</p> <p>Patiënten mochten geen plasmatherapie ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.</p>	<p><i>Primair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verandering in aantal bloedplaatjes - Normalisatie bloedplaatjes - Hematologische normalisatie (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie) <p><i>Secundair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA intervention rate - TMA voorvalvrije status - Kwaliteit van leven - Nierfunctie - Hemoglobine - Complete TMA respons - Veiligheid 	Hoog risico op bias vanwege niet-gecontroleerd studiedesign. Onduidelijk hoe patiënten geselecteerd zijn voor de studie.

Legendre, 2013 (C08-003A/B)	Prospectief, open-label, enkelarmige, multicenter studie, 26 weken	20 (15 volwassenen en 5 adolescenten)	<ul style="list-style-type: none"> - Volwassen + 12-18 jaar (≥ 40 kg) - Chronische stadium aHUS met ogenschijnlijke controle van TMA door gebruik PT. - Aanhoudende aangetaste nierfunctie - PT: ≥ 1 PT per 2 weken en niet meer dan 3 PT's per 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; oplaaddosis) gevolgd door 1200 mg IV eens per twee weken (onderhoudsdosis).</p> <p>Patiënten mochten geen plasmatherapie ondergaan na de eerste dosis met eculizumab tenzij er sprake was van een dwingende medische noodzaak.</p>	<p><i>Primair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA voorvalvrije status - Aantal patiënten dat hematologische normalisatie bereikten (en tijd tot normalisatie en duur normalisatie) <p><i>Secundair:</i></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 risico op bias vanwege niet-gecontroleerd studiedesign. Onduidelijk hoe patiënten geselecteerd zijn voor de studie. Patienten ondergingen een observatieperiode van 8 weken, mogelijkheid tot lead time bias.
Fakhouri, 2016 (C10-004)	Prospectief, open-label, enkelarmige, multicenter studie, 26 weken	41	<ul style="list-style-type: none"> - Volwassen patiënten (≥ 40 kg) - Bloedplaatjestelling $< 150 \times 10^9/l$, LDH $\geq 1,5$ x en serumcreatinine boven de normale bovengrens, hemoglobine onder de normale ondergrens 	<p>Eculizumab, 900 mg IV eens per week (week 1-4; oplaaddosis) gevolgd door 1200 mg IV eens per twee weken (onderhoudsdosis).</p>	<p><i>Primair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Complete TMA respons (met behoud van nierfunctie) <p><i>Secundair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Complete TMA respons (met verbetering nierfunctie) - TMA voorvalvrije status - Hematologische normalisatie - Nierfunctie - Kwaliteit van leven - Veiligheid 	Hoog risico op bias vanwege niet-gecontroleerd studiedesign. Onduidelijk hoe patiënten geselecteerd zijn voor de studie.

<p>Greenbaum, 2016 (C10-003)</p>	<p>Prospectief, open-label, enkelarmige, multicenter studie, 26 weken</p>	<p>22</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pediatriche patiënten (<18 jaar) - Bloedplaatjstelling en hemoglobine onder de normale ondergrens, LDH $\geq 1,5$ x boven de normale bovengrens, en serumcreatinine $\geq 97,5^e$ percentiel 	<p>Gewichtafhankelijke oplaad- en onderhoudsdosis eculizumab.</p>	<p><i>Primair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Complete TMA respons <p><i>Secundair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - TMA voorvalvrije status - TMA intervention rate - Hematologische normalisatie - Nierfunctie - Kwaliteit van leven 	<p>Hoog risico op bias vanwege niet-gecontroleerd studiedesign. Onduidelijk hoe patiënten geselecteerd zijn voor de studie.</p>
----------------------------------	---	-----------	--	---	--	---

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Barbour, 2021	Extensiefase studie 311 (volwassen complementremmer-naïeve aHUS patiënten)
Pugh, 2021	Cochrane review; studie 312 (pediatrische aHUS patiënten) is niet geïncludeerd in de review

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken ravulizumab
EMA / CBG ^[15]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) ravulizumab
EMA / CBG ^[11]	2021	Samenvatting van de productkenmerken eculizumab
NVvH en NFN ^[10]	2021	Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	311 studie^[20] Ravulizumab, n=56	312 studie^[21] Ravulizumab, n=18	C08-002A/B^[26] Eculizumab, n=17	C08-003A/B^[26] Eculizumab, n=20	C10-004^[27] Eculizumab, n=41	C10-003^[28] Eculizumab, n=22
<i>Geslacht, n (%)</i>						
Man	21 (33,9)	8 (44,4)	5 (29)	8 (4)	13 (32)	12 (55)
Vrouw	37 (66,1)	10 (55,6)	12 (71)	12 (60)	28 (68)	10 (45)
<i>Leeftijd bij eerste toediening studiemedicatie, mediaan (bereik), jaar</i>	40,1 (19,5 – 76,6)	5,2 (0,5 – 17,3)	28 (17 – 68)	28 (13 – 63)	40 (SD: 15, bereik: 18 – 80)	6,5 (0,4 – 17)
<i>Leeftijd bij eerste aHUS symptoom, mediaan (bereik), jaar</i>	40,3 (9,3 – 76,6)	4,7 (0,8 – 14,7)				
<i>Tijd sinds eerste aHUS symptoom tot eerste toediening studiemedicatie of screening, mediaan (bereik), maanden</i>	0,28 (0 – 215)		9,7 (0,3 – 235,9)	48,3 (0,7 – 285,8)	0,8 (0 – 311)	0,6 (0 – 191)
<i>Tijd sinds eerste aHUS symptoom huidige klinische presentatie tot studiemedicatie of screening, mediaan (bereik), maanden</i>			0,8 (0,2 – 3,7)	8,6 (1,2 – 45,0)		0,2 (0 – 4)
<i>Niertransplantatie voorafgaand aan studiedeelname, n (%)</i>	8 (14,3)	1 (5,6)	7 (41)	8 (40)	9 (22)	2 (9)
<i>eGFR categorie op baseline, n (%)</i>						
1	0 (0,0)	0 (0,0)	--	--	--	2 (9)
2	3 (5,4)	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (10)	--	2 (9)
3a	1 (1,8)	1 (5,9)	1 (6)	2 (10)	2 (5)	2 (9)
3b	2 (3,6)	1 (5,9)	4 (24)	6 (30)	6 (15)	2 (9)
4	9 (16,1)	8 (47,1)	5 (29)	6 (30)	6 (15)	4 (18)
5	40 (71,4)	6 (35,3)	7 (41)	4 (20)	27 (66)	10 (46)
<i>Dialyse voorafgaand aan studiedeelname, n (%)</i>	29 (51,8)	6 (28,6)	6 (35)	2 (10)	24 (59)	11 (50)
<i>Plasmatherapie voorafgaand aan toediening studiemedicatie, n (%)</i>	48 (82,8)	6 (28,6)	17 (100)	20 (100)	35 (85)	10 (45)

<i>Baseline laboratoriumwaarden, mediaan (bereik)</i>						
Bloedplaatjes x 10 ⁹ /l	95,3 (18 - 473)	51,3 (14 - 125)	118 (62 - 161)	218 (105 - 421)	119 (SD: 66)	88 (SD: 42)
LDH, U/l	508 (230 - 3249)	1963 (772 -4985)	269 (134 - 634)	200 (151 - 391)	493 (SD: 501)	1944 (SD: 1824)
Serumcreatinine, µmol/l	284 (51 - 1027)	133 (35 - 264)	256 (124 - 787)	234 (106 - 893)	4,6 (SD: 3,0)	1,7 (SD: 1,3)
eGFR, ml/min/1,73m ²	10 (4 - 80)	22 (10 - 84)	19 (5 -59)	28 (6 - 72)	17 (SD: 12)	33 (SD: 30)
Hemoglobine, g/l	85 (60,5 - 140)	74,3 (32 - 106)	87 (67 - 126)	108 (79 - 131)	8,7 (SD: 2,1)	8,0 (SD: 1,5)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Selection bias	Lead time bias / immortal time bias	Confounding by indication	Misclassification bias / information bias	Bias from natural recovery	Bias due to adjunctive therapies	Attrition bias	Selective reporting of outcomes
Rondeau, 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Ariceta, 2021	+	+	+	+	+	+	+	+
Tanaka, 2021	+	+	+	+	+	+	+	+
Legendre, 2013	+	?	+	+	+	+	+	+
Greenbaum, 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Fahkouri, 2016	+	+	+	+	+	+	+	+

+ Voldoende
 ? Weet niet/ twijfelachtig
 - Onvoldoende/ Afwezig

Literatuur

1. SmPC ravulizumab (Ultomiris®). 2021.
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015; 35: 421-47.
3. Oorzaak van aHUS. Laatste update op 11 april 2018. Geraadpleegd op 17 september 2021 via <https://www.nieren.nl/bibliotheek/3-nierziekten/45-ahus/80-oorzaak-van-ahus>.
4. Atypisch hemolytisch uremisch syndroom. Laatste update op 10 maart 2021. Geraadpleegd op 17 september 2021 via <https://www.uzleuven.be/nl/atypisch-hemolytisch-uremisch-syndroom-ahus>.
5. Noris M and Remuzzi G. Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Nephrol* 2010; 30: 395-408.
6. Verhave JC, Wetzels JF and van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4: iv131-41.
7. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014; 3: 34-45.
8. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554-62.
9. Wat is aHUS? Laatste update op 16 juli 2019. Geraadpleegd op 17 september 2021 via <https://www.nieren.nl/bibliotheek/3-nierziekten/45-ahus/79-wat-is-ahus>.
10. Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN). Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie. 2021.
11. SmPC eculizumab (Soliris®). 2021.
12. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 2261-77.
13. Wijnsma KL, Duineveld C, Volokhina EB, et al. Safety and effectiveness of restrictive eculizumab treatment in atypical haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 635-45.
14. Zorginstituut Nederland. Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2020. 2021.
15. EMA. EPAR ravulizumab. 2021.
16. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Laboratoriumdiagnostiek Nieraandoeningen (LESA). 2019.
17. Cella D, Eton DT, Fairclough DL, et al. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) Questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 285-95.
18. Webster K, Cella D and Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79.
19. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, et al. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal

- transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 903-4.
20. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020; 97: 1287-96.
 21. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2021; 100: 225-37.
 22. Tanaka K, Adams B, Aris AM, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 889-98.
 23. Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 1603-13.
 24. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, et al. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3: CD012862.
 25. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij behandeling van aHUS-patiënten. 2016.
 26. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81.
 27. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84-93.
 28. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016; 89: 701-11.
 29. Lai JS, Cella D, Kupst MJ, et al. Measuring fatigue for children with cancer: development and validation of the pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (pedsFACIT-F). *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 471-9.
 30. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-73.
 31. Tomazos I, Hatswell JH, Cataland S, et al. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: an indirect comparison using clinical trial data. *Clinical Nephrology* 2021; Accepted for publication.
 32. Bouwmeester RN, van de Kar N and Wetzels JFM. Enough is enough: targeted eculizumab withdrawal in atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2021; 100: 265-8.
 33. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021; 137: 2438-49.