

Het 'Orphan Drug Access Protocol' voor sutimlimab: innovatieve werkwijze om behandeling met nieuwe complementremmer voor koude-agglutinatieszijkte mogelijk te maken

Orphan Drug Access Protocol for sutimlimab: innovative approach to enable treatment with new complement inhibitor for cold agglutinin disease

drs. K. Verdeyen¹, dr. S.J. Bernelot Moens², drs. S. van den Berg³, drs. S.M. Noyon-Luijben⁴, dr. S. van der Flier⁵, prof. dr. C.E.M. Hollak⁶, dr. J.M.I. Vos², *namens de ODAP-indicatiecommissie voor sutimlimab*

SAMENVATTING

De beoordeling voor de vergoeding van weesgeneesmiddelen is veelal vanwege de beperkte bewijslast een langdurige procedure. Daarom werd een nieuwe werkwijze ontwikkeld: het 'Orphan Drug Access Protocol' (ODAP) waarmee weesgeneesmiddelen sneller en gecontroleerd toegankelijk kunnen worden gemaakt. Complementremmer sutimlimab is in de pilotfase van ODAP opgenomen en zal naar verwachting drie jaar lopen. 'Cold agglutinin disease' (CAD) is een zeldzame vorm van chronische complementgedieerde auto-immuun hemolytische anemie (AIHA). In drie studies bleek sutimlimab effectief

voor behandeling van de hemolytische anemie bij CAD en is door de 'European Medicines Agency' met een weesgeneesmiddelenstatus geregistreerd in november 2022. Op dit moment is echter nog onvoldoende duidelijk hoe sutimlimab moet worden gepositioneerd voor de behandeling van CAD in vergelijking met de andere beschikbare behandelingsmogelijkheden en welke patiënten het meest profiteren. Doel van het ODAP-traject voor sutimlimab is om beter inzicht te krijgen in de effectiviteit en veiligheid van sutimlimab bij CAD-patiënten die in Nederland worden behandeld. De resultaten zullen worden gebruikt bij de definitieve duiding op 'stand van de

¹arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ³coördinator onderzoeker, Medicijn voor de Maatschappij, afdeling Inwendige Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie AMC, ⁴adviserend apotheker, Achmea-Zilveren Kruis, ⁵medisch adviseur intramurale farmacie, Coöperatie VGZ, ⁶hoogleraar metabole ziekten, afdeling Inwendige Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie AMC.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: Moens, Noyon-Luijben en Flier: geen gemeld; Verdeyen: financiering ODAP-pilot door Zorgverzekeraars Nederland; Berg: Medicijn voor de Maatschappij wordt gefinancierd door de Nationale Postcodeloterij. De financiering voor ODAP komt van Zorgverzekeraars Nederland. Lid van de Ronde Tafel Weesgeneesmiddelen van Zorginstituut Nederland; Hollak: betrokken bij klinische studies van Sanofi, Protalix en Idorsia (financiële afspraken lopen via AMC Medical Research BV), hoofd Medicijn voor de Maatschappij, gefinancierd door de Postcodeloterij, lid van de Adviescommissie Pakket, Ronde Tafel Weesgeneesmiddelen en Horizonscangroep van het Zorginstituut; Vos: consultancy en adviesraden voor Janssen en Sanofi, onderzoeksondersteuning van Beigene en Abbvie/Genmab, en sprekersvergoeding van BMS, Sanofi en Amgen (alle honoraria zijn betaald aan het instituut), lokale hoofdonderzoeker in het Amsterdam UMC van drie klinische studies met sutimlimab.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. K. Verdeyen, arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: odap-sutimlimab@amsterdamumc.nl

Trefwoorden: AIHA, CAD, 'cold agglutinin disease', doelmatigheid, gepast gebruik, hemolyse, koude-agglutinatieszijkte, ODAP, 'real-world'-data, sutimlimab, zorgevaluatie

Keywords: AIHA, appropriate use, CAD, care evaluation, cold agglutinin disease, efficacy, hemolysis, ODAP, real-world data, sutimlimab

ONTVANGEN 23 JANUARI 2024, GEACCEPTEERD 14 MAART 2024.

wetenschap en praktijk' ten behoeve van opname in het basispakket en de gepaste inzet van deze behandeling bij CAD-patiënten in Nederland. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2024;21:115-22)

SUMMARY

The assessment for reimbursement of orphan drugs is often a lengthy process due to the limited burden of proof. Therefore, a new method was developed: the Orphan Drug Access Protocol (ODAP) that allows for faster but controlled access to orphan drugs. The complement inhibitor sutimlimab was included in the pilot phase of this ODAP project which is expected to last for three years. Cold agglutinin disease (CAD) is a rare chronic form of complement-mediated

autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Sutimlimab was shown to be effective for AIHA in CAD in three prospective clinical trials and was approved for the treatment of CAD by the European Medicines Agency in November 2022. However, it is currently still unclear how sutimlimab should be positioned for the treatment of CAD compared to currently available treatment options and which patients benefit most from it. The aim of this ODAP is to gain insight into the real-world effectiveness and safety of sutimlimab in CAD patients treated in the Netherlands. The results will be used in the final assessment for inclusion in the basic package and in determining the position of this treatment in CAD patients in the Netherlands.

ACHTERGROND

In Nederland geldt als voorwaarde voor vergoeding van medisch-specialistische geneesmiddelen dat ze moeten voldoen aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP).^{1,2} Dat betekent dat alleen zorg die hieraan voldoet onderdeel kan zijn van het basispakket. De beoordeling van deze medisch-specialistische geneesmiddelen is in Nederland opgedeeld in twee routes. De eerste route is voor medisch-specialistische geneesmiddelen met een kostenbeslag van meer dan 20 miljoen euro voor heel Nederland of meer dan 10 miljoen euro én meer dan 50.000 euro per patiënt per jaar. Deze geneesmiddelen worden in de sluis geplaatst en Zorginstituut Nederland brengt hierover pakketadvies uit aan de minister van VWS.^{3,4} Zolang het geneesmiddel in de sluis zit, is er geen vergoeding vanuit het basispakket mogelijk.⁵ De tweede route is voor geneesmiddelen die onder deze grens zitten. Hiervoor loopt de beoordeling van SWP via Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en kunnen door ZN met de fabrikant financiële arrangementsafspraken worden gemaakt. Als het middel voldoet aan SWP en de onderhandeling succesvol is, dan wordt het geneesmiddel vergoed uit het basispakket.⁵

Weesgeneesmiddelen zijn medicijnen voor zeldzame aandoeningen. Niet alleen is de patiëntengroep vaak klein, het kan ook gaan om een heterogene groep patiënten met een ziektebeeld waarvan de pathofysiologie onvoldoende is uitgekristalliseerd. Hierdoor en mede door de beperkte registratievereisten van de 'European Medicines Agency' (EMA) voor weesziekten, zijn vaak relatief weinig gegevens beschikbaar voor het beoordelen van SWP.⁶

TABEL 1. Voorwaarden geneesmiddel voor deelname in ODAP-pilot.

a) Criteria voor geneesmiddelen om deel te kunnen nemen aan pilotfase ODAP

- Geneesmiddel is of wordt binnenkort goedgekeurd bij EMA*
- Intramurale toepassing en Medisch-specialistische zorg (MSZ) bekostigingskader
- Kosten geneesmiddel \geq €50.000,- per patiënt per jaar en kostenbeslag $<$ €10 miljoen per jaar
- Veelbelovend geneesmiddel, maar nog te grote onzekerheid over effectiviteit: kwalificatie stand wetenschap en praktijk alleen onder strikte randvoorwaarden
- Er moet sprake zijn van een 'unmet need'

b) Sutimlimab past goed binnen de ODAP-pilot

- Geregistreerd bij EMA sinds november 2022
- Intramurale toepassing: wordt elke twee weken intraveneus toegediend
- Kostenbeslag $<$ €10 miljoen per jaar
- Veelbelovend, maar ook nog veel onbekend
- 'Unmet need': behandeling voor CAD met complementremmers waarvoor geen alternatief beschikbaar is op dit moment

*Alleen als een geneesmiddel definitief is goedgekeurd en een handelsvergunning in de EU is afgegeven kan het in ODAP worden opgenomen. Voorbereidingen kunnen echter al bij indienen van het dossier bij EMA gaan starten om het proces te versnellen.

Daarnaast geldt voor weesgeneesmiddelen vaak een hoge kostprijs per patiënt per jaar.⁷ Zowel de hoge kosten als de onzekerheid over de effectiviteit maakt dat de beoordeling voor vergoeding bij introductie op groepsniveau moeilijk is, waardoor het lang kan duren voor het middel patiënten

bereikt als verzekerde zorg.^{5,8}

Leden van de Ronde Tafel Weesgeneesmiddelen van Zorginstituut Nederland hebben het initiatief genomen om een pilot te ontwikkelen waarin weesgeneesmiddelen sneller en gecontroleerd toegankelijk zijn voor patiënten die er

TABEL 2. Startcriteria voor behandeling met sutimlimab.

Criteria voor alle deelnemende patiënten:

- Leeftijd van 18 jaar en ouder.
- Patiënten moeten het protocol begrijpen en naleven en ‘informed consent’ geven voor zowel het ODAP-protocol als de gecodeerde gegevensverzameling in het register.
- Patiënten moeten aanwezig zijn in het ziekenhuis voor alle geplande onderzoeken in het kader van de behandeling. Het doel is dit zoveel mogelijk te combineren met een bezoek voor toediening van sutimlimab.
- Diagnose CAD* gebaseerd op gepubliceerde consensuscriteria^a.
- Géén aanwijzingen voor ‘cold agglutinin syndrome’ (CAS)^b.
- Een behandelindicatie op basis van de startcriteria (zie hieronder).
- Er moet unanieme overeenstemming zijn in de indicatiecommissie voor het starten van behandeling, gebaseerd op klinische gegevens en in overeenstemming met het protocol van het ODAP-traject voor sutimlimab.
- De patiënt heeft niet eerder deelgenomen aan het ODAP-traject voor sutimlimab. Een uitzondering is een initiële tijdelijke behandelperiode in geval van acute presentatie.
- De patiënten die momenteel worden behandeld met sutimlimab in het kader van een klinische studie of ‘post-trial access’ hebben, komen in aanmerking voor ‘cross-over’ naar ODAP.
- Patiënten mogen niet gelijktijdig worden behandeld met een andere therapie die de evaluatie van het effect van sutimlimab in gevaar brengt, met uitzondering van standaardzorg.
- Patiënt is (volledig) gevaccineerd of akkoord met profylactische vaccinaties voor ingekapselde bacteriën volgens de huidige LCI-richtlijnen, inclusief meningokokken (B en C)- en pneumokokkenvaccinatie.

Aanvullende startcriteria chronische CAD:

- Hb ≤6,2 mmol/l
- Relaps of refractair na immuunchemotherapie OF
- Relaps of refractair na rituximab-monotherapie en contra-indicatie voor immuunchemotherapie

Aanvullende startcriteria acute crise:

- Hb ≤4,0 mmol/l
- Klinische opname vanwege acute crise CAD
- Transfusienoodzaak met een frequentie van een per twee dagen of vaker

*** Onderscheid CAD en CAS**

Het onderscheid tussen CAD en CAS kan lastig zijn.

Bij **CAD** is er in het algemeen sprake van IgM-paraproteïnemie en met vaak een onderliggende B-celkloon niet aantoonbaar in het beenmerg. CAD-patiënten hebben dus géén extramedullaire lokalisaties zoals het geval is bij een DLBCL, manifest B-NHL of CLL. Als dit wel het geval is betreft het CAS (‘cold agglutinins’ secundair aan een andere diagnose). Bij twijfel laagdrempelig aanmelden, want ook dit wordt in de indicatiebespreking getoetst.

^a CAD wordt volgens internationale consensuscriteria gedefinieerd als:¹⁹

AIHA, een monospecifieke DAT die sterk positief is voor C3d (en negatief of zwak positief voor IgG) en een titer van koude agglutinine (CA) van 64 of hoger bij 4°C. Patiënten kunnen een B-cel klonale lymfoproliferatieve stoornis hebben die aantoonbaar is in bloed of beenmerg, maar geen klinisch of radiologisch bewijs van overte maligniteit (zoals een extramedullaire lokalisatie of een hooggradig lymfoom).

^b CAS wordt volgens internationale consensuscriteria gedefinieerd als:¹⁹

AIHA, een monospecifieke DAT sterk positief voor C3d (en negatief of zwak positief met IgG) en een CA-titer van 64 of hoger bij 4°C. Patiënten hebben een geassocieerde aandoening, bijvoorbeeld infectie, auto-immuunziekte, overt B-cellymfoom met extramedullaire lokalisaties (klinisch of radiologisch) of een andere maligniteit.

mogelijk baat bij hebben: het 'Orphan Drug Access Protocol' (ODAP). ODAP wordt gecoördineerd door Medicijn voor de Maatschappij en financieel mogelijk gemaakt door ZN. Kort samengevat worden start- en stopcriteria geformuleerd op basis waarvan een individuele beoordeling van effectiviteit kan worden gedaan. Bij gebleken effect kan de patiënt worden doorbehandeld. Gegevens van alle individuele casus worden verzameld en geanalyseerd, zodat aan het einde een goed onderbouwd oordeel kan worden gegeven of dit middel voldoet aan SWP en bij de plaatsbepaling van de behandeling in de praktijk. Meer informatie over ODAP kunt u lezen op <https://medicijnvoordemaatschappij.nl/odap-orphan-drug-access-protocol>. De voorwaarden waaraan een weesgeneesmiddel moet voldoen om via ODAP beschikbaar te komen, zijn te vinden in *Tabel 1A*, pagina 116.

Het weesgeneesmiddel sutimlimab voldoet aan de voorwaarden voor ODAP (zie *Tabel 1B*, pagina 116). Het ODAP-traject is voorbereid door Medicijn voor de Maatschappij, de werkgroep AIHA (onderdeel van de benigne werkgroep NVvH), de fabrikant van sutimlimab (Sanofi), de Commissie ter Beoordeling van Add-on-geneesmiddelen (CieBAG) en het prijsonderhandelteam (Clean Team) van ZN.

Deze samenwerking heeft erin geresulteerd dat met ingang van 1 augustus 2023 sutimlimab wordt vergoed uit de basisverzekering voor patiënten met CAD via ODAP. Vergoeding van sutimlimab vindt dus nu voorwaardelijk en op individuele basis plaats, namelijk alleen voor patiënten die voldoen aan de voorwaarden zoals gesteld in het protocol van het ODAP-traject voor sutimlimab (zie ook *Tabel 2*, pagina 117).⁸ De bedoeling is om door middel van het verzamelen van gegevens in het kader van zorg-evaluatie binnen het ODAP-traject onzekerheden weg te nemen, openstaande vragen te beantwoorden en daarmee tot een betere plaatsbepaling te komen voor de praktijk. Jaarlijks worden gegevens geanalyseerd, waar mogelijk en beschikbaar in combinatie met internationale literatuur en data. De pilot zal drie jaar lopen, met een verlenging tot maximaal vijf jaar afhankelijk van of er voldoende gegevens zijn verzameld om tot een definitieve beoordeling en uitspraak over SWP te komen.

'UNMET NEED' VOOR CAD

'Cold agglutinin disease' (CAD) is een zeldzame chronische vorm van auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) op basis van complementactivatie.⁹ Er is geen curatieve behandeling; tot nu toe zijn de mogelijke behandelingen gericht op de onderliggende B-celkloon. Echter zijn die behandelingen ofwel beperkt effectief (rituximab) of gaan gepaard met veel bijwerkingen (rituximab met bendamustine); bovendien duurt het relatief lang voor deze

middelen effectief zijn. Voor een uitgebreide inleiding over de pathofysiologie en behandel mogelijkheden van CAD, verwijzen wij u naar het artikel over de HOVON 169-studie op pagina 149-54.

Er bestaat dus een wens tot uitbreiding van de behandel mogelijkheden van CAD, met name een snelwerkende aanpak met een gunstig toxiciteitsprofiel. Aangezien de huidige behandelingen vooral gericht zijn tegen de B-celkloon, zouden complementremmers een goede aanvulling kunnen zijn op de bestaande behandelingen.

WAAROM ODAP VOOR SUTIMLIMAB?

Sutimlimab is een (gehumaniseerd) monoklonaal antilichaam dat is gericht tegen complementcomponent C1s. De functie van C1s is het afsplitsen van C4 en C2, wat leidt tot activering van de klassieke complementcascade.¹⁰ Complementgemedieerde hemolyse leidt tot bloedarmoede en vermoeidheid en speelt daarmee een belangrijke rol in de symptomen van CAD.

Sutimlimab bleek effectief voor CAD in drie klinische studies, waarvan één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (CADENZA-studie) waarbij met name het hemoglobinegehalte significant steeg (mediaan genomen stijging van >1,7 mmol/l vanaf start behandeling tot aan evaluatiemoment van de behandeling (gemiddelde van week 23, 25 en 26)) en het bilirubinegehalte gedurende de behandeling normaliseerde.¹¹⁻¹⁴ De vermoeidheid verminderde ook significant. Bovendien is sutimlimab snel effectief: in de CADENZA-studie steeg het hemoglobinegehalte al in de eerste week na start van sutimlimab en bleek vanaf week 3 na toediening stabiel verhoogd tot aan het einde van de studie (26 weken).¹⁴ Het middel werd goed getolereerd; er waren weinig bijwerkingen en nauwelijks ernstige bijwerkingen. In november 2022 kreeg sutimlimab op basis van onder andere deze onderzoeken een marketingautorisatie van de EMA voor gebruik in de EU bij de behandeling van patiënten met CAD.

Het remmen van complementgemedieerde hemolyse is echter geen oplossing voor het onderliggende probleem – productie van IgM-antistoffen door de monoklonale B-cellen in het beenmerg – en sutimlimab moet dus levenslang elke twee weken intraveneus worden toegediend. Bij staken is na ongeveer 3-6 weken sutimlimab niet meer in de circulatie terug te vinden en ontstaat een recidief van de hemolyse. Daarnaast is de follow-up nog relatief kort en is er dus nog onduidelijkheid over langetermijneffecten en bijwerkingen. Bovendien is in de klinische studies het effect op de acrocyanoseklachten onvoldoende onderzocht. Aangezien deze klachten IgM-gemedieerd zijn en niet complementgemedieerd, is de

verwachting niet dat sutimlimab dit symptoom vermindert. Mogelijk kunnen de klachten zelfs toenemen: in de CADENZA-studie werd onder andere gezien dat acrocyanose vaker voorkwam als bijwerking in de groep die werd behandeld met sutimlimab (13,6% versus 0%).¹⁴ Echter, omdat acrocyanose niet in de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) is opgenomen en er geen gevalideerde symptoomscore voor is, is het effect van sutimlimab op dit symptoom in de studies niet goed onderzocht. Daarnaast is het onduidelijk welke factoren een goede respons op sutimlimab voorspellen: een hoge tumorbelasting en/of IgM zijn gesuggereerd als mogelijke ongunstige factoren, maar dit is nog niet bevestigd.¹⁵ Tot slot kunnen prognostische biomarkers ons mogelijk helpen nog meer vragen te beantwoorden (zie meer hierover onder 'Laboratoriumonderzoek en testontwikkeling').

POSITIE VAN SUTIMLIMAB

Vanwege bovengenoemde onzekerheden was het voor de Nederlandse werkgroep AIHA moeilijk om de juiste positie van sutimlimab te bepalen ten opzichte van andere behandelmogelijkheden bij CAD.

Het is bovendien een geneesmiddel dat tweewekelijks levenslang intraveneus moet worden gebruikt en daarbij dus een langdurige investering van de maatschappij vraagt. Tegelijkertijd is er wel een grote behoefte aan beschikbaarheid van dit geneesmiddel voor een kleine groep patiënten die met de huidige behandelingen niet uitkomt. Ook verwacht de werkgroep een rol voor complementremming bij patiënten met een fulminante presentatie die niet kunnen wachten op het effect van andere behandelingen, zoals rituximab. Deze laatste groep patiënten is in de studies niet specifiek onderzocht, maar wordt door deskundigen wel aanbevolen in recente reviews.^{10,16} Aangezien deze patiënten snel achteruit kunnen gaan door massale hemolyse, met hoge transfusie-afhankelijkheid en zelfs orgaanfalen tot gevolg, kan sutimlimab een belangrijke rol hebben in de behandeling bij een acute crise.¹⁷ De werkgroep onderschrijft daarom de doelen van het ODAP-traject voor sutimlimab zoals hieronder beschreven, en verwacht met de gegevens hieruit tot een beter advies te kunnen komen ten aanzien van gebruik.

DOELSTELLING

Doel van dit ODAP-traject is inzicht krijgen in de effectiviteit, veiligheid en plaatsbepaling van sutimlimab bij de behandeling van CAD-patiënten en de openstaande vragen te beantwoorden. De resultaten zullen worden gebruikt bij de definitieve beoordeling op groepsniveau of voldaan

TABEL 3. Criteria voor responseevaluatie en stopcriteria binnen het ODAP-traject voor sutimlimab.

- Hb-stijging $\geq 1,2$ mmol/l vergeleken met Hb bij aanmelding ODAP chronische CAD, fase 1
- Transfusie-onafhankelijk vanaf vijf weken na start sutimlimab
- Geen ernstige bijwerkingen waardoor sutimlimab-toediening werd gestaakt

Stopcriteria chronische CAD:

- Effect van sutimlimab is onvoldoende (o.b.v. responseevaluatie)
- De patiënt is niet therapietrouw
- De patiënt kan sutimlimab niet verdragen vanwege (ernstige) bijwerkingen die niet kunnen worden opgelost

Stopcriteria acute crise CAD:

- Een stabiele situatie gedurende ten minste vier weken
- De patiënt is niet therapietrouw
- De patiënt kan sutimlimab niet verdragen vanwege (ernstige) bijwerkingen die niet kunnen worden opgelost
- De patiënt wordt gedurende drie maanden behandeld met sutimlimab en voldoet niet aan de criteria voor toewijzing aan groep van chronische CAD.

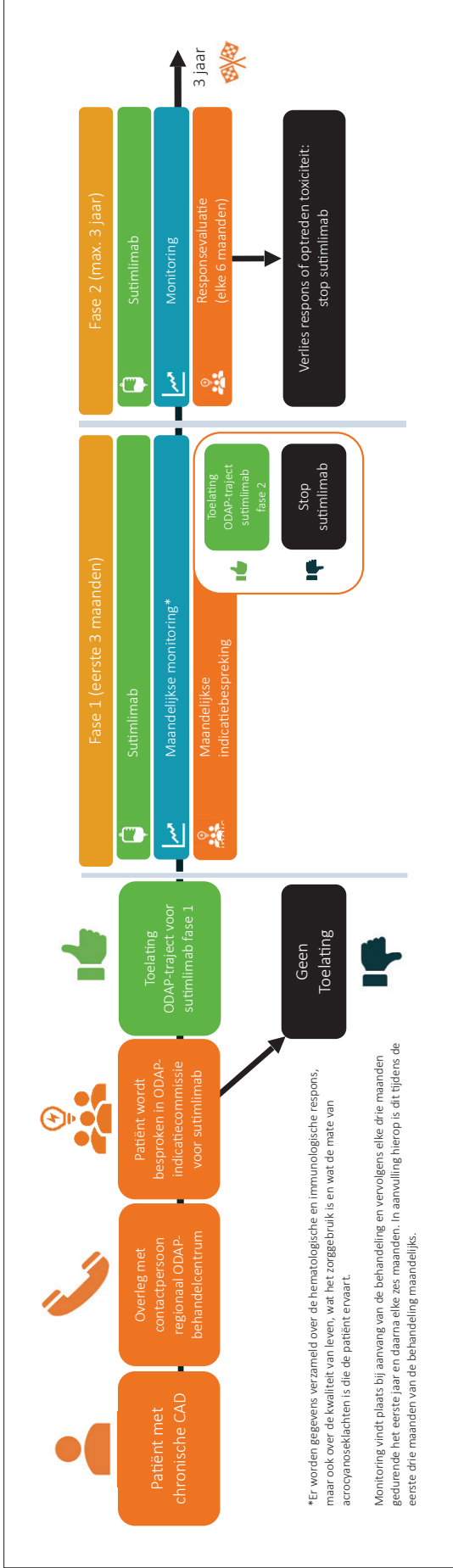
wordt aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en plaatsbepaling van deze behandeling ten opzichte van de huidige (beperkte) beschikbare behandelmogelijkheden bij CAD-patiënten in Nederland.

OPZET ODAP-TRAJECT VOOR SUTIMLIMAB

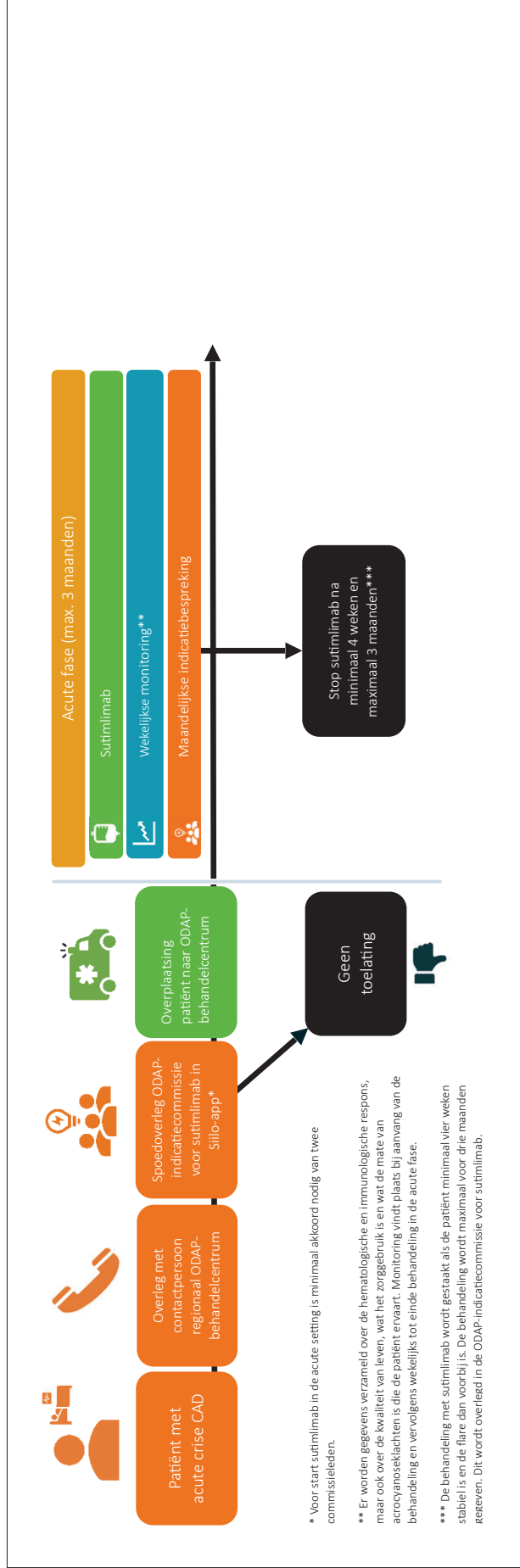
Het ODAP-traject voor sutimlimab is prospectief observationeel opgezet voor patiënten met CAD. Het middel kan alleen worden toegediend in een aangewezen behandelcentrum (zie Tabel 4, pagina 121). We onderscheiden twee groepen die in aanmerking kunnen komen: 1) patiënten die refractair zijn voor immuunchemotherapie of onvoldoende reageren op rituximab-monotherapie (en voor wie chemotherapie niet geschikt is) en 2) patiënten met een acute presentatie van CAD die niet kunnen wachten op het effect van andere behandelmogelijkheden.

ODAP-INDICATIECOMMISSIE EN AANMELDPROCEDURE

Alle patiënten die voor het ODAP-traject voor sutimlimab worden aangemeld, worden besproken door de ODAP-indicatiecommissie voor sutimlimab (zie Figuur 1 en Tabel 2).



FIGUUR 1. Schematisch overzicht van de tijdslijn binnen het ODAP-traject voor subtilimab voor chronische CAD-patiënten.



FIGUUR 2. Schematisch overzicht van de tijdslijn binnen het ODAP-traject voor subtilimab voor acute CAD-patiënten.

Deze commissie bestaat uit hematologen uit de zeven aangewezen behandelcentra (zie *Tabel 4*) die in de indicatiebespreking gezamenlijk besluiten aan de hand van de startcriteria of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling met sutimlimab. Na toelating zal de patiënt in fase 1 instromen. In deze fase (drie maanden) worden maandelijks de hematologische respons en hemolyseparameters gemonitord en door middel van vragenlijsten onder andere kwaliteit van leven, vermoeidheid en acrocyanoseklachten uitgevraagd. Na de eerste drie maanden wordt de patiënt opnieuw besproken in de commissie aan de hand van start/stopcriteria (zie *Tabel 2 en 3*): bij gebleken effectiviteit gaat de patiënt langdurig door met de behandeling (fase 2). Indien er onvoldoende effect is, wordt de medicatie gestopt. Na drie tot maximaal vijf jaar beslissen zorgverzekeraars over vergoeding op groepsniveau (fase 3). De prijs van sutimlimab wordt afgesproken tussen de fabrikant en de zorgverzekeraars: voor fase 1 geldt een andere financiële arrangementsafpraak dan voor behandeling in fase 2 en 3.

Voor patiënten met een fulminante presentatie (zie *Figuur 2 en Tabel 2*) geldt een enigszins andere route: indien zij acuut toegang nodig hebben tot sutimlimab, hoeft niet te worden gewacht op de eerstvolgende maandelijks indicatiecommissievergadering. Er kan voor deze patiënten rechtstreeks contact worden opgenomen met de contactpersoon in het regionale aangewezen behandelcentrum voor eventuele overname van de patiënt voor behandeling met sutimlimab. Deze zal overleggen met de commissie via een beveiligde elektronische berichtendienst zodat snel kan worden gestart. De patiënt zal dan later alleen nog worden besproken in de indicatiecommissie ter documentatie. Patiënten tekenen 'informed consent' voor de gegevensverzameling binnen ODAP.

GEGEENSVERZAMELING

Patiënten worden elke twee weken behandeld met sutimlimab, waarbij gegevens worden verzameld over de hematologische en immunologische respons, maar ook over de kwaliteit van leven, wat hun zorggebruik is en wat de mate van acrocyanoseklachten is die ze ervaren. In de groep patiënten met chronische CAD worden het eerste jaar elke drie maanden gegevens verzameld (en in de eerste drie maanden maandelijks). Na het eerste jaar wordt het monitoringsinterval verlengd naar elke zes maanden. Voor patiënten met een acute crise geldt dat zij wekelijks worden gemonitord. De behandeling in deze laatste groep is in opzet tijdelijk: maximaal drie maanden ter overbrugging van een hemolytische crise.

TABEL 4. ODAP-behandelcentra inclusief betrokken hematologen van de indicatiecommissie.

- Amsterdam UMC, Amsterdam: J. Vos en S. B. Moens
- UMCG, Groningen: A. Mäkelburg en H. Kooistra
- LUMC, Leiden: L. Oosten en M. Jalink
- MUMC+, Maastricht: E. Beckers en A. Demandt
- Radboudumc, Nijmegen: M. Hoeks en D. Evers
- Erasmus MC, Rotterdam: P. te Boekhorst en G. Jansen
- UMC Utrecht, Utrecht: L. van Vulpen

'REAL-WORLD'-EFFECTIVITEITSONDERZOEK

Om uiteindelijk een beoordeling en uitspraak te kunnen doen over SWP op groepsniveau, worden in het ODAP-traject voor sutimlimab 'real-world'-gegevens verzameld voor de beoordeling van effectiviteit, veiligheid, toxiciteit en kwaliteit van leven bij patiënten behandeld met sutimlimab. Daarnaast willen we onderzoeken wat het effect is van sutimlimab op acrocyanoseklachten; daarom is een van de vragenlijsten een exploratieve vragenlijst waarin patiënten worden bevraagd over koude-geïnduceerde klachten. Om deze reden zullen de deelnemende patiënten regelmatig diverse vragenlijsten invullen die hierop gericht zijn. Er worden ook gegevens verzameld voor het uitvoeren van een 'Health Technology Assessment' (HTA): kenmerkend voor ODAP is het uitvoeren van een kosteneffectiviteitsanalyse op basis van de klinische parameters, de 'Productivity Cost Questionnaire' (iPCQ) en 'Medical Consumption Questionnaire' (iMCQ). Zodoende kunnen we inzicht krijgen in de kosten en mogelijke bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van sutimlimab, en daarnaast de mogelijke verbetering in kwaliteit van leven die dit oplevert bij de patiënt.

LABORATORIUMONDERZOEK EN TESTONTWIKKELING

Binnen het ODAP-traject voor sutimlimab is ook aanvullend laboratoriumonderzoek opgenomen. Dit wordt vormgegeven door middel van een biobank. In deze biobank wordt materiaal verzameld om openstaande onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden. Zo weten we nog niet waarom sommige patiënten beter reageren op sutimlimab dan andere patiënten en is er dus behoefte aan biomarkers voor respons. Ook weten we nog niet wat de optimale (individuele) dosis en toedieningsinterval van sutimlimab is en of we bijwerkingen kunnen inperken door anders te doseren.

Het is zeker denkbaar dat, op basis van vergelijkbare behandelingen bij andere aandoeningen, zoals onder andere eculizumab, de dosering geïndividualiseerd kan worden.¹⁸ Hiervoor zullen nieuwe testen worden ontwikkeld (zoals spiegelbepalingen en immuuncomplexmetingen). In de toekomst kan dit hopelijk bijdragen aan het beter interpreteren van effectiviteit en bijwerkingen, en uiteindelijk tot gepersonaliseerde geneeskunde: een geschikte dosering en frequentie van sutimlimab voor elke individuele patiënt.

WIE KOMT IN AANMERKING?

De doelgroep bestaat uit patiënten met CAD van 18 jaar en ouder die aan de startcriteria in *Tabel 2* voldoen. Behandeling kan pas starten NA bevestiging van de indicatie door de ODAP-indicatiecommissie voor sutimlimab aan de hand van deze criteria, anders is er geen vergoeding uit de basisverzekering mogelijk. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen patiënten met chronische CAD en patiënten die een fulminante presentatie van CAD (acute crise) hebben.

EVALUATIE NA DRIE MAANDEN

Wanneer een patiënt met chronische CAD drie maanden wordt behandeld met sutimlimab, vindt de eerste responsevaluatie plaats (zie ook *Tabel 3*): heeft een patiënt voldoende respons (voldoende Hb-stijging en niet meer transfusiebehoefstig vanaf vijf weken na start van de behandeling) én geen ongewenste bijwerkingen, dan zal de patiënt doorstromen van fase 1 naar fase 2. Deze beslissing wordt wederom door de indicatiecommissie genomen. Als er onvoldoende effect is, zal de behandeling met sutimlimab worden gestaakt.

Voor patiënten die sutimlimab in de acute fase toegediend krijgen, geldt dat de behandeling wordt gegeven totdat de 'flare' voorbij is. De behandeling kan worden gestaakt als de patiënt minimaal vier weken stabiel is of als de patiënt reeds drie maanden met sutimlimab werd behandeld. De duur van de behandeling wordt maandelijks overlegd in de indicatiebespreking. Deze patiënten kunnen opnieuw instromen in het ODAP-traject voor sutimlimab als ze aan alle overige startcriteria voor chronische CAD voldoen en de indicatie wordt gesteld door de ODAP-indicatiecommissie voor sutimlimab.

STAND VAN ZAKEN EN VOORTGANG

Op basis van epidemiologische gegevens uit Denemarken, verwachten we ongeveer 20-40 patiënten binnen het ODAP te behandelen in de drie jaar dat deze vorm van vergoeding loopt.¹⁵ Het project zal worden uitgevoerd in de zeven aangewezen behandelcentra in Nederland (zie *Tabel 4*).

CONCLUSIE

Het ODAP-traject voor sutimlimab heeft ervoor gezorgd dat sutimlimab in Nederland sneller beschikbaar is gekomen voor patiënten. Daarnaast zal dit ODAP-traject ons meer inzicht geven in het optimale gebruik van sutimlimab in Nederland en welke plaats dit geneesmiddel heeft in het behandelandschap van koude-agglutinatieszijde.

OPROEP VOOR PATIËNTEN

Heeft u een patiënt met koude-agglutinatieszijde (CAD) die mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met sutimlimab? Neem laagdrempelig contact op voor overleg met de ODAP-indicatiecommissie voor sutimlimab via odap-sutimlimab@amsterdamumc.nl, of met de betrokken hematoloog van het ODAP-centrum in uw regio. Op de website van de NVvH kunt u de startcriteria en het landelijk aanmeldformulier voor het ODAP-traject voor sutimlimab terugvinden.

REFERENTIES

- Zorginstituut Nederland. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-nieuwe-zorg>
- Zorginstituut Nederland. Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk 2023. 2023.
- Zorginstituut Nederland. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen/beoordeling-dure-specialistische-geneesmiddelen>
- Zorginstituut Nederland. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizon-scan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>
- Wessels K, et al. Zo werkt de geneesmiddelenzorg. 2019.
- European Medicines Agency. Beschikbaar via <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview>
- Ministerie van Volksgezondheid, Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2021. 2022.
- Medicijn voor de Maatschappij. Beschikbaar via <https://medicijnvoordevoorde-maatschappij.nl/odap-orphan-drug-access-protocol>
- Berentsen S. *Blood* 2021;137:1295-303.
- Berentsen S, et al. *Immunotherapy* 2022;14:1191-204.
- Gelbenegger G, et al. *Blood Adv* 2020;4:997-1005.
- Jager U, et al. *Blood* 2019;133:893-901.
- Roth A, et al. *N Engl J Med* 2021;384:1323-34.
- Roth A, et al. *Blood* 2022;140:980-91.
- Berentsen S, et al. *Blood* 2020;136:480-8.
- Berentsen S. *Hemasphere* 2023;7:e879.
- Mulder FV, et al. *Front Immunol* 2023;14:1228142.
- Ter Avest M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:362-71.
- Jager U, et al. *Blood Rev* 2020;41:100648.