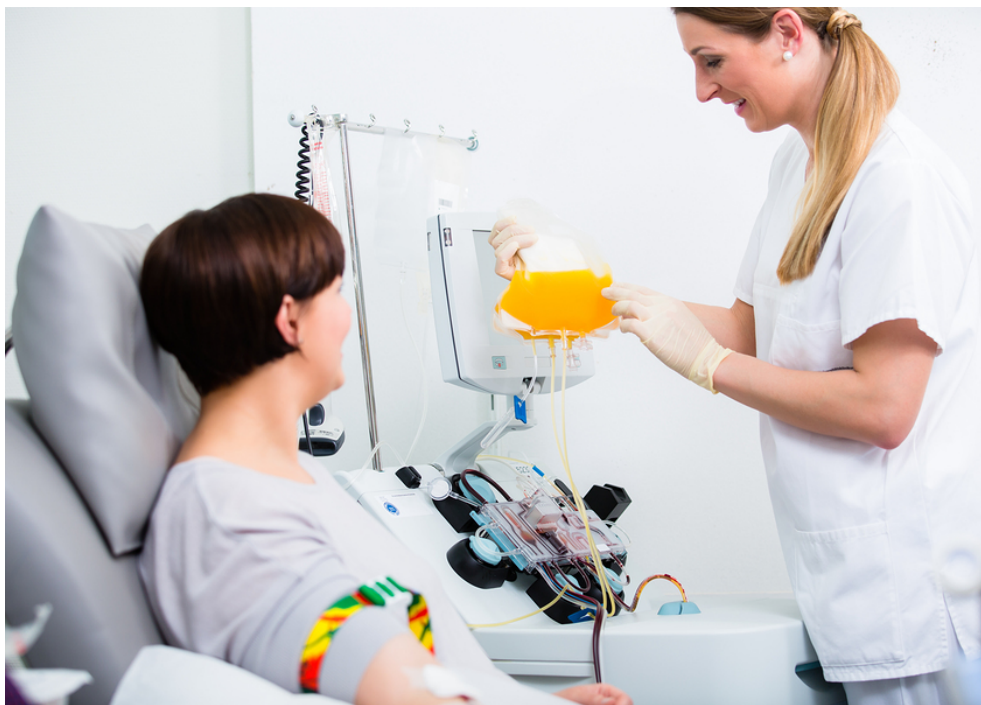


SYNTHESE

POLYVALENTE IMMUNOGLOBULINES – DEEL1: EEN RAPID REVIEW



Hospital departments

← Plasma Donation Centre

Immunology →

Haematology →

↖ Neurology

↖ Oncology

↖ Paediatrics

↖ Rheumatology

↖ Transplantation Centre

SYNTHESE

POLYVALENTE IMMUNOGLOBULINES – DEEL1: EEN RAPID REVIEW

JOLYCE BOURGEOIS, NICOLAS FAIRON, LORENA SAN MIGUEL



■ VOORWOORD

Voor immunoglobulines is er helaas wereldwijd een dreigend tekort op de markt. Eén van de redenen is dat zij niet synthetisch gemaakt kunnen worden, maar geproduceerd worden uit menselijk plasma. Plasma is afkomstig van bloeddonoren, en dus beperkt. Maar bovendien neemt het gebruik van immunoglobulines wereldwijd toe, door een sterke stijging van het aantal mogelijke indicaties. In een aantal gevallen gaat het om zeer ernstige of zelfs levensbedreigende aandoeningen, waardoor het nog belangrijker is om zeker te zijn dat deze therapie steeds ter beschikking gesteld kan worden van wie het echt nodig heeft.

In haar zoektocht naar oplossingen voor deze complexe problematiek, richtte de Belgische overheid zich reeds in 2009 tot het KCE. Maar op een tiental jaren tijd is het gebruik van immunoglobulines in België quasi verdubbeld, zodat een nieuwe studie noodzakelijk bleek te zijn. Bovendien maakten we het in België in 2019 mee dat drie van de tien geregistreerde producten van immunoglobulines tijdelijk niet voorradig waren, hetgeen het dreigende tekort zeer tastbaar maakte. En laten we ook niet vergeten dat immunoglobulines zeer dure producten zijn.

Hoe pakten wij dit probleem aan? Uiteraard zijn wij vertrokken van de wetenschappelijke evidentie, om te kunnen bepalen voor welke aandoeningen deze behandeling effectief is, en voor welke niet. En op basis van de evidentie hebben wij ook voor een aantal ziektebeelden conclusies kunnen trekken. Maar zo eenvoudig is het niet. In de lange lijst met potentiële indicaties staan immers heel wat aandoeningen die zeer zeldzaam zijn, zodat het moeilijk haalbaar is om klinische studies van goede kwaliteit uit te voeren. Betekent dit dat deze patiënten geen recht hebben op deze therapie? Hoe kan er dan toch afgewogen worden of behandeling zinvol is, eventueel zelfs in tijden van schaarste? Zoals u zal lezen in dit rapport, hebben wij ook op deze vraag een antwoord trachten te bieden.

Dit rapport is het eerste van twee rapporten over immunoglobulines. In het tweede deel, dat gepubliceerd zal worden in de loop van 2020, zal de Belgische situatie verder onder de loep genomen worden, en zullen er inschattingen gemaakt worden van de te verwachten trends in het gebruik van immunoglobulines in België. Wij hopen dat deze adviezen nuttig zullen zijn voor al wie hierbij betrokken is: de patiënten –wiens leven soms afhangt van deze behandeling- en hun artsen, de beleidsmakers die een continue beschikbaarheid in België wensen te garanderen, de industriële partners die de productie in handen hebben, en tenslotte de research community die wetenschappelijke inzichten genereert in de betrokken aandoeningen.

Marijke EYSEN
Adjunct Algemeen Directeur a.i.

Christian LÉONARD
Algemeen Directeur a.i.



■ **SYNTHESE**

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD	1
■	SYNTHESE	2
1.	INLEIDING	4
1.1.	IMMUNOGLOBULINES.....	4
1.2.	DOELSTELLINGEN VAN DEZE STUDIE	6
1.3.	METHODOLOGIE	6
2.	DE HUIDIGE REGELGEVING IN BELGIË	7
3.	VEILIGHEID EN DOELTREFFENDHEID VAN IMMUNOGLOBULINES	11
3.1.	VEILIGHEID VAN IMMUNOGLOBULINES.....	11
3.2.	DOELTREFFENDHEID VAN IMMUNOGLOBULINES VOOR DE INDICATIES DIE IN BELGIË WORDEN TERUGBETAALD	12
3.2.1.	Primaire (aangeboren) immuundeficiëntie	15
3.2.2.	Secundaire immuundeficiëntie	15
3.2.3.	Idiopathische trombocytopenische purpura	18
3.2.4.	Ziekte van Kawasaki	19
3.2.5.	Syndroom van Guillain-Barré	19
3.2.6.	Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuritis	20
3.2.7.	Multifocale motorische neuropathie	20
3.2.8.	Streptococcal toxic shock syndroom.....	21
3.3.	DOELTREFFENDHEID VOOR INDICATIES DIE IN HET BUITENLAND VAAK WORDEN TERUGBETAALD.....	21
3.3.1.	Myasthenia gravis	23
3.3.2.	Orgaantransplantatie (het voorkomen van afstoting door antilichamen)	24



3.3.3.	Dermatomyositis en polymyositis	24
3.3.4.	Foeto-neonatale trombocytopenie	25
3.3.5.	Pure red cel aplasia	26
3.3.6.	Posttransfusionele purpura	26
3.3.7.	Pemphigus vulgaris en foliaceus	27
3.4.	DOELTREFFENDHEID VOOR ANDERE INDICATIES	27
4.	ECONOMISCHE EVALUATIES	28
5.	INTERNATIONALE VERGELIJKING	31
5.1.	CONTROLEMECHANISMEN IN DE ONDERZOCHE LANDEN	31
5.1.1.	Australië	31
5.1.2.	Canada	32
5.1.3.	Engeland	33
5.1.4.	Frankrijk	34
5.2.	VERGELIJKING VAN DE TOEGELATEN INDICATIES IN DE DIVERSE LANDEN	37
6.	CONCLUSIE	38
■	AANBEVELINGEN	41



1. INLEIDING

1.1. Immunoglobulines

Immunoglobulines (Ig's) zijn eiwitten die van nature worden aangemaakt door het organisme. Het zijn de antistoffen/antilichamen: ze circuleren in het bloed en spelen een belangrijke rol in de immuunrespons tegen virussen en bacteriën en in het opslaan van die respons in het 'geheugen' van ons immuunsysteem (waardoor we immuun worden tegen een virus of bacterie).

Er bestaan twee categorieën van immunoglobulines voor therapeutisch gebruik (de 'gammaglobulinen' genoemd):

- **polyvalente immunoglobulines** (ook standaard immunoglobulines genoemd), die naast mengsels van antivirale en antibacteriële antistoffen in wisselende hoeveelheden ook antitoxinen (bv. tegen tetanus- of difterietoxinen) bevatten;
- **specifieke immunoglobulines** (ook hyperimmune immunoglobulines genoemd) zijn preparaten met hoge doses antistoffen of antitoxinen die werkzaam zijn tegen een specifieke ziekteverwekker (bv. hepatitis B, hondsdoelheid, tetanus).

De huidige studie gaat enkel over de eerste categorie, de **polyvalente immunoglobulines**. In dit document noemen we ze kortweg 'immunoglobulines' of Ig. Deze immunoglobulines kunnen niet kunstmatig worden aangemaakt. Ze worden daarom uit menselijk plasma gehaald (door het plasma van minstens duizend gezonde bloeddonoren samen te voegen). Meestal worden ze intraveneus (i.v.) toegediend via een infuus,

maar sinds enkele jaren is ook de subcutane (s.c.) vorm in opmars. In dit rapport, zullen we, waar nodig, altijd de toedieningswijze vermelden.

Immunoglobulines worden al lang gebruikt bij personen met een slecht functionerend immuunsysteem, omdat ze zelf onvoldoende immunoglobulines aanmaken (agammaglobulinemie of hypogammaglobulinemie). Hierdoor zijn ze vatbaar voor infecties. De therapie bestaat erin om dit tekort aan te vullen met een cocktail van antistoffen (standaarddosis: 0,2 - 0,8 g/kg/maand, soms levenslang). Sinds de jaren 1980 werden echter ook andere eigenschappen van immunoglobulines ontdekt, wat in een aanzienlijke uitbreiding van hun indicaties resulteerde. Zo worden ze wegens hun immuunmodulerende^a en anti-inflammatoire eigenschappen gebruikt bij tal van auto-immuun- en ontstekingsziekten. Ze worden dan meestal in hogere doses (1-2 g/kg) toegediend, soms enkel tijdens de acute fase van de ziekte, soms gedurende een langere termijn (onderhoudsbehandeling).

Er zijn maar een bepaald aantal indicaties waarvoor de immunoglobulines een licentie hebben (verkregen via de Belgische of de Europese registratie), maar hun mogelijke immuunmodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen zorgen ervoor dat ze ook gebruikt worden voor off-label indicaties.^b

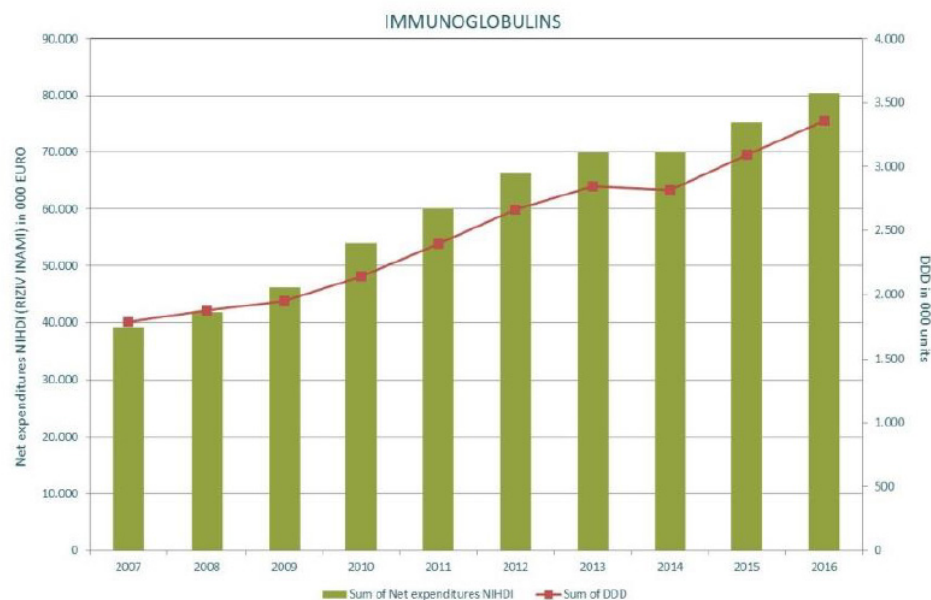
Die uitbreiding van de indicaties doet ook de vraag naar immunoglobulines toenemen, terwijl het aanbod beperkt wordt door het aantal bloeddonoren. Momenteel stijgt de vraag op wereldniveau met 10% per jaar. Ook in België neemt hun gebruik jaarlijks toe, zoals Figuur 1 aantoont. De publieke uitgaven zijn in minder dan tien jaar verdubbeld, van ongeveer 40 miljoen euro in 2007 tot 80 miljoen euro in 2016. Zij vertegenwoordigen de derde grootste uitgave (4,8%) aan ziekenhuisgeneesmiddelen in België, na oncologische geneesmiddelen en immunosuppressiva.^c

^a Immuunmodulatoren zijn behandelingen die de werking van het immuunsysteem wijzigen.

^b Een offlabel indicatie is een indicatie waarvoor een bepaald product niet geregistreerd is bij het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) of het

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

^c RIZIV-MORSE rapport

**Figuur 1 – Evolutie van het jaarlijks gebruik van immunoglobulines en de bijbehorende overheidsuitgaven in België (2007-2016)**

Bron: MORSE-rapport 2018, RIZIV

Een grondige evaluatie van de indicaties wordt dan ook onontbeerlijk, om te bepalen welke patiënten het grootste voordeel kunnen halen uit deze behandeling. Die evaluatie dient te gebeuren op basis van de beschikbare evidentie over de werkzaamheid. Maar aangezien de meeste indicaties gecategoriseerd worden als 'zeldzame aandoeningen', zijn er echter niet altijd kwaliteitsvolle studies over de werkzaamheid voorhanden.



1.2. Doelstellingen van deze studie

Deze studie heeft als doel na te gaan voor welke indicaties immunoglobulines het meest doeltreffend zijn en om voor deze indicaties (bij benadering) te bepalen welke hoeveelheden vereist zijn om in de huidige en toekomstige behoeften van de patiënten te voorzien.

Het onderzoek gebeurt in twee fasen, en daarbij wordt een antwoord gezocht op volgende onderzoeksvragen:

Fase 1:

- Voor welke indicaties bestaat er evidentie dat polyvalente immunoglobulines (intraveneus en subcutaan) werkzaam en veilig zijn?
- Zijn polyvalente immunoglobulines kostenefficiënt voor deze indicaties?
- Hoe verhouden zich de terugbetaalde indicaties in België tegenover de indicaties erkend in het buitenland?

Fase 2:

- Wat is de prevalentie van de indicaties waarvoor immunoglobulines het vaakst worden gebruikt in België?
- Wat is het verbruik van polyvalente immunoglobulines in België voor elk van die indicaties, en welke trends tekenen zich af voor de komende jaren?

De huidige synthese vat de resultaten van fase 1 samen, de publicatie van de resultaten van fase 2 is gepland in de loop van 2020.

1.3. Methodologie

Immunoglobulines worden momenteel gebruikt voor een lange lijst van (soms zeldzame) ziekten. Daarom werd een volledige systematische review van alle gepubliceerde klinische studies niet mogelijk geacht. Er werd beslist om een *Rapid Review* proces uit te voeren en eerst de bewijsgegevens uit systematische reviews te analyseren. Vervolgens werden ze geüpdatet met recentere primaire studies (beperkt tot gerandomiseerde gecontroleerde studies – *randomised controlled trials* – RCT) voor bepaalde indicaties. Onze studie omvat ook een internationale vergelijking (hoofdstuk 5), waarbij wij de maatregelen onderzochten van vier landen die recent initiatieven m.b.t. controle van het gebruik van immunoglobulines namen, namelijk Australië, Canada, Engeland en Frankrijk. De informatie kwam uit hun officiële documenten en persoonlijke contacten met experts uit deze landen.

Het literatuuronderzoek was vooral gericht op de indicaties waarvoor een terugbetaling gebeurt in België (deel 3.2 en Tabel 1) of in tenminste drie van de vier landen uit de internationale vergelijking (deel 3.3).

Het onderzoek van de economische literatuur is eveneens een *Rapid Review*. Het is gebaseerd op KCE-rapport 120^d uit 2009 en wordt aangevuld met een quick scan van de economische evaluaties van het gebruik van immunoglobulines (i.v. of s.c.).

De details en beperkingen van de methodologie en de onderzoeksstrategieën kunnen worden geraadpleegd in het wetenschappelijk rapport, deel 2.2.

^d Léonard C, Hanquet G, Senn A, Huybrechts M. Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor België verzekeren? Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2009. KCE Reports 120B. D/2009/10.273/58



2. DE HUIDIGE REGELGEVING IN BELGIË

Net zoals voor alle bloederivaten wordt de bevoorrading met immunoglobulines in België geregeld door de wet van 5 juli 1994 betreffende het bloed en de bloederivaten van menselijke oorsprong. Deze wet werd in 2014 geactualiseerd (artikel 20/1 over de zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten). Hij bepaalt dat de bevoorrading gebeurt op basis van een openbare aanbesteding, die om de 4 jaar wordt hernieuwd, en dat een strategische nationale voorraad voor 3 maanden moet worden gewaarborgd. In 2018 werd de overheidsopdracht gegund aan CSL Behring, dat Belgisch plasma koopt en omzet in bloederivaten zoals albumine en immunoglobulines. In ruil verbindt de onderneming zich ertoe deze producten aan Belgische ziekenhuizen te leveren (verkopen) zodanig dat in 100% van de behoefte aan albumine en in 50% van die aan immunoglobulines voor intraveneus (i.v.) gebruik voorzien wordt. De resterende 50% i.v.-immunoglobulines worden rechtstreeks door de ziekenhuizen gekocht via commerciële aanbestedingen bij de leveranciers. Voor de s.c.-immunoglobulines bestaat er geen nationale aanbesteding. Dit maakt dat er voor deze laatsten en voor 50% van de i.v.-immunoglobulines een grote afhankelijkheid is van de internationale markt (zie Kader 1).

Kader 1 – Welke immunoglobulines zijn in België beschikbaar?

Vier firma's hebben geregistreerde producten in België (CSL Behring, CAF-DCF, Octapharma en Grifols)^e, hoewel niet alle producten terugbetaald zijn. CSL-Behring, dat de overheidsopdracht toegekend kreeg tot 2022, levert 50% van de i.v.-immunoglobulines. CAF- DCF (Département Central de Fractionnement - Centrale Afdeling voor Fractionering) was aanvankelijk een afdeling van het Rode Kruis, maar is nu een multinational, waarvan het Rode Kruis nog slechts minderheidsaandeelhouder is.

I.v.-immunoglobulines: Sandoglobuline® (CSL Behring); Privigen® (CSL Behring); Iqymune® (C.A.F. - D.C.F.); Multigam® (C.A.F. - D.C.F.); Nanogam® (C.A.F. - D.C.F.); Octagam® (Octapharma); Panzyga® (Octapharma)^f; Gamunex® (Grifols)^g

S.c.-immunoglobulines: Gammanorm® (Octapharma); Hizentra® (CSL Behring)

Sinds het einde van 2018, kreeg België te maken met een aantal voorraadtekorten. Dat zorgde voor een risico op schaarste bij de 'commerciële' bevoorrading en zet druk op de prijzen. In 2009 publiceerde het KCE een eerste rapport over de zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten van België (KCE-rapport 120^h). Het wees al op de kwetsbaarheid van onze bevoorrading op middellange termijn. In de aanbevelingen werd er gepleit voor een grondigere risicoanalyse en transparantere communicatie over de financiële stromen en de verkochte en gekochte hoeveelheden plasma en plasmaderivaten.

In 2010 definieerde de Hoge Gezondheidsraad de meest relevante indicaties voor het gebruik van immunoglobulines. In aansluiting op dat advies werden in de lijst van terugbetaalde indicaties meerdere wijzigingen

^e <https://www.fagg-afmps.be/>: geconsulteerd op 9 januari 2020

^f Panzyga® kende in 2019 periodes van onbeschikbaarheid en sinds 1 januari 2020 een onderbreking van commercialisatie

^g Gamunex® is geregistreerd als IVIg, maar er is geen terugbetaling voorzien

^h Léonard C, Hanquet G, Senn A, Huybrechts M. Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor België verzekeren? Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2009. KCE Reports 120B. D/2009/10.273/58



en voorschrijfbeperkingen doorgevoerd, waarvan de recentste dateren van 1 september 2019. **Momenteel worden immunoglobulines terugbetaald voor 8 indicaties**, die worden samengevat in Tabel 1. Die terugbetaling is onderworpen aan voorwaarden, zoals een diagnose of voorschrift van een erkende specialist in de betrokken aandoening (bv. voor primaire immuundeficiëntie moet de diagnosticerende arts lid zijn van de '*Belgian primary immunodeficiency group*') of van een referentiecentrum (bv. voor multifocale motorische neuropathie moet de diagnose worden gesteld door een neuromusculair referentiecentrum dat door het RIZIV goedgekeurd is). Bepaalde voorschriften moeten worden opgesteld op een speciaal formulier dat door de centrale apotheek van het ziekenhuis wordt bewaard en dat op verzoek ter beschikking wordt gesteld van de adviserend arts van het ziekenfonds. Voor s.c.-toedieningen moet het aanvraagdocument voor terugbetaling a priori naar de adviserend arts van de mutualiteit voor goedkeuring gestuurd worden.

Immunoglobulines worden ook 'off-label'ⁱ gebruikt, maar omdat ze dan niet door het RIZIV worden terugbetaald, is het moeilijk ze te identificeren en te kwantificeren. De enige beschikbare gegevens dateren van 2007: een analyse van IMS Health op een representatieve staal van 47 ziekenhuizen. Deze stelt vast dat 46% van de i.v.-immunoglobulines off-label worden gebruikt. De studie heeft echter zijn beperkingen en is mogelijk een overschatting.

Terugbetalingen zijn wel uitzonderlijk mogelijk via het [Bijzonder Solidariteitsfonds](#) of via het [Unmet Medical Need](#)-programma van het RIZIV (zie Kader 2). Daarbuiten is de prijs van het 'off-label' gebruikte product ten laste van de patiënt.

Eén toediening van i.v.-immunoglobulines kost tussen 1 100 en 5 800 euro, naargelang het om een substitutiebehandeling (0,4 g/kg) of een immuunmodulerende dosis (2 g/kg).^k gaat, en de behandeling moet soms worden herhaald (bv. maandelijks onderhoudsbehandeling). De prijs van s.c.- immunoglobulines bedraagt tussen 1 300 en 6 700 euro (maar is verdeeld over meerdere toedieningen in lagere doses).

Kader 2 – Bijzonder solidariteitsfonds en Unmet Medical Need-programma

Het [Bijzonder solidariteitsfonds \(BSF\)](#) binnen het RIZIV geeft aan patiënten met een zeer ernstige aandoening een financiële tegemoetkoming voor bepaalde medische verstrekkingen, waarvoor geen terugbetaling voorzien is en die bijzonder duur zijn. Om in aanmerking te komen moet worden voldaan aan enkele specifieke voorwaarden zoals zeldzame aandoeningen die een bedreiging vormen voor vitale functies en waarvoor geen reeds terugbetaalde therapie in aanmerking komt. De voorwaarden worden gespecificeerd op de RIZIV website^l. De beslissingen van het BSF worden per individueel geval genomen door het College van artsen-directeuren. Er kan tot 3 jaar na aflevering van het geneesmiddel (in dit geval immunoglobulines) een aanvraag ingediend worden. Een aanvraag dient ingediend te worden via het ziekenfonds van de patiënt, bij het RIZIV, die dan een antwoord voorziet na ongeveer 15 dagen. Idealiter heeft men reeds een akkoord van het BSF voordat de medische interventie wordt gegeven (voorafgaand principiële akkoorden zijn mogelijk).

ⁱ De BPIDG-groep (www.bpidg.be) bestaat uit professionals (artsen, onderzoekers, laboratoriumtechnici, ...) die betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van primaire immuundeficiënties. In deze groep zijn er 29 artsen die door het RIZIV erkend worden om de diagnose te stellen (cijfers 2019).

^j Een offlabel indicatie is een indicatie waarvoor een bepaald product niet geregistreerd is bij het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) of het

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

^k Berekening gebaseerd op de prijs van Sandoglobuline® (i.v.) en Hizentra® (s.c.) in 2019 voor een persoon van 70 kg. Een groot deel van de indicaties komt echter bij kinderen voor, die dus een lager gewicht hebben

^l <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/bijzonder-solidariteitsfonds/Paginas/default.aspx>



Aangezien dit in zeer acute en ernstige situaties echter geen optie is, kan er enige onzekerheid bestaan over de aanvaarding van de aanvraag. Indien de aanvraag wordt geweigerd, zal de patiënt of het ziekenhuis de kosten moeten dragen.

Het **Unmet Medical Need** (Onbeantwoorde medische behoeften) programma is een programma van het RIZIV waarmee het financieel kan tussenkomen voor bepaalde innovatieve geneesmiddelen die nog niet geregistreerd zijn voor een bepaalde indicatie, maar die noodzakelijk zijn voor de behandeling van een ernstige of dodelijke ziekte, waarvoor er geen therapeutisch alternatief bestaat. De beslissingen worden genomen door het College van artsen-directeuren voor “cohortes” (groepen) van patiënten. Eenmaal een cohorte is goedgekeurd, kunnen de behandelende artsen een aanvraag indienen bij de farmaceutische firma. Deze stelt het product dan kosteloos ter beschikking van de patiënt, en kan op zijn beurt een terugbetaling vragen aan het RIZIV.

Tabel 1 – Indicaties voor immunoglobulines (i.v. en s.c.) die in België worden terugbetaald - September 2019

Klinische indicaties	Voorwaarden voor terugbetaling	Terugbetaalde producten
Substitutieve behandeling (immuundeficiëntie)		
Primaire (aangeboren) immuundeficiëntie <i>indien</i> recidiverende klinisch significante infecties die antibiotica noodzakelijk maken	1. laboratoriumresultaten gedocumenteerd door een specialist 2. Diagnose en noodzaak tot i.v./s.c. behandeling bevestigd door arts van BPIDG ¹ 3. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling in ² 4. Bewijs ³ van therapeutische doeltreffendheid	Intraveneus (Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®, Privigen®, Sandoglobuline®) en Subcutaan (Gammanorm® en Hizentra®)
Secundaire immuundeficiëntie ten gevolge van: a –multipel myeloom of CLL of met een andere relevante B-cel maligniteit b – iatrogene immuundeficiëntie door het gebruik van monoclonale antilichamen of van chemotherapie c - een transplantatie van autologe of allogene	1. Specialist documenteert diagnose 2. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling in ²	Intraveneus (Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®, Privigen®, Sandoglobuline®) en Subcutaan (Gammanorm® en Hizentra®) (niet bij HSCT)



Klinische indicaties	Voorwaarden voor terugbetaling	Terugbetaalde producten
hematopoëtische stamcellen (HSCT)		
<i>indien</i> recidiverende klinisch significante infecties die antibiotica noodzakelijk maken		
Immuunmodulatie		
Idiopathische trombocytopenische purpura <i>indien</i> (ernstige risico's op) ernstige bloedingen	1. Specialist documenteert diagnose 2. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling in ²	Intraveneus (Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®, Privigen®, Sandoglobuline®)
Ziekte van Kawasaki		
Syndroom van Guillain-Barré of varianten <i>indien</i> progressieve spierverswakking (zoals vastgesteld met Guillain-Barré Syndrome Disability Score)	1. Diagnose bevestigd door lumbale punctie (uitsluiting andere oorzaken) en GBS DS score 2. (Pediatrisch) neuroloog of neuropsychiater vult aanvraagformulier terugbetaling in ²	Intraveneus (Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®, Privigen®, Sandoglobuline®)
Chronische inflammatoire demyeliserende polyradiculoneuritis <i>indien</i> verstoring van het dagelijks functioneren en <i>indien</i> contra-indicatie of ondoeltreffendheid van de behandeling met orale corticoiden	1. Diagnose gesteld door een neuromusculair referentiecentrum ³ , inclusief een elektromyografisch onderzoek 2. Neuroloog of neuropsychiater vult aanvraagformulier terugbetaling in ²	Intraveneus (Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Privigen®, Sandoglobuline®)
Multifocale motorische neuropathie <i>indien</i> verstoring van het dagelijks functioneren		
Invasieve infectie met Groep A streptokokken (streptococcal toxic shock syndrome) <i>indien</i> andere behandelingen gefaald hebben	1. Specialist documenteert diagnose 2. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling in ²	Intraveneus (Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Privigen®, Sandoglobuline®)

¹: BPIDG: The Belgian Primary Immunodeficiency Group.

²Voor i.v.-toedieningen moet het aanvraagdocument voor terugbetaling bewaard worden bij de ziekenhuisapotheek en ter beschikking worden gehouden van de adviserend arts van het ziekenfonds. Voor s.c.-toedieningen moet het aanvraagdocument voor terugbetaling a priori naar de adviserend arts voor goedkeuring gestuurd worden.

³ de arts moet een gedetailleerd verslag ter beschikking houden dat aantoont dat de behandeling effectief is en moet worden voortgezet. Dit verslag moet worden toegevoegd aan het medisch dossier van de patiënt.



De indicatie 'verworven hypogammaglobulinemie' werd in 2017 van de lijst van indicaties geschrapt, om het gebruik van immunoglobulines te ontraden bij recidiverende longinfecties, die niet te wijten zijn aan een primaire immuundeficiëntie. Voor deze indicatie zijn er namelijk geen bewijzen van doeltreffendheid.

Bepaalde specialiteiten van immunoglobulines zijn op de Belgische markt enkel geregistreerd voor bepaalde indicaties. In geval van schaarste is het dan ook vaak moeilijk de bevoorrading te garanderen. Een werkgroep, opgericht door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) samen met het RIZIV en de FOD Volksgezondheid formuleert de volgende aanbevelingen voor klinici en ziekenhuisapothekers:

1. Indien mogelijk volgens de vergoedbaarheid, schakel over naar subcutane toediening.^m
2. Schrijf immunoglobulines rationeel voor en dus enkel voor geregistreerde indicaties. Beperk ongepast en off-label gebruik zoveel mogelijk.
3. Vermijd onnodige stock.

Daarenboven werden recent ([september 2019](#)) de terugbetalingsregels voor i.v.-immunoglobulines geharmoniseerd en versoepeld (groepsgewijze herziening).ⁿ

3. VEILIGHEID EN DOELTREFFENDHEID VAN IMMUNOGLOBULINES

3.1. Veiligheid van immunoglobulines

Systemische bijwerkingen van immunoglobulines worden vooral vastgesteld bij intraveneuze (i.v.) toediening: (ernstige) hoofdpijn, misselijkheid en braken, griepachtige symptomen, koorts, schommelingen van de arteriële bloeddruk of tachycardie. Deze symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard. Ze zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan de piek in de bloedconcentratie van immunoglobulines tijdens het infuus. Soms kunnen ze vermeden worden door de infuussnelheid te verlagen of door over te schakelen op subcutane (s.c.) toediening, die de bloedspiegel minder snel doet stijgen.

Lichte lokale reacties (roodheid, zwelling op de injectieplaats) lijken vaker voor te komen bij subcutane toediening. Deze vergt vaak meerdere korter op elkaar volgende injecties dan de intraveneuze toediening.

Bepaalde ernstigere en zeldzamere bijwerkingen zoals hemolyse worden hoofdzakelijk vastgesteld bij i.v. toediening van hoge doses immunoglobulines. De hemolyse wordt veroorzaakt door een onverenigbaarheid tussen de antistoffen in de toegediende immunoglobulines en die van de patiënt, afhankelijk van de bloedgroep. Meestal is het zelf-limiterend. Uit alle geïnccludeerde studies wordt hiervan slechts melding gemaakt bij 5 patiënten. Een andere ernstige bijwerking is aseptische meningitis, geconstateerd bij 2 patiënten in de geïnccludeerde studies. Andere ernstige bijwerkingen (nierinsufficiëntie, trombo-embolie) worden soms vermeld, maar werden niet teruggevonden tijdens de analyse van de systematische reviews en RCT's per indicatie. De *Food and Drug Administration* (FDA) maakte in 2013 melding van een trombo-embolisch

^m Niet voor elke indicatie is een switch naar SCIg mogelijk, aangezien SCIg enkel terugbetaald is voor de indicaties PID en sommige SID

ⁿ De harmonisatie is geïnspireerd op de gewijzigde EMA registratievoorwaarden om klinische doeltreffendheid aan te tonen van een IVIg.



risico, maar een recente meta-analyse toont aan dat er geen verhoging van het risico is ten opzichte van de controlegroepen.

Aangezien immunoglobulines bloedderivaten zijn, is er altijd een potentieel risico op transmissie van virussen. Sinds de recentste epidemie van hepatitis C in 1994 werd echter geen enkel geval van virusoverdracht na toediening van immunoglobulines gemeld. Vandaag garanderen strenge veiligheidsmaatregelen bij de selectie van donoren en tijdens het productieproces dat immunoglobulines voor therapeutisch gebruik vrij zijn van bekende en/of opkomende ziekteverwekkers.

De gegevens over de veiligheid van immunoglobulines werden geëxtraheerd uit studies die vooral de doeltreffendheid onderzochten. In de meeste van die studies worden de bijwerkingen namelijk als secundaire resultaten beschouwd. Een belangrijke beperking van deze benadering is dat de veiligheid meestal over een korte periode wordt onderzocht, want enkel RCT's kwamen in aanmerking voor de update van de bestaande systematische reviews. Dit kan aangewezen zijn in bepaalde gevallen (bv. acute behandeling), maar in het kader van langdurige onderhoudsbehandelingen zijn observationele studies en de analyse van registers meer aangewezen (niet opgenomen in deze review). In dit deel van onze studie kan dus geen rekening worden gehouden met zeldzame bijwerkingen, vooral dan voor indicaties die zelf ook zeer zeldzaam zijn.

3.2. Doeltreffendheid van immunoglobulines voor de indicaties die in België worden terugbetaald.

Wanneer immunoglobulines worden toegediend om het tekort aan antistoffen aan te vullen, en dus om te werken als substitutiebehandeling, is hun werkingsmechanisme logisch en eenvoudig te begrijpen. De mechanismen van hun immuunmodulerende werking zijn daarentegen nog niet helemaal duidelijk. Hierdoor worden ze vaak empirisch - en meestal off-label - gebruikt voor een groot aantal aandoeningen die verband houden met allerlei immuunstoornissen, in de domeinen van de hematologie, neurologie, dermatologie, oncologie, reumatologie, pediatrie enz.

In dit Hoofdstuk worden de resultaten samengevat van het literatuuronderzoek met betrekking tot **de acht indicaties die in België worden terugbetaald** (zie Tabel 2).



Tabel 2 – Samenvatting van de resultaten van het literatuuronderzoek (indicaties die in België worden terugbetaald)

Klinische indicaties ^o	Samenvatting van de resultaten van de literatuuranalyse
Substitutiebehandeling (immuundeficiëntie)	
Primaire (aangeboren) immuundeficiëntie	<ul style="list-style-type: none"> • Hoewel er geen overtuigende wetenschappelijke gegevens (RCT's) zijn om hun doeltreffendheid te bevestigen (alleen observationele gegevens), worden Ig als de standaardbehandeling beschouwd. Ze niet voorschrijven wordt als onethisch beschouwd. • Enkele studies (MA van 15 observationele en 2 RCT's, n=676) tonen een dosis-responseeffect op de vermindering van de incidentie van infecties (pneumonie). • Subcutane toediening is even doeltreffend als intraveneuze toediening voor de preventie van infecties (2 kleine RCT's en 3 observationele studies).
Secundaire immuundeficiëntie ten gevolge van een hematologische kanker (multipel myeloom (MM) of chronische lymfatische leukemie (CLL))	<ul style="list-style-type: none"> • Doeltreffendheid: significante daling van de incidentie van infecties bij CLL- en MM-patiënten met recurrenente infecties die behandeld worden met i.v.-Ig, ten opzichte van een placebo of van niet-behandeling (1 MA van 3 RCT's n=205). • Een kleine RCT toont een vermindering van de infecties en het aantal hospitalisatiedagen ten gevolge van infecties en een verbetering van de levenskwaliteit bij MM-patiënten die met s.c.-Ig worden behandeld.
Secundaire immuundeficiëntie ten gevolge van het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (iatrogene immuundeficiëntie)	Geen wetenschappelijke gegevens geïdentificeerd
Secundaire immuundeficiëntie in het kader van een transplantatie van hematopoëtische stamcellen	<ul style="list-style-type: none"> • Bij profylactische toediening (zonder bestaande infectie of hypogammaglobulinemie) zijn i.v.-Ig niet significant doeltreffender dan een placebo of niet-behandeling voor de totale mortaliteit (all cause) (MA van 8 RCT's n=1418) en de vermindering van de infecties (MA van 5 RCT's n=688). • i.v.-Ig lijken het risico op veno-occlusieve ziekte van de lever te verhogen (MA van 4 RCT n=447).
Secundaire immuundeficiëntie in het kader van een orgaantransplantatie^p	<ul style="list-style-type: none"> • i.v.-Ig ter preventie van opportunistische infecties verminderen het aantal CMV-infecties niet ten opzichte van een placebo of niet-behandeling (MA van 5 RCT n=175 (nier, hart, lever-pancreas), en verminderen de totale mortaliteit (all cause) niet ten opzichte van een placebo (1 RCT n=34 (nier)). • Een antivirale behandeling is iets doeltreffender dan Ig om CMV-infecties te voorkomen (MA van 4 RCT's n=392).

^o Indicaties voor terugbetaling onderworpen aan verschillende criteria (zie tabel 1).

^p Deze indicatie, die deel uitmaakt van de categorie van secundaire immuundeficiënties, is op zich niet opgenomen in de Belgische terugbetalingscriteria voor IVIg. Sinds november 2019 wordt het hyperimmune CMV-Ig Megalotect® terugbetaald voor hart en longtransplantaties wanneer andere opties ontoereikend zijn.



Klinische indicatie	Samenvatting van de resultaten van de literatuuranalyse
Immuunmodulerende behandeling	
Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)	<ul style="list-style-type: none">• De effectiviteit van i.v.-Ig bij kinderen met acute ITP is aangetoond: significant betere resultaten met Ig in vergelijking met corticosteroiden (MA van 5 RCT's, n=289); alsook in vergelijking met anti D-Ig (MA van 8 RCT's, n= 484); een recente grootschalige RCT (n=206) toont de superioriteit van i.v.Ig aan (eenmalige toediening) ten opzichte van watchfull waiting (gegevens niet significant).• Bij kinderen met acute ITP toont een RCT dat Ig, bereid vanuit een minipool van slechts 20 plasmadonoren, evenwaardig is qua effectiviteit (respons van de bloedplaatjes) en veiligheid, in vergelijking met conventioneel bereid Ig (vanuit een pool van minstens 1000 plasmadonoren).• Voor kinderen en volwassenen met chronische ITP kan er geen duidelijke conclusie worden getrokken over de effectiviteit op basis van de beschikbare gegevens.
Ziekte van Kawasaki	<ul style="list-style-type: none">• De effectiviteit is aangetoond: i.v.-Ig in combinatie met aspirine(acetylsalicylzuur) vermindert coronaire letsels, hospitalisatieduur en de koorts in vergelijking met enkel aspirine (MA van 10 RCT's, n=970).• In het meeste van de gevallen, is een unieke hoge dosis (2g/kg/dag) effectiever dan lagere dosissen verspreid over meerdere dagen.
Syndroom van Guillain-Barré	<ul style="list-style-type: none">• Er is geen verschil in effectiviteit tussen i.v.- Ig en plasma uitwisseling op de spierkracht en functionele beperkingen (MA van 5 RCT's n=536 en 2 kleine RCT's).
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuritis (CIDP)	<ul style="list-style-type: none">• De i.v.-Ig verminderen functionele beperkingen op korte termijn (2-6weken) in vergelijking met placebo (MA van 5 RCT's, n=235).• De i.v.-Ig zijn even effectief als corticosteroiden of plasma uitwisseling (meerdere kleine RCT's).• De s.c.-Ig zijn even effectief als i.v.-Ig, zowel in lage als hoge dosis (meerdere kleine RCT's).
Multifocale motorische neuropathie	<ul style="list-style-type: none">• De i.v.-Ig verbeteren significant de spiersterkte in vergelijking met placebo (MA van 4 RCT's met een totaal van n=34).
Invasieve infectie met Groep-A-streptokokken (streptococcal toxic shock syndrome)	<ul style="list-style-type: none">• Bij een groep van patiënten, reeds behandeld met clindamycine, verminderen de i.v.-Ig significant de totale mortaliteit (all cause) in vergelijking met de standaardbehandeling (4 observationele studies en 1 RCT van lage kwaliteit).• Voor toxisch shock syndroom en sepsis bij volwassenen, veroorzaakt door streptococci en andere pathogenen (vb. staphylococcus) verminderen de i.v.-Ig het risico op all cause mortaliteit ten opzichte van placebo (MA van 11 RCT's van hoge kwaliteit, n=2021).

RCT: gerandomiseerde gecontroleerde studie; MA: meta-analyse; CMV: cytomegalievirus



3.2.1. Primaire (aangeboren) immuundeficiëntie

Primaire immuundeficiëntie (of hypogammaglobulinemie) verwijst naar intrinsieke (aangeboren) tekorten van het immuunsysteem, veroorzaakt door genetische afwijkingen. Bij secundaire immuundeficiëntie gaat het dan weer om immuunstoornissen die veroorzaakt worden door kanker, een infectie, chemotherapie of immuunsuppressieve therapie. De term 'primaire immuundeficiëntie' omvat meer dan 300 erkende aandoeningen, waarvan de meeste zeer zeldzaam zijn. Kenmerkend zijn een verhoogde vatbaarheid voor chronische, ernstige of recidiverende infecties (longen, neus-keel-oor, huid of darmkanaal) die vaak slecht reageren op antibiotica.

De basisbehandeling van primaire immuundeficiëntie bestaat uit het profylactische gebruik van antibiotica. Bij recidiverende infecties is de toediening van immunoglobulines geïndiceerd. In principe moeten ze levenslang worden gebruikt, maar de richtlijnen wijzen erop dat de werkzaamheid van deze behandeling regelmatig opnieuw moet worden nagegaan. In België moet dit jaarlijks gebeuren, onder toezicht van een arts die lid is van de '*Belgian Primary Immunodeficiency Group*'.

Bij de meest ernstige vormen van primaire immuundeficiëntie kan stamceltransplantatie of gentherapie noodzakelijk zijn.

De prevalentie van primaire immuundeficiëntie in België bedraagt naar schatting 2 tot 3/100 000 (cijfers van European Society for Immunodeficiency – EPID-2014), maar het lijkt erop dat een verbeterde diagnostiek zal leiden tot een grotere incidentie en prevalentie. De diagnose wordt doorgaans tijdens de eerste levensjaren gesteld, maar bepaalde goedaardige vormen worden pas op volwassen leeftijd gediagnosticeerd.

Resultaten van het literatuuronderzoek

- De toediening van immunoglobulines bij primaire immuundeficiëntie wordt als een gevestigde standaardbehandeling beschouwd. Hoewel er geen overtuigende wetenschappelijke gegevens (RCT) zijn om hun doeltreffendheid te bevestigen (alleen observationele gegevens), wordt het niet-voorschrijven als onethisch beschouwd.
- Enkele studies tonen een dosis-responseffect op de vermindering van de incidentie van pneumonie aan.

- Subcutane toediening is even doeltreffend als intraveneuze toediening voor de preventie van infecties.
- In recente studies worden nieuwe toedieningswijzen onderzocht, die het comfort van de patiënt zouden kunnen verbeteren, bv. thuis of een kortere toedieningsduur.
- **Lopende studies:** een studie over het optimaliseren van de doseringsschema's (resultaten worden verwacht vanaf maart 2021).

3.2.2. Secundaire immuundeficiëntie

Secundaire immuundeficiëntie (of hypogammaglobulinemie) kan veroorzaakt worden door een ziekte (voornamelijk hematologische kankers die de cellen van het immuunsysteem aantasten) of van iatrogene oorsprong zijn, door het gebruik van geneesmiddelen die het immuunsysteem aantasten (chemotherapie, immuunsuppressieve behandeling na een transplantatie). Voor alle indicaties met betrekking tot secundaire immuundeficiëntie worden immunoglobulines in België enkel terugbetaald bij recidiverende klinisch significante infecties die met antibiotica moeten worden behandeld.

3.2.2.1. Hematologische kankers: chronische lymfatische leukemie (CLL) en multipel myeloom (MM).

De hematologische kankers (bloedkankers) waarvoor RCTs werden gevonden, zijn chronische lymfatische leukemie (CLL) en multipel myeloom (MM). Deze twee aandoeningen worden gekenmerkt door een woekering van abnormale witte bloedcellen (bij CLL zijn het de lymfocyten en bij MM de plasmacellen) in het beenmerg. De cellen verdringen de normale bloedcellen en tasten zo diverse aspecten van de immunrespons aan. Dit kan tot uiting komen in een verhoogde vatbaarheid voor bacteriële, schimmel- en virusinfecties. Deze infecties kunnen profylactisch worden behandeld met antibiotica of met immunoglobulines.

In 2017 werden in België ongeveer 1 035 nieuwe diagnoses van CLL gesteld (incidentie ongeveer 8,9 op 100 000 personen). Tijdens hetzelfde jaar waren er 837 nieuwe diagnoses van multipel myeloom (incidentie 6,5 op 100 000 mannen en 4,5 op 100 000 vrouwen).



Resultaten van het literatuuronderzoek

- Bij patiënten met chronische lymfatische leukemie of multipel myeloom met recidiverende infecties, doet het gebruik van i.v.- immunoglobulines de incidentie van infecties significant dalen ten opzichte van een placebo of niet-behandeling.
- Een RCT uit 2018 toont een significante daling aan van de infecties en van het aantal hospitalisatiedagen ten gevolge van infecties bij patiënten met multipel myeloom die met s.c.- immunoglobulines worden behandeld ten opzichte van de niet-behandelde groep. Hun levenskwaliteit was ook significant verbeterd.
- **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.2.2.2. *Hypogammaglobulinemie ten gevolge van medische behandelingen (iatrogene vormen)*

Bepaalde immuunsuppressieve behandelingen bij bepaalde bloedkankers, auto-immuunziekten of transplantaties (van beenmerg of van vaste organen), remmen bewust de productie van antistoffen af, en kunnen bijgevolg hypogammaglobulinemie veroorzaken. Een van de meest gebruikte geneesmiddelen van dit type is rituximab (monoklonale antistof tegen het antigeen CD20), dat aanvankelijk werd gebruikt voor de behandeling van hematologische kankers, maar ondertussen ook wordt ingezet om talrijke refractaire of moeilijk onder controle te houden auto-immun- of inflammatoire ziekten te behandelen.

De immunosuppressiva die gebruikt worden om het immuunsysteem te onderdrukken tijdens transplantaties van beenmerg of organen, veroorzaken eveneens hypogammaglobulinemie. Deze twee specifieke indicaties worden beschreven in de volgende twee subdelen.

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Met uitzondering van immuunsuppressieve behandelingen bij transplantaties van hematopoëtische stamcellen en orgaantransplantatie (zie delen 3.2.2.3 16 en 3.2.2.4) hebben wij geen systematische reviews of RCT's gevonden over iatrogene hypogammaglobulinemie.

3.2.2.3. *Hypogammaglobulinemie na transplantatie van hematopoëtische stamcellen*

Bij bepaalde bloed- of beenmergkankers kan een transplantatie van hematopoëtische stamcellen nodig zijn, hetzij autoloog (met stamcellen van de patiënt), hetzij allogeen (met donorstamcellen). De ingreep bestaat uit het 'reinigen' van het beenmerg met hoge doses chemo-radiotherapie vóór de transplantatie om de kankercellen te vernietigen, en het toedienen van hematopoëtische stamcellen die het merg moeten regenereren. De patiënten krijgen een immuunsuppressieve behandeling om de assimilatie van de donorcellen te verbeteren. Tijdens die periode van tijdelijke immuundeficiëntie, die 6 tot 12 maanden duurt, kan het aangewezen zijn immunoglobulines toe te dienen, om infecties te voorkomen.

Er vinden in België jaarlijks 3 tot 4 allogene stamceltransplantaties per 100 000 inwoners en >4 autologe transplantaties per 100 000 inwoners plaats (cijfers van de *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), uit een onderzoek in 2014, waaraan 18 centra in België meewerkten). In België worden immunoglobulines echter alleen terugbetaald bij reeds bestaande hypogammaglobulinemie en ernstige recidiverende klinische infecties.



Resultaten van het literatuuronderzoek

- De profylactische (zonder bestaande infectie of hypogammaglobulinemie) toediening van immunoglobulines bij een transplantatie van hematopoëtische stamcellen lijkt niet significant doeltreffender te zijn dan een placebo of het niet-behandelen voor de totale mortaliteit en de infecties.
- De doeltreffendheid van polyvalente i.v.-immunoglobulines tegen het cytomegalovirus (CMV) is vergelijkbaar met die van de hyperimmune i.v. immunoglobulines bij profylactische toediening na een autologe of allogene transplantatie.
- i.v.- immunoglobulines verhogen het risico op veno-occlusieve ziekte van de lever (een bekende complicatie van de transplantatie van hematopoëtische stamcellen).
- Bij kinderen is de doeltreffendheid van i.v.- immunoglobulines vergelijkbaar met die van met IgM verrijkte i.v.- immunoglobulines voor de preventie van infecties, bijwerkingen, de incidentie van graft-versus-hostziekte en de incidentie van veno-occlusieve ziekte tijdens de eerste 100 dagen na een allogene transplantatie.
- **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.2.2.4. Hypogammaglobulinemie na orgaantransplantatie

Bij een transplantatie van vaste organen moet het immuunsysteem van de ontvanger worden onderdrukt, om afstoting van het getransplanteerde orgaan te voorkomen. Daarom wordt een iatrogene hypogammaglobulinemie geïnduceerd, zoals beschreven in deel 3.2.2.2. Deze indicatie op zich komt niet in aanmerking voor terugbetaling. Deze indicatie kan eventueel in België voor terugbetaling in aanmerking komen als de patiënt lijdt aan levensbedreigende of recidiverende klinisch significante infecties die een behandeling met antibiotica vereisen.

Voor de profylaxis van opportunistische infecties zoals het cytomegalovirus (CMV) bij transplantatiepatiënten die een immuunsuppressieve behandeling ondergaan, heeft het gebruik van immunoglobulines plaats gemaakt voor

antivirale geneesmiddelen, die doeltreffender zijn. Sinds november 2019 wordt het hyperimmune CMV-Ig Megalotect® terugbetaald bij hart en longtransplantaties indien andere therapeutische opties voor de preventie van een reactivatie van cytomegalovirus of van een cytomegalovirusziekte ontoereikend zijn en/of gecontra-indiceerd.

In 2018 werden 474 nier-, 190 hart- en/of long- en 273 levertransplantaties uitgevoerd in België (cijfers Eurotransplant).

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Voor de preventie van opportunistische infecties bij transplantatiepatiënten verminderen i.v.- immunoglobulines de CMV-infecties niet ten opzichte van een placebo of niet-behandeling, en verminderen ze evenmin de totale sterfte ten opzichte van een placebo.
- Een antivirale behandeling is iets doeltreffender dan immunoglobulines om CMV-infecties te voorkomen.
- Bij patiënten die na een longtransplantatie aan hypogammaglobulinemie lijden, verlaagt de maandelijkse i.v. injectie van immunoglobulines de incidentie van bacteriële of andere infecties niet ten opzichte van een placebo, hoewel deze resultaten gebaseerd zijn op een hele kleine studie van 10 patiënten.
- **Lopende studies:** een RCT die i.v.- immunoglobulines vergelijkt met placebo voor de preventie van viremie bij niertransplantatie (resultaten verwacht na december 2019).

3.2.2.5. Andere oorzaken van secundaire hypogammaglobulinemie

Bepaalde aandoeningen kunnen een bovenmatig verlies van immunoglobulines via het maag-darmkanaal (enteropathie met eiwitverlies), de nieren (nefrotisch syndroom) of de huid (ernstige brandwonden) veroorzaken. De behandeling is dan voornamelijk gericht op de onderliggende aandoening en er zijn geen vergelijkende studies met gegevens over de effecten van een aanvullende toediening van immunoglobulines.



Als deze personen aan ernstige of recurrenthe infecties lijden, bevelen de richtlijnen aan ze eerst met profylactische antibiotica te behandelen. Pas wanneer die profylactische behandelingen niet succesvol zijn of de concentratie van IgG in het bloed lager is dan 4 g/l, zijn immunoglobulines geïndiceerd. Deze indicatie wordt erkend in Canada, Australië en Engeland, en ook in Frankrijk, weliswaar met voorwaarden. België erkent deze indicatie niet.

Resultaten van het literatuuronderzoek

Er werden geen systematische reviews of RCT's gevonden.

3.2.3. Idiopathische trombocytopenische purpura

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is te wijten aan een verhoogde afbraak van bloedplaatjes door auto-antilichamen (auto-immuunziekte). De oorzaak is onbekend. De aandoening is herkenbaar aan rode vlekjes op de huid, ecchymose (blauwe plekken) en bovenmatige bloedingen.

Bij kinderen neemt de ziekte dikwijls een acute vorm aan (meestal in de nasleep van een infectie), terwijl ze bij volwassenen vaker chronisch is (meer dan 6 maanden). De acute vorm geneest vaak binnen twee maanden spontaan, maar in 15 tot 20% van de gevallen ontwikkelen de kinderen een chronische vorm. De ernstigste, maar vrij zeldzame complicatie is een intracraniale bloeding, die levensbedreigend kan zijn.

In milde gevallen kan nauwlettende observatie voldoende zijn. Indien het aantal bloedplaatjes tot een zeer laag niveau is gedaald of bij hevige bloedingen moeten corticosteroïden, polyvalente immunoglobulines, monoklonale anti-D-Ig (hyperimmuun) of immuunsuppressiva worden toegediend om zeer ernstige bloedingen te voorkomen. Indien de purpura niet op deze behandelingen reageert, moet chirurgische verwijdering van de milt worden overwogen.

De prevalentie van idiopathische trombocytopenische purpura bedraagt 10 tot 50 per 100 000 personen, terwijl de jaarlijkse incidentie bij volwassenen op 1,6 tot 3,9 per 100 000 personen wordt geraamd (Orphanet).

Resultaten van het literatuuronderzoek

Acute ITP bij kinderen

- De effectiviteit van i.v.- immunoglobulines bij kinderen met acute ITP is aangetoond: significant betere resultaten met i.v.- immunoglobulines in vergelijking met corticosteroïden (MA van 5 RCT's, n=289); alsook in vergelijking met anti D-Ig (MA van 8 RCT's, n= 484); een recente grootschalige RCT (n=206) toont een trend van superioriteit van i.v.- immunoglobulines (eenmalige toediening) ten opzichte van observatie (watchfull waiting), alhoewel deze superioriteit niet significant was.
- Bij kinderen met acute ITP toont een RCT dat immunoglobulines, bereid vanuit een minipool van slechts 20 plasmadonoren, evenwaardig zijn qua effectiviteit (respons van de bloedplaatjes) en veiligheid, in vergelijking met conventioneel bereide immunoglobulines (vanuit een pool van minstens 1000 plasmadonoren).

Chronische ITP

- Voor kinderen of volwassenen met chronische ITP kunnen geen duidelijke conclusies worden getrokken uit de beschikbare wetenschappelijke gegevens over de mogelijke klinische voordelen van i.v.- immunoglobulines ten opzichte van andere behandelingen.

Lopende studies: er loopt een RCT die i.v. immunoglobulines vergelijkt met eltrombopag voor profylaxe van bloedingen bij patienten die een operatie ondergaan "the Bridging ITP Trial" (resultaten worden verwacht vanaf december 2019).



3.2.4. Ziekte van Kawasaki

Het syndroom van Kawasaki is een acute ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die voorkomt bij kinderen jonger dan 5 jaar. Vooral de kransslagaders worden aangetast. Moeilijk te controleren koorts is een veelvoorkomend symptoom. De oorzaak van de ziekte is onbekend. Immunoglobulines worden erkend als standaardbehandeling. Ze worden meestal toegediend in één hoge dosis, eventueel te herhalen na 24 u, en in combinatie met hoge doses aspirine.

De ziekte van Kawasaki komt vaker voor bij kleine jongens. De incidentie in Europa bedraagt ongeveer 1 per 12 500 kinderen van minder dan 5 jaar. In Japan is ze hoger (Orphanet).

Resultaten van het literatuuronderzoek

- i.v.-Immunoglobulines in combinatie met aspirine hebben hun werkzaamheid als eerstelijnsbehandeling bewezen om de coronaire letsels te verminderen en de koorts te doen dalen (in vergelijking met aspirine alleen).
- In de meeste gevallen is één hoge dosis (2 g/kg/dag) doeltreffender dan lagere doses die gedurende langere periodes worden toegediend.
- Bepaalde kinderen zijn echter ongevoelig voor deze eerstelijnsbehandeling. Bij deze kinderen is er geen duidelijkheid over de werkzaamheid van alternatieve behandelingen (infiximab, corticoïden), wat verder onderzoek op deze subpopulatie rechtvaardigt.
- **Lopende studies:** een RCT “KIDCARE” is interessant, want specifiek gericht op het gebruik van i.v. immunoglobulines bij deze subgroep van refractaire patiënten. Deze studie wil 250 Kawasaki-patiënten met een aanhoudende koorts na een eerste i.v. toediening van immunoglobulines includeren, en een tweedelijnsbehandeling met i.v.-immunoglobulines vergelijken met infiximab. De resultaten worden

verwacht vanaf december 2019 en moeten het gebrek aan wetenschappelijke evidentie over deze zeer specifieke populatie helpen oplossen.

3.2.5. Syndroom van Guillain-Barré

Het syndroom van Guillain-Barré is een zeldzame aandoening van de perifere zenuwen, waarschijnlijk van auto-immune oorsprong. Het treedt meestal op in de nasleep van een infectie van de luchtwegen of het maagdarmkanaal en wordt gekenmerkt door de snelle verzwakking van de spieren in de ledematen en vaak ook van de ademhalings- en slikspieren. Het kan gepaard gaan met gevoelsstoornissen. Er is geen curatieve behandeling, maar er moeten snel therapeutische maatregelen worden genomen om de zenuwletsels te beperken. De twee erkende behandelingen zijn plasmuitwisseling^q en toediening van i.v. immunoglobulines, waarbij plasmuitwisseling beschouwd wordt als meer invasief dan de toediening van i.v.-immunoglobulines.

Het syndroom van Guillain-Barré is de meest voorkomende vorm van acute inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie. De twee termen worden trouwens vaak door elkaar gebruikt.

De prevalentie van het syndroom van Guillain-Barré in België bedraagt 0,86 per 100 000 inwoners, de incidentie bedraagt 1 per miljoen inwoners en per jaar (volgens het Belgisch Register van Neuromusculaire Aandoeningen–Sciensano).

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Voor de functionele beperking en de spierverswakking is er geen significant verschil in doeltreffendheid tussen de behandeling met i.v.-immunoglobulines en plasmuitwisseling.
- De toediening van immunoglobulines na een plasmuitwisseling lijkt geen extra voordeel op te leveren.

met de ziekteverwekkende moleculen (in dit geval antilichamen) uit verwijdt en ten slotte de bloedcellen opnieuw bij de patiënt worden geïnjecteerd in een kunstmatige vervangingsoplossing.

^q Bij een plasmuitwisseling (niet volledig hetzelfde als plasmaferese) wordt het bloed van de patiënt afgenomen, waarna men er de vloeistof (het plasma)



- De plasmauitwisseling is significant minder duur dan i.v.-immunoglobulines.
- Lopende studies: er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.2.6. *Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuritis*

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) is een neurologische stoornis, gekenmerkt door een geleidelijke verzwakking van de spieren en een gewijzigde gevoeligheid van de ledematen, die tenminste 2 maanden duurt. Deze symptomen worden veroorzaakt door een aantasting van het myelineomhulsel van de perifere zenuwen ten gevolge van een ontregeling van het immuunsysteem. Inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuritis is nauw verbonden met het syndroom van Guillain-Barré en wordt als het chronische equivalent van deze ziekte beschouwd.

De behandeling berust op het gebruik van corticosteroïden, alleen of in combinatie met immuunsuppressieve geneesmiddelen. Plasmauitwisseling en i.v.-immunoglobulines zijn mogelijke therapieën. In België is er terugbetaling voor IVIg wanneer er een contra indicatie is voor corticoïden of wanneer corticoïden niet meer effectief zijn. Kinesitherapie is aangewezen om inkrimping van de spieren en vervorming van de gewrichten te vermijden en de spierkracht te verhogen.

De prevalentie van chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie in België wordt op 3,3 per 100 000 inwoners geraamd en de incidentie op 3,7 per miljoen inwoners en per jaar (Belgisch Register van Neuromusculaire Aandoeningen– Sciensano).

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Op korte termijn (2 tot 6 weken) is de toediening van i.v.-immunoglobulines doeltreffender dan een placebo voor de functionele beperking.
- In de vergelijkingen met de behandelingen met corticoïden of plasmauitwisseling werd geen significant verschil in doeltreffendheid of bijwerkingen vastgesteld.
- s.c.- immunoglobulines zijn even doeltreffend als i.v.-immunoglobulines bij patiënten die nooit eerder werden behandeld (behandelingsnaïeve patiënten) en als onderhoudsbehandeling in lage (0,2 g/kg) of hoge (0,4 g/kg) dosis.
- **Lopende studies:** er lopen 4 studies die verschillende doseringen onderzoeken: 3 met i.v.-immunoglobulines waarvan de grootste studie met een beoogd patientenaantal van 142 (resultaten verwacht vanaf dec 2019) en 1 studie met s.c.-immunoglobulines met een beoogd patientenaantal van 60 (resultaten verwacht vanaf eind 2020). Daarbovenop loopt er 1 RCT die i.v.- en s.c.-immunoglobulines vergelijkt.

3.2.7. *Multifocale motorische neuropathie*

Multifocale motorische neuropathie (MMN) is een zeldzame ziekte, gekenmerkt door progressieve spierverswakking en -atrofie, maar zonder gevoelsstoornis. Ze is te wijten aan een immunologische aantasting van de motorische zenuwen, maar het mechanisme is niet duidelijk. Ze komt vooral tot uiting in zwakte ter hoogte van de handen en voorarmen, krampen en onvrijwillige contracties.

De meerderheid van mensen met MMN reageert gunstig op behandelingen waarbij het afweersysteem wordt beïnvloed zoals immunoglobulines, die op korte termijn werkzaam blijken te zijn tegen de symptomen. Vervolgens wordt er doorgaans een maandelijkse onderhoudsdosis toegediend.

De prevalentie van de ziekte wordt in België op 0,69 per 100 000 inwoners geraamd en de incidentie op 1 per miljoen inwoners per jaar (Belgisch Register van Neuromusculaire Aandoeningen-Sciensano).



Resultaten van het literatuuronderzoek

- De bestaande wetenschappelijke gegevens tonen een zekere werkzaamheid (verbetering spiersterkte) van i.v.- immunoglobulines aan, maar het gaat hier enkel om gepoolde resultaten van zeer kleinschalige studies (met een totaal van n=34).
- De vergelijking tussen i.v.- en s.c.-toediening toont geen verschillen in doeltreffendheid en levenskwaliteit.
- **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.2.8. *Streptococcal toxic shock syndrome*

Sepsis is een extreme ontstekingsreactie van het lichaam op een ernstige infectie. Ze manifesteert zich via hardnekkige koorts, tachycardie en hyperventilatie. Als die verschijnselen aanhouden, kunnen ze leiden tot een shocktoestand met ernstige hypotensie, en tot de dood.

Het toxische shocksyndroom is een septische shock, veroorzaakt door toxinen uit bacteriën (bv. van het type *Streptococcus pyogenes*). Deze toxinen zijn superantigenen die op niet-selectieve wijze het immuunsysteem activeren, waarbij grote hoeveelheden ontstekingsmediatoren vrijkomen die een multi-orgaanfalen (*multiple organ failure*) veroorzaken. De toxische shock kan veroorzaakt worden door andere ziekteverwekkers dan de streptokok, maar bij de streptokok is er een hoger risico op mortaliteit.

Ondanks de vorderingen die geboekt werden in het behandelen van septische shocks, zijn ze nog steeds geassocieerd met een hoge sterfte. Een vroegtijdige diagnose, antibiotica en intensieve zorgen ter ondersteuning van de deficiënte organen zijn ontzettend belangrijk. Bepaalde experts bevelen een i.v. toediening van immunoglobulines aan als ondersteunde behandeling. Zij bevatten antistoffen die bacteriële toxinen zouden kunnen neutraliseren.

De incidentie van invasieve infecties met Groep-A-streptokokken in de geïndustrialiseerde landen bedraagt 3 per 100 000 inwoners.

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Bij een groep van patiënten, reeds behandeld met clindamycine (antibiotica), verminderen de i.v.- immunoglobulines significant de totale mortaliteit in vergelijking met de standaardbehandeling (observationale studies en 1 RCT van lage kwaliteit).
- Er zijn geen andere systematische reviews of RCT's die specifiek patiënten met een streptokok geïnduceerde septische shock analyseren. Er bestaan wel goede systematische reviews voor toxisch shock syndroom en sepsis bij volwassenen, veroorzaakt door zowel streptokokken als andere pathogenen (vb. staphylococcus). Deze laatste tonen aan dat i.v.-immunoglobulines het risico op all cause mortaliteit ten opzichte van placebo vermindert (MA van 11 RCT's van hoge kwaliteit, n=2021). Dit effect werd niet gezien bij pasgeborenen met sepsis (zie ook 3.4).
- **Lopende studies:** er loopt een RCT bij kinderen met toxisch shock syndroom veroorzaakt door staphylokokken of streptokokken, de "IGHN2-study". De resultaten worden verwacht vanaf eind 2022, maar de rekrutering van de beoogde 156 kinderen is nog niet opgestart.

3.3. Doeltreffendheid voor indicaties die in het buitenland vaak worden terugbetaald

Dit deel bevat de resultaten van het literatuuronderzoek voor indicaties die niet in België worden terugbetaald, maar die wel terugbetaald of erkend worden in ten minste drie van de vier landen uit de internationale vergelijking. Deze indicaties zijn vaak off-label indicaties. Er worden zeven indicaties besproken: myasthenia gravis, dermatomyositis/polymyositis, preventie van afstoting bij een orgaantransplantatie, foeto-neonatale trombocytopenie, pure red cell aplasia, posttransfusionele purpura en pemphigus vulgaris en foliaceus.

**Tabel 3 – Samenvatting van de resultaten van het literatuuronderzoek (indicaties die in het buitenland vaak worden erkend voor terugbetaling)**

Klinische indicaties	Samenvatting van de resultaten van het literatuuronderzoek
Myasthenia gravis	<ul style="list-style-type: none">• Voor ernstige vormen: i.v.-Ig verminderen significant de symptomen in vergelijking met placebo (1 kleine RCT) en hebben een gelijkaardige effectiviteit met plasma-uitwisseling (2 RCT's) op functionele parameters en kwaliteit van leven. Er is geen verschil in effectiviteit tussen een lage dosis (1g/kg) en hoge dosis (2g/kg) van i.v.-Ig (1 RCT).• Voor de preventie van crises ten gevolge van een chirurgische ingreep: onvoldoende gegevens om duidelijke conclusies te maken. Er zou een licht voordeel voor i.v.-Ig kunnen zijn ten opzichte van plasmauitwisseling wat de intubatietijd (na de ingreep) en de operatietijd betreft bij personen die een thymectomie ondergaan (1 kleine RCT). Bij patiënten met een stabiele situatie van hun myasthenia gravis lijkt er geen verschil tussen Ig en placebo te zijn voor het voorkomen van myasthene crises en andere postoperatieve outcomes, wat suggereert dat deze therapeutische optie kan verlaten worden (1 kleine RCT).• Bij gestabiliseerde chronische myasthenia gravis bestaat er onvoldoende evidentie om te bepalen of i.v.-Ig effectief zijn.
Orgaantransplantatie (voorkomen van antilichaam gemedieerde afstoting)	<ul style="list-style-type: none">• Er is enkel evidentie (RCT's) voor renale transplantatie, waardoor men de resultaten niet kan veralgemenen naar andere types orgaantransplantatie. De RCT's handelen over verschillende doelgroepen en geen duidelijke conclusies kunnen gemaakt worden.• Bij hertransplantatie kan de levensduur van het transplantaat met 5 jaar verlengd worden door i.v.-Ig toe te voegen aan de immuunsuppressieve behandeling, maar stelt men geen significant effect vast op de totale overleving (all cause mortaliteit) (1 kleine RCT).• In geval van corticosteroïde-resistente afstoting is er geen verschil in effect op de afstoting tussen i.v.-Ig en de immuunsuppressieve behandeling met een bepaald monoklonale antilichaam (1 kleine RCT).• Bij chronische afstoting, werd er geen effect gezien op renale parameters wanneer i.v.-Ig in combinatie met rituximab werd vergeleken met placebo (1 kleine RCT).• Plasma uitwisseling en i.v. Ig worden beschouwd als standaardtherapie bij acute antilichaam gemedieerde afstoting, ondanks het gebrek aan kwaliteitsvolle wetenschappelijke gegevens (1 systematische review met 2 observationele studies).• In geval van hoge concentraties antistoffen tegen HLA antigenen kan desensibilisering met Ig deze concentraties significant doen afnemen vergeleken met placebo, wat de wachttijd vóór transplantatie verkort voor deze sterk gesensibiliseerde patiënten (4,8 jaar met Ig tegen 10,3 jaar met placebo) (1 RCT).
Dermatomyositis of polymyositis	<ul style="list-style-type: none">• Tegenstrijdige resultaten betreffende i.v.-Ig bij steroidresistente patiënten (2 zeer kleine RCT's).
Foeto-neonatale trombocytopenie	<ul style="list-style-type: none">• i.v.-Ig wordt gezien als standaardbehandeling op basis van observationele studies.• Bij vrouwen waarbij de foetus een risico voor trombocytopenie heeft zonder een precedent van intracraniële bloeding bij een vorige foetus of neonaat, is i.v.-Ig gelijkaardig aan corticosteroïden voor het risico op intracraniale bloedingen, foetale/neonatale bloedplaatjes en op vroeggeboorte (1 kleine RCT).• Er is een trend dat een lage dosis (0,5g/kg/week) evenwaardig is aan een hoge dosis (1g/kg/week) (kleine RCT is vroegtijdig gestopt, dus verder onderzoek is nodig).



Klinische indicaties	Samenvatting van de resultaten van het literatuuronderzoek
Pure red cel aplasia	<ul style="list-style-type: none">• Geen RCT noch SR werd geïdentificeerd. Een retrospectieve studie die meerdere case series van immuungedeprimeerde patiënten met een B19 parvovirus infectie includeerde toonde een effect van i.v.-Ig op het corrigeren van het hemoglobinegehalte.
Posttransfusionele purpura	<ul style="list-style-type: none">• Geen RCT's noch SRs werden geïdentificeerd. Enkele case series.
Pemphigus vulgaris of foliaceus	<ul style="list-style-type: none">• Bij patiënten met een corticoïden resistentie zijn i.v.-Ig's effectief in het limiteren van de ziekteprogressie (2 RCT's) en het verminderen van de symptomen (1 RCT).• Het limiteren van de ziekteprogressie werd niet gezien met lagere dosissen (200mg/kg) (1 kleine RCT).

RCT: randomised controlled trial; SR: systematic review

3.3.1. Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) is een auto-immuunziekte die gekenmerkt wordt door vermoeidheid en spierzwakte. Ze wordt veroorzaakt door een onderbreking van de signaaloverdracht tussen de zenuw en de spier door de aanwezigheid van autoantistoffen die zich tegen de neuromusculaire knooppunten keren. Het is een chronische ziekte die vaak in opstoten evolueert. Dikwijls begint ze met oculaire symptomen (dubbelzien, hangen van de oogleden) en breidt ze zich vervolgens uit naar andere of naar alle spiergroepen. De aantasting van de ademhalingsspieren kan levensbedreigend zijn (myasthene crisis).

Hoewel er geen curatieve behandeling van myasthenia gravis bestaat, kunnen bepaalde behandelingen de symptomen bestrijden: cholinesteraseremmers, corticosteroïden en immuunsuppressiva om de productie van antilichamen te beperken, en de verwijdering van de thymus (thymectomie) aangezien dit orgaan van het immuunsysteem een rol speelt in de productie van antilichamen. i.v.- immunoglobulines en plasmaitwisseling worden als adjuvante behandelingen gebruikt bij plotselinge verergering van de symptomen of als stabiliserende behandeling om het risico van respiratoire complicaties na een chirurgische ingreep te beperken, maar de toediening van immunoglobulines is gemakkelijker uit te voeren dan de plasmaitwisseling.

Myasthenia gravis heeft een prevalentie van 1,78 per 100 000 inwoners en een geschatte incidentie van 2 personen op een miljoen per jaar in België (Belgisch Register van Neuromusculaire Aandoeningen-Sciensano).

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Voor vormen die ernstig of aan het verergeren zijn:
 - Een kleinschalige RCT toonde een vermindering van de symptomen na toediening van i.v.- immunoglobulines ten opzichte van een placebo.
 - De effecten van i.v. immunoglobulines op de functionele parameters en de levenskwaliteit zijn vergelijkbaar met die van plasmaitwisseling. Er is geen verschil in doeltreffendheid tussen een lage (1 g/kg) en een hoge (2 g/kg) dosis i.v. immunoglobulines.
- Voor de preventie van crises ten gevolge van een chirurgische ingreep:
 - Er zou een licht voordeel voor i.v.- immunoglobulines kunnen zijn ten opzichte van plasmaitwisseling voor de intubatietijd (na de ingreep) en de operatietijd bij personen die een thymectomie ondergaan.
 - Bij gestabiliseerde patiënten lijkt er geen verschil tussen immunoglobulines en placebo te zijn voor het voorkomen van myasthene crises en andere postoperatieve outcomes, wat suggereert dat deze therapeutische optie kan verlaten worden.



- Voor gestabiliseerde chronische myasthenie zijn er niet voldoende wetenschappelijke gegevens om te bepalen of i.v.- immunoglobulines doeltreffend zijn. De doeltreffendheid en de veiligheid van i.v.- immunoglobulines lijken vergelijkbaar te zijn met die van plasmuitwisseling.
- **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.3.2. *Orgaantransplantatie (het voorkomen van afstoting door antilichamen)*

Bij een transplantatie van een vast orgaan is het mogelijk dat de ontvanger reeds een hoge concentratie van antilichamen heeft tegen bepaalde antigenen die in het donororgaan aanwezig zijn of dat de ontvanger dit actief aanmaakt (de-novo donor antilichamen). Dit kan de overleving van het transplantaat in gevaar brengen (antilichaam gemedieerde afstoting-AMR). In dat geval worden soms immunoglobulines toegediend. Bepaalde protocollen zijn erop gericht de ontvangers te desensibiliseren, en de circulerende antilichamen te elimineren ofwel via plasmuitwisseling of immuunadsorptie in combinatie met i.v.- immunoglobulines en/of rituximab om de immunologische reactie te reguleren.

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Voor het voorkomen van (door antistoffen gemedieerde) afstotingsreacties tegen transplantaten beschikken we enkel over wetenschappelijke gegevens over niertransplantaties, waardoor er niet zomaar veralgemeend kan worden naar andere types van transplantaties. Daarenboven handelen de geïdentificeerde studies over verschillende subpopulaties, waardoor geen samenvattende duidelijke conclusies kunnen gemaakt worden.
 - Bij hertransplantatie kan de levensduur van het transplantaat met 5 jaar verlengd worden door i.v.- immunoglobulines toe te voegen aan de immuunsuppressieve behandeling, maar stelt men geen significant effect vast op de totale mortaliteit.
- Bij corticosteroïde-resistente afstoting is er geen verschil in effect op de afstoting tussen i.v.- immunoglobulines en de immuunsuppressieve behandeling met monoklonale antistoffen tegen CD3 (OKT3).
- Bij hoge concentraties antistoffen tegen HLA-antigenen kan desensibilisering met immunoglobulines deze concentraties significant doen afnemen vergeleken met placebo, wat de wachttijd vóór transplantatie verkort voor deze sterk gesensibiliseerde patiënten (4,8 jaar met immunoglobulines tegen 10,3 jaar met placebo). Er kon evenwel geen effect worden aangetoond op outcomes zoals de overleving van het transplantaat of de globale overleving van de patiënten over 30 maanden.
- Een recente RCT bij chronische afstoting (2018) toont geen werkzaamheid van i.v.- immunoglobulines op de parameters van de nierfunctie aan ten opzichte van placebo, zelfs in combinatie met rituximab.
- Een systematische review waarbij geen enkele RCT werd geïncludeerd, concludeerde ondanks het ontbreken van kwaliteitsvolle wetenschappelijke gegevens dat plasmuitwisseling en i.v.- immunoglobulines een standaard geworden zijn voor de preventie van afstoting bij acute AMR.
- **Lopende studies:** er zijn 2 lopende studies bij niertransplantatie patiënten waarbij immunoglobulines gecombineerd worden met andere behandelingen (rituximab, plasma uitwisseling) (resultaten worden verwacht eind 2021).



3.3.3. Dermatomyositis en polymyositis

Dermatomyositis (DM) en polymyositis (PM) zijn idiopathische inflammatoire ziekten, waarschijnlijk van auto-immune oorsprong, gekenmerkt door een chronische ontsteking van de skeletspieren die kan evolueren naar invaliderende spierzwakte. Beide aandoeningen kunnen gepaard gaan met gastro-intestinale, long- of hartstoornissen, maar alleen bij dermatomyositis is ook de huid aangetast.

De behandeling is enkel symptomatisch en berust doorgaans op langdurig gebruik van corticosteroïden. Maar vaak is een adjuvante behandeling met immuunsuppressiva of immuunmodulatoren nodig om een betere therapeutische respons te verkrijgen en de bijwerkingen van de corticosteroïden te beperken. Immunoglobulines zijn een andere mogelijkheid voor een adjuvante behandeling, al bestaat er geen zekerheid over hun werkingsmechanisme.

De prevalentie van polymyositis in België bedraagt 0,51 per 100 000 personen, de incidentie van deze ziekte bedraagt 0,97 per miljoen inwoners en per jaar. Polymyositis heeft in België een prevalentie van 0,19 per 100 000 personen en een incidentie van 0,35 per miljoen inwoners en per jaar. Beide ziekten komen dubbel zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen (Belgisch Register van Neuromusculaire Aandoeningen-Sciensano).

Resultaten van het literatuuronderzoek:

- De enige beschikbare resultaten (twee zeer kleine studies) tonen verschillende resultaten, en leveren dus geen duidelijke conclusies op. De populaties van deze studies zijn niet vergelijkbaar. De studie met het laagste risico op bias duidt echter op een significante verhoging van de spierkracht ten opzichte van een placebo bij patiënten met dermatomyositis die resistent is tegen de klassieke behandeling met corticosteroïden. De andere studie kan deze resultaten niet statistisch bevestigen.

- **Lopende studies:** er zijn 2 RCT's lopende m.b.t. dermatomyositis: de "ProDERM-studie" vergelijkt i.v.- immunoglobulines met placebo in een populatie van 95 patiënten waarvan de rekrutering is gestopt in november 2019 (resultaten mogen verwacht worden). De tweede RCT vergelijkt s.c.- immunoglobulines met placebo bij 126 patiënten (resultaten worden verwacht vanaf januari 2023).

3.3.4. Foeto-neonatale trombocytopenie

Foetale of neonatale allo-immune trombocytopenie (FNAIT) is de vernietiging van de bloedplaatjes van de foetus of pasgeborene, veroorzaakt door maternale antistoffen, gericht tegen de bloedplaatjesantigenen die de foetus van de vader heeft geërfd. Ze kan bij het kind ernstige bloedingscomplicaties veroorzaken, zoals een intracranieële bloeding in utero of kort na de geboorte.

De behandeling van ernstige trombocytopenie berust op de toediening van bloedplaatjes (zonder de betrokken antigenen) tot het aantal bloedplaatjes weer normaal is. Doorgaans is dat zeven tot tien dagen na de geboorte.

Indien bij een vroegere zwangerschap een trombocytopenie werd vastgesteld, moeten tijdens latere zwangerschappen profylactische maatregelen worden genomen, maar de optimale aanpak is nog niet bepaald. Bloedafname bij de foetus en intra-uteriene bloedplaatjestransfusies zijn invasieve behandelingen die vrij vaak gepaard gaan met complicaties (spoedkeizersnede bij 11% van de behandelde zwangerschappen). Daarom valt de wekelijkse toediening van i.v.-immunoglobulines aan de moeder te verkiezen, al dan niet in combinatie met corticosteroïden.

De incidentie van foeto-neonatale trombocytopenie bedraagt tussen 1 per 1 000 en 1 per 1 500 levendgeborenen. Maar er is geen neonatale screening en het kan waarschijnlijk dat de werkelijke incidentie hoger ligt.



Resultaten van het literatuuronderzoek

- i.v.- immunoglobulines worden als standaard profylactische behandeling beschouwd ondanks het ontbreken van overtuigende studies (geen RCT's) die bewijzen dat ze beter zijn dan niet-behandeling of een placebo.
- Bij zwangere vrouwen met een foetus met een risico voor trombocytopenie en zonder een precedent van intracraniale bloeding bij een eerdere foetus of neonat, hebben i.v.- immunoglobulines een gelijkaardige effectiviteit als corticosteroïden wat betreft risico op intracraniale bloedingen, foetale/neonatale bloedplaatjes en op vroeggeboorte (1 kleine RCT).
- Het is niet bewezen dat de toevoeging van corticosteroïden aan immunoglobulines een bijkomend voordeel biedt wat betreft risico op intracraniale bloedingen, foetale/neonatale bloedplaatjes en op vroeggeboorte (1 kleine RCT).
- Het lijkt erop dat een lage dosis (0,5g/kg/week) evenwaardig is aan een hoge dosis (1g/kg/week), maar het gaat om een kleine RCT; verder onderzoek is nodig.
- **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.3.5. *Pure red cel aplasia*

Pure red cel aplasia wordt gekenmerkt door een duidelijke vermindering of het ontbreken van rode bloedcelprecursoren in het beenmerg, met ernstige bloedarmoede als gevolg. Er zijn aangeboren en verworven vormen. De verworven vormen kunnen het gevolg zijn van een auto-immuunziekte, kanker, een infectie (met name het parvovirus B19) of blootstelling aan bepaalde geneesmiddelen. Naargelang de oorzaak kan de evolutie acuut of zelflimiterend zijn, of chronisch met zeldzame spontane remissies.

Als eerstelijnsbehandeling worden corticosteroïden toegediend. Bij het uitblijven van een adequate respons, wordt overgegaan tot toediening van immunosuppressiva en tot transplantatie van hematopoëtische stamcellen. Indien de aplasia gepaard gaat met een parvovirus B19-infectie bij

immuungedeprimeerde patiënten (bv. getransplanteerde patiënten onder behandeling met immunosuppressiva), kunnen i.v.- immunoglobulines gebruikt worden als specifieke behandeling. Het parvovirus B19 komt namelijk zeer veel voor bij de algemene bevolking (50-75% van de bevolking heeft er antistoffen tegen) en bijgevolg bevatten immunoglobulines een grote hoeveelheid van die specifieke antistoffen. Bij 93% van de patiënten is één i.v. immunoglobulines injectie voldoende, maar ongeveer een derde hervalt na enkele maanden.

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Bij gebrek aan overtuigende wetenschappelijke gegevens kunnen geen conclusies worden getrokken over het gebruik van immunoglobulines bij pure red cel aplasia.
- Er bestaan enkel retrospectieve casusreeksen over specifieke subgroepen: immuundeficiënte patiënten bij wie een parvovirus B19-infectie is vastgesteld (>100 gevallen) en patiënten met hypogammaglobulinemie (11 gevallen).

De beslissing van de onderzochte landen om pure red cel aplasia in aanmerking te nemen, lijkt hoofdzakelijk gebaseerd te zijn op casusreeksen. De meeste van die landen erkennen de indicatie echter alleen als ze het gevolg is van een parvovirus B19-infectie of van een auto-immuunproces. Dit lijkt gerechtvaardigd te zijn aangezien het weinige bewijsmateriaal alleen betrekking heeft op die specifieke populaties.

- **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.



3.3.6. Posttransfusionele purpura

Posttransfusionele purpura (PTP) wordt gekenmerkt door een snelle daling van de bloedplaatjes (trombocytopenie) die zich voordoet 5 tot 10 dagen na een bloedtransfusie. De aandoening wordt veroorzaakt door antistoffen tegen bloedplaatjes. In de meeste gevallen volgt remissie na 1 tot 4 weken, maar ongeveer 15% van de patiënten krijgt ernstige levensbedreigende bloedingen.

Wanneer er na vier weken geen remissie optreedt, wordt aanbevolen i.v. immunoglobulines of steroïden toe te dienen of tot plasmuitwisseling over te gaan.

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Bij gebrek aan overtuigende wetenschappelijke gegevens (er zijn enkel retrospectieve casusreeksen) kunnen geen conclusies worden getrokken over het gebruik van immunoglobulines voor de behandeling van posttransfusionele purpura.
- **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.3.7. Pemphigus vulgaris en foliaceus

Pemphigus is een heterogene groep van potentieel dodelijke auto-immuunziekten die gekenmerkt worden door blaarvorming en erosie van de huid en/of de slijmvliezen. De autoantistoffen zijn gericht tegen de eiwitten uit de desmogleïne-familie, die belangrijk zijn voor de verbindingen tussen de epitheelcellen (huid of slijmvliezen). Dit leidt tot de vernietiging van deze verbindingen, waardoor de cellen elkaar los laten. Bij ongeveer de helft van de patiënten begint de ziekte met mondletsels.

De meest voorkomende vormen zijn pemphigus vulgaris en pemphigus foliaceus, die respectievelijk 70 en 20% van de gevallen voor hun rekening nemen. De incidentie op jaarbasis bedraagt 0,76 tot 32 gevallen per miljoen personen.

De behandeling van pemphigus is erop gericht remissie te induceren of de symptomen te beperken met corticosteroïden, meestal gedurende een lange periode in combinatie met immuunsuppressiva. In ernstige of refractaire gevallen kan worden overgegaan tot immuunadsorptie (extracorporale behandeling voor het verwijderen van antilichamen) of toediening van hoge doses i.v.-immunoglobulines om de 4 tot 6 weken.

Resultaten van het literatuuronderzoek

- Er zijn enkel RCT's uitgevoerd bij patiënten die resistent waren tegen steroïden, wat bevestigt dat het hier niet om een eerstelijnsbehandeling gaat.
 - Bij steroïderesistente patiënten met pemphigus is het gebruik van i.v. immunoglobulines in hogere doses (400 mg/kg) doeltreffender dan placebo om de progressie van de ziekte te beperken. Dit effect werd niet waargenomen bij minder hoge doses (200 mg/kg).
 - Er is beperkt bewijs van symptoomverlichting, meer bepaald op korte termijn (dag 1 - dag 15) en bij de patiënten die het ergst zijn aangetast.
 - **Lopende studies:** er werd geen lopende studie geïdentificeerd voor deze indicatie.

3.4. Doeltreffendheid voor andere indicaties

Naast de indicaties die in België recht geven op terugbetaling (3.2) of die meestal recht geven op terugbetaling in de onderzochte landen (3.3), leveren systematische reviews ook overtuigend bewijs van doeltreffendheid voor de volgende indicaties:

- Sepsis en septische shock bij volwassenen, inclusief vormen die veroorzaakt worden door andere ziekteverwekkers dan streptokokken (bv. stafylokokken): prioritair in Engeland (alleen strepto en stafylo) en Australië (alleen strepto en stafylo), niet prioritair in Frankrijk, en niet aanbevolen in Canada; daarenboven zijn er lopende studies waarvan resultaten verwacht worden vanaf 2022.



- *Stiff man syndrome*: aanbevolen in Australië, Frankrijk en Canada (in bepaalde provincies), maar niet in Engeland.

Er zijn wetenschappelijke gegevens die aantonen dat immunoglobulines **geen voordelen bieden** voor de volgende indicaties:

- Sepsis bij pasgeborenen; (maar er zijn lopende studies waarvan resultaten worden verwacht vanaf augustus 2020).
- Postpoliosyndroom (maar er is een lopende studie waarvan de resultaten worden verwacht tegen 2021).
- Virale myocarditis.
- Ziekte van Alzheimer.

Over een groot aantal indicaties kunnen we ons niet uitspreken, omdat er geen wetenschappelijke gegevens zijn, de wetenschappelijke gegevens van te lage kwaliteit zijn of resultaten elkaar tegenspreken (zie Bijlage 2.4 van het wetenschappelijk rapport).

Bovendien zijn er momenteel 39 RCT's in uitvoering (zie tabel 5 van het wetenschappelijk rapport). Het merendeel van deze studies focust op i.v.-immunoglobulines (n=33), 5 op s.c.-immunoglobulines en 1 studie vergelijkt i.v.- met s.c.-immunoglobulines. Vijf studies zijn gericht op het optimaliseren van de doseringsschema's (verhogen of verminderen van dosissen, intervallen aanpassen). Er zijn studies gericht op indicaties, die reeds geregistreerd zijn, maar waar het accent dan meer ligt op vergelijking met actieve behandelingen, verschillende doseringen of toedieningen. Andere lopende studies richten zich op het aantonen van effectiviteit en veiligheid in off-label indicaties.

4. ECONOMISCHE EVALUATIES

Dit hoofdstuk bevat een kort overzicht van de economische evaluaties over het gebruik van polyvalente immunoglobulines (i.v. of s.c.) voor de in dit rapport besproken indicaties, en die gepubliceerd werden sinds de KCE-studie uit 2009 (KCE-rapport 120). In totaal werden 17 relevante evaluaties geanalyseerd. Zeven ervan waren kosten-utiliteitsanalyses en hun resultaten worden samengevat in Tabel 4. Negen andere waren kostenminimalisatiestudies waarbij de auteurs uitgingen van een gelijkwaardige doeltreffendheid van de i.v.- en s.c.-vormen. De laatste was een kosten-gevolganalyse.

Volgens de resultaten van de **kosten-utiliteitsanalyses** geeft een studie over het gebruik van i.v.-immunoglobulines bij ernstige septische shock de laagste '*Incremental cost effectiveness ratio*' (ICER), maar de auteurs benadrukken de onzekerheden over de klinische gegevens, waarop hun berekeningen gebaseerd zijn. Bovendien geeft de studie over chronische ITP bij volwassenen een zeer hoge ICER. Zoals uit onze analyse van de effectiviteit blijkt, kunnen we niet besluiten dat immunoglobulines klinisch werkzaam zijn voor chronische ITP.

Hoewel kan worden geconcludeerd dat de resultaten van de kosten-utiliteitsanalyses vrij samenhangend zijn, is het weinig waarschijnlijk dat immunoglobulines kostenefficiënt zijn op de gebruikelijke *willingness-to-pay*-drempels (WTP). Er moet ook worden benadrukt dat aan deze analyses grote beperkingen verbonden zijn. Zo zijn de klinische gegevens waarop ze gebaseerd zijn, beperkt en zijn ze voornamelijk afkomstig van kleinschalige klinische studies met een korte opvolging en weinig gegevens over bijwerkingen (terwijl die net zwaar kunnen doorwegen en hoge kosten met zich kunnen brengen, vooral in gevallen die een langdurige behandeling vergen). Bovendien berusten de meeste van die kosten-utiliteitsstudies op hypothesen die niet door de literatuur worden ondersteund, wat vragen doet rijzen over de validiteit van bepaalde resultaten, die eerder verkennend dan overtuigend lijken te zijn.

Tabel 4 – Resultaten van de kosten-utiliteitsanalyses voor diverse indicaties

Indicatie	Auteur	Interventie/Comparator	ICER	Waarschijnlijkheid van kosteneffectiviteit (KE)
Acute ITP bij kinderen	Blackhouse 2012	<i>i.v.lg/Anti-D/ prednison/ i.v. methylpred/observatie</i>	CAN\$ 53 846 (≈€ 36 837)/QALY	Hoogste waarsch. KE te zijn: Prednison bij WTP<CAN\$ 112 000 (≈€76 625)/QALY; <i>i.v.lg</i> bij WTP>CAN\$ 112 000
	O' Brien 2007	<i>i.v.lg/anti-D; methylpred/prednison</i>	<i>i.v.lg</i> gedomineerd door anti-D	N.v.t.
Chronische ITP bij volwassenen	Xie 2009	<i>i.v.lg/oraal prednisolon</i>	CAN\$ 1,13 miljoen (≈€ 773 095)/ QALY	20% bij WTP =CAN\$ 100 000 (€ 68 410)
Ernstige sepsis	Soares 2012	<i>i.v.lg + standaardbehandeling/ standaardbehandeling</i>	GBP 20 850 (≈€ 24 410/QALY)	50,5% bij WTP=GBP20 000 (≈€ 23 417); 78,9% bij WTP=GBP30 000 (≈€ 35 130)
CIDP	Blackhouse 2010	<i>i.v.lg/corticosteroïden</i>	CAN\$ 687 287 (≈€ 470 200/QALY)	< 1% voor <i>i.v.lg</i> bij WTP van CAN\$ 50 000 (≈€ 34 210)
	McCrone 2003	<i>i.v.lg/Prednisolon</i>	€ 268 000 /QALY	50% bij WTP>€ 250 000/QALY
SID bij volwassenen	Windegger 2019	<i>i.v.lg/s.c.lg</i>	<i>s.c.lg</i> dominant	88,3% bij WTP A\$ 50 000 (≈€ 58 549)/QALY

WTP: willingness to pay; QALY: quality adjusted life years=het aantal levensjaren vermenigvuldigd door een correctiefactor voor de kwaliteit van die levensjaren, KE: kosten effectiviteit; ICER: Incremental cost effectiveness ratio = verschil in kosten tussen twee mogelijke interventies, gedeeld door het verschil in het effect ervan; ITP: Idiopathische trombocytopenische purpura; CIDP: chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropatie; SID: secundaire immunodeficiency

De resultaten van de negen **kostenminimalisatiestudies** worden samengevat in Tabel 5. De benadering van de kostenminimalisatie kan gerechtvaardigd worden voor vijf van deze studies, waarin de toedieningswijzen *i.v.* en *s.c.* worden vergeleken. Globaal tonen deze studies aan dat de *s.c.* toediening minder duur is. Dit resultaat is vrij voorspelbaar aangezien de subcutane toediening thuis kan gebeuren en waardoor er dus een aantal ziekenhuiskosten kunnen worden vermeden. In de praktijk wordt de toedieningswijze echter door de arts gekozen, rekening houdend met de klinische en persoonlijke situatie van de patiënt. De twee toedieningswijzen zijn dus niet onderling verwisselbaar.

In de andere vier kostenminimalisatiestudies worden *i.v.*-immunoglobulines vergeleken met plasmauitwisseling en dat voor twee indicaties: myasthenia gravis (tegenstrijdige resultaten) en het syndroom van Guillain-Barré (immunoglobulines duurder dan plasmauitwisseling). Hoewel de klinische studies waarop het bewijs van de gelijkwaardigheid van de twee behandelingswijzen gebaseerd is, geen significante verschillen aantonen, zijn de gegevens van deze studies niet vrij van onzekerheden. Bovendien zijn het ruwe kostenvergelijkingen, meestal over zeer korte perioden die dus slechts een gedeeltelijk inzicht geven omtrent de kost van de behandelingen. In deze vier gevallen zouden kosten-batenstudies of kosten-gevolgenstudies meer aangewezen zijn.



Tabel 5 – Resultaten van de kostenminimalisatiestudies voor diverse indicaties

Indicatie	Auteur	Tijdhorizon	Interventie/ Comparator	Inbegrepen kosten	Gemiddelde incrementele kosten
<i>i.v.-Ig versus andere actieve behandelingen of standaardbehandelingen</i>					
Myasthenia Gravis	Furlan 2016	Onduidelijk - waarschijnlijk volledige behandelingsperiode	<i>i.v.Ig/PE</i>	Ziekenhuiskosten, erelonen artsen en kosten bloedproducten	CAN\$ 2 039 (≈€1 393)
	Heatwole 2011	Korte termijn	<i>i.v.Ig/PE</i>	Therapiekosten, hospitalisatie, adverse events	-US\$22 326 (≈ -€20 100)
Guillain-Barre	Winters 2011	Korte termijn (5 infusen)	<i>i.v.Ig/PE patiënten</i>	Benodigdheden, verpleegkosten, centrale veneuze katheter, ziekenhuiskosten, apparatuur voor plasma uitwisseling en infuuskosten	US\$5 692 (≈€5 125)
	NagPal 1999	48 weken	<i>i.v.Ig/PE</i>	Benodigdheden en therapiekosten, personeelskosten, overheadkosten en hotelkosten	\$ 3 961
<i>i.v.-Ig versus s.c.-Ig of verschillende Ig producten</i>					
CIDP	Lazzaro 2014	1 jaar	<i>i.v.Ig/s.c.Ig</i>	Infuuskosten, medicatie en management van adverse events, personeelskosten, pompen, klein materiaal. Verlies van vervoer-arbeids- en vrije tijd (patiënten en zorgverleners)	€ 1 361 <i>i.v.Ig</i> vs <i>s.c.Ig</i>
PID	Perraudin 2016	3 jaar	Maandelijks <i>i.v.Ig</i> /wekelijks <i>s.c.Ig</i>	<i>Ig</i> , personeelskosten, infuuspomp, klein materiaal. Niet-medische kosten: vervoers- en productiviteitskosten.	€ 8 897 <i>i.v.Ig</i> vs <i>s.c.Ig</i>
	Martin 2013	3 jaar	<i>i.v.Ig/s.c.Ig (rapid push)</i>	Benodigdheden en personeelskosten. Infuuskosten niet meegerekend want aanname van gelijkwaardigheid tussen <i>i.v.Ig</i> en <i>s.c.Ig</i>	CAN\$5 736 <i>Ig i.v.</i> vs <i>Ig s.c.</i> (≈€3 920)
	Beaute 2010	1 jaar	<i>s.c.Ig/i.v.Ig</i>	Ambulante behandeling, hospitalisatie, vervoer, verpleegkosten en kosten benodigdheden (bv. pompen)	€ 797/jaar <i>i.v.Ig</i> vs <i>s.c.Ig</i> ; € 6 099 in ziekenhuis vs thuis <i>i.v.Ig</i>
	Connolly 2011	1 infuus	Kiovig®/Multigam®/Sandoglobulin®	<i>Ig</i> -kosten, apotheekbeheer, verpleegkosten, infuuskosten ziekenhuis, kosten AE's en productiviteitskosten	Multigam®: € 56 en Sandoglobuline®: € 101 vs Kiovig®

PE: plasma exchange; CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; PID: primary immunodeficiency



De laatste **kosten-gevolgenstudie** vergeleek i.v.-met s.c-immunoglobulines en concludeerde dat s.c-immunoglobulines minder duur en even doeltreffend waren. De auteurs baseren die analyse echter op een retrospectieve review bij 11 patiënten. Die resultaten kunnen dus enkel als verkennend worden beschouwd.

Het wetenschappelijk rapport bevat de details van de economische analyses.

Besluiten

Meer dan de helft van de studies zijn kostenminimalisatieanalyses, waarbij wordt uitgegaan van gelijkwaardige resultaten (meestal i.v.- vs. s.c-toediening, en immunoglobulines vs. plasmauitwisseling).

Vergelijkingen i.v. versus s.c.: vergelijkingen tussen intraveneuze en subcutane toediening tonen onveranderlijk aan dat subcutane toediening een minder dure optie is dan intraveneuze toediening (maar de twee toedieningswijzen zijn niet onderling verwisselbaar - zie hoger).

Vergelijkingen met andere behandelingen

- De twee studies over myasthenia gravis waarin i.v.- immunoglobulines en plasmauitwisseling worden vergeleken, leveren tegenstrijdige resultaten op. De ene besluit dat i.v. immunoglobulines minder duur zijn, de andere komt tot de tegengestelde conclusie.
- Voor alle andere indicaties lijken i.v.- immunoglobulines duurder te zijn dan de andere behandelingen, met grote verschillen door de diversiteit van de populaties, de tijdhorizonten, de gebruikte hypothesen en benaderingen.
- Als alleen de kosten-utiliteitsanalyses in aanmerking worden genomen, leveren alle studies hoge ICERs op wegens de hoge kosten van immunoglobulines, ondanks de extra winst in QALY's.

Er zijn echter grote beperkingen omtrent de klinische gegevens waarop deze beoordelingen gebaseerd zijn. Dit verklaart de onzekerheden over de resultaten van alle studies in deze review van de economische literatuur.

5. INTERNATIONALE VERGELIJKING

5.1. Controlemechanismen in de onderzochte landen

Een mogelijk tekort aan immunoglobulines is reëel door de toename van de vraag en de beperkte toevoer door de afhankelijkheid van bloeddonoren. Daarbij dreigt schaarste wanneer producten uit de handel worden genomen.

Elk land trekt hieruit zijn lessen en ontwikkelt strategieën om het gebruik van immunoglobulines in zijn zorgsysteem te controleren.

Australië en Canada hebben richtlijnen en criteria gepubliceerd om het gebruik van immunoglobulines te controleren en om (in de mate van het mogelijke) ze te reserveren voor indicaties waarvoor er wetenschappelijke evidentie is. Frankrijk heeft er de voorkeur aan gegeven om te werken met een lijst van indicaties die aangeeft welke indicaties een prioriteit vormen bij een tekort. Engeland is het systeem aan het hervormen, waarbij men van een prioriteitenlijst wil overschakelen naar meer evidence-based indicaties.

Hieronder vatten we de maatregelen per land samen. U kan een meer gedetailleerde beschrijving vinden in het wetenschappelijk rapport. Op het einde van dit hoofdstuk is er een samenvattende tabel (tabel 6) van de in dit rapport behandelde indicaties.

5.1.1. Australië

In Australië regelen strenge criteria het gebruik van immunoglobulines onder toezicht van de *National Blood Authority* (NBA). Ze werden voor het eerst gepubliceerd in 2007 en werden geactualiseerd in 2012 en in 2018. Elke update is gebaseerd op een intensief literatuuronderzoek samen met consensus van verschillende experts. De criteria zijn online beschikbaar op <https://www.criteria.blood.gov.au/>.

De recente derde versie van de criteria bevat 52 indicaties, ingedeeld in vier niveaus (zie ook supplement 6.2.1 in het wetenschappelijk rapport), waar enkel de drie eerste het voorwerp van terugbetaling zijn:



- **Gevestigd therapeutisch gebruik:** 14 indicaties waarvoor het gebruik van immunoglobulines onderbouwd wordt door wetenschappelijke gegevens met een redelijke kwaliteit, en door expert opinie. Voor sommige van die indicaties worden immunoglobulines beschouwd als eerstelijnsbehandeling of zelfs als de enige gevestigde therapeutische optie.
- **Nieuw therapeutisch gebruik:** 17 indicaties waarvoor wetenschappelijke gegevens van wisselende kwaliteit het gebruik van immunoglobulines rechtvaardigen in bepaalde specifieke gevallen. Ze zijn vaak een tweede- of derdelijnsbehandeling, en zijn enkel toegestaan wanneer de eerstelijnsbehandeling ondoeltreffend is gebleken, niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is.
- **Uitzonderlijk gebruik:** 21 indicaties waarvoor zelden of nooit immunoglobulines moeten worden toegediend, omdat er andere veilige en doeltreffende behandelingen bestaan of omdat er onvoldoende wetenschappelijke gegevens zijn om een breder gebruik te rechtvaardigen. Ze zijn dan ook alleen toegestaan in uitzonderlijke omstandigheden met een levensbedreigend karakter.
- **Niet toegelaten gebruik:** voor deze indicaties is het gebruik van immunoglobulines niet toegestaan, omdat er geen of onvoldoende bewijs is van hun doeltreffendheid, omdat er bewijs is van hun ondoeltreffendheid of omdat er, ondanks bewijs van doeltreffendheid, andere behandelingen bestaan die de voorkeur genieten.

Elke voorschrijvende arts moet een aanvraag indienen via het onlinesysteem BloodSTAR (*Blood System for Tracking Authorisations and Reviews*), waar hij deze aanvraag dient te verduidelijken/verantwoorden met betrekking tot diagnose en andere geschiktheidscriteria, om zo kosteloos toegang te hebben tot immunoglobulines die door het nationale systeem worden verdeeld.

Voor aandoeningen die geen recht geven op terugbetaling (omdat niet aan de criteria is voldaan), kan de arts een rechtstreekse aanvraag indienen via zijn Staat of District op basis van een maatregel die ziekenhuizen de mogelijkheid biedt om immunoglobulines rechtstreeks bij de producent te kopen. De patiënt kan ze ook als particulier aankopen. Dat kan echter alleen

voor ingevoerde producten. Uit Australisch plasma geproduceerde immunoglobulines mogen namelijk alleen gebruikt worden voor de behandeling van indicaties die in de nationale criteria opgenomen zijn.

Er werd ook een monitor programma opgezet om trends en verschillen in de voorschrijfpraktijken op te sporen. De verzamelde gegevens zullen gebruikt worden voor benchmarking op binnenlands niveau en voor toekomstige herzieningen van de criteria.

5.1.2. Canada

Canada behoort tot de drie grootste gebruikers van immunoglobulines ter wereld, en dat gebruik stijgt jaarlijks met 7,9%. Door het gebrek aan nationaal overzicht, is het moeilijk te bepalen of het gepast of ongepast gebruik is. De immunoglobulines worden centraal aangekocht via een nationale aanbestedingsprocedure en gratis onder de Canadese ziekenhuizen verdeeld door de *Canadian Blood Services* (CBS) (of door Héma-Québec in de provincie Quebec). De CBS levert echter minder dan 20% van het plasma dat nodig is om te voorzien in de productie van in Canada noodzakelijke immunoglobulines. De overige immunoglobulines worden grotendeels gemaakt van plasma uit de Verenigde Staten, ingezameld via betaalde donoren.

Momenteel zijn immunoglobulines geregistreerd voor zes indicaties: primaire en secundaire immuundeficiëntie, trombocytopenische purpura, syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie. De immunoglobulines afgeleverd via de ziekenhuizen worden door de overheid gefinancierd, ook voor off-label gebruik (weliswaar na een 'appropriateness check' in de bloedbank van het ziekenhuis). Dit ontbreken van officieel toezicht en de afhankelijkheid van buitenlands plasma leidde uiteindelijk tot bezorgdheid. Een rapport van mei 2018 van een werkgroep baande de weg voor toekomstige strategische beslissingen. Ze stelden vast dat er reeds richtlijnen ontwikkeld werden om de artsen te adviseren over het correcte gebruik, inclusief voor off-label indicaties, maar deze verschillen (ook in kwaliteit) naargelang de provincie. Het Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health (CADTH) publiceerde ook een reeks "rapid reviews" over bepaalde off-label toepassingen (orgaantransplantaties, auto-



immuunziekten, dermatologie, neurologie, hematologie, niet-neurologische ziekten en recurrenente spontane miskramen). Bij de CBS beogen ze om meer klinische informatie omtrent het gebruik van Ig te verzamelen.

Bij de analyse van de verschillende provinciale richtlijnen werd er vastgesteld dat er voor 13 indicaties een consensus is (de 6 geregistreerde en 7 off-label indicaties). In bijna alle gevallen werden voorafgaande voorwaarden geformuleerd (bv. specifieke diagnose en aanvraag door een specialist, klinisch biologische parameters, falen van andere behandelingen).

5.1.3. Engeland

Immunoglobulines staan in de top 10 van de geneesmiddelenuitgaven van de National Health Service (NHS) England, met 180 miljoen euro in 2016-2017 en een stijging met ongeveer 10% per jaar. Sinds de uitbraak van de bovine spongiforme encefalopathie (BSE ook wel de 'gekkekoeienziekte') is het land voor zijn bevoorrading volledig afhankelijk van de wereldmarkt: de immunoglobulines voor het land moeten namelijk gemaakt worden van plasma uit landen die geen BSE-haarden hebben gekend.

In 2006 voerde het Britse ministerie van volksgezondheid een systeem in om aanvragen te beheren bij mogelijk tekort (*Demand Management Programme for Immunoglobulins*). Om dit programma te introduceren, moest een databank worden ontwikkeld waarin prospectief het volledige gebruik van immunoglobulines in het land opgenomen is.

Het Engels systeem is momenteel in volle verandering. In eerste instantie werd voorzien in een systeem met kleurcodes die de prioriteitsrangorde van de indicaties aangeeft.

- De categorie 'rood': 12 indicaties waarvoor de behandeling met immunoglobulines altijd toegestaan is en die als prioritair worden beschouwd.
- Categorie blauw: 18 indicaties waarvoor er redelijk bewijs beschikbaar is, maar waarvoor er ook andere behandelingsopties bestaan. In normale omstandigheden worden de rode en blauwe indicaties

automatisch goedgekeurd, maar bij schaarste hebben de rode indicaties voorrang op de blauwe.

- Categorie 'grijs' : 27 indicaties, die niet mogen worden gebruikt in geval van schaarste. Ze zijn ingedeeld in twee groepen:
 - De ene met de indicaties waarvoor er weinig bewijs van doeltreffendheid bestaat, evaluatiecomités beslissen of het gebruik al dan niet gerechtvaardigd is. De 'outcomes' van elke behandeling moet verplicht worden geregistreerd, anders wordt de behandeling stopgezet.
 - De andere waarvoor er helemaal geen bewijs van doeltreffendheid beschikbaar is. Hiervoor moet een individuele financieringsaanvraag worden ingediend bij de NHS England en er wordt enkel toestemming gegeven als de situatie van de patiënt als uitzonderlijk wordt beschouwd.
- De 'zwarte' categorie: 15 indicaties waar het gebruik niet is toegestaan.

Dit systeem van "kleurcodering" heeft echter zijn beperkingen. Enerzijds komt de blauwe categorie overeen met een zeer groot aantal patiënten, waardoor het niet mogelijk was om bij een tekort alleen al aan alle aanvragen voor deze categorie te voldoen. Bovendien gaat het bij de grijze categorieën slechts om zeer weinig mensen, maar zij zijn systematisch uitgesloten bij een tekort. Daarom zal het nieuwe systeem slechts twee categorieën bevatten: indicaties die "routinematig" worden goedgekeurd, op basis van evidentie, en die zullen worden vergoed, en andere die niet zullen worden vergoed. Bij een tekort worden andere strategieën verder onderzocht, zoals het zoveel mogelijk verlagen van de doses of ervoor zorgen dat de behandeling wordt stopgezet als er geen respons is. Als deel van deze hervorming, werd aan de klinische experts, de "royal colleges" en de wetenschappelijke organisaties gevraagd om een "rapid review" van de bestaande richtlijnen uit te voeren, om indicaties waarvoor een aanpassing nodig is, te identificeren.

- De indicaties in de rode of blauwe categorieën worden verplaatst naar de nieuwe categorie "routinely commissioned".



- De indicaties in de zwarte categorie worden verplaatst naar de categorie “*not routinely commissioned*”.
- De grijze categorie-indicaties worden na herziening verdeeld over de twee nieuwe categorieën. Er werden vier groepen met experts opgericht (immunologie, neurologie, hematologie en andere), die proberen een consensus te bereiken over de indicaties alsook over de juiste dosages en de duur van de behandeling. Deze herziening zal in 2020 van start gaan en er werd nog geen einddatum gepreciseerd.

5.1.4. Frankrijk

In Frankrijk behoren de immunoglobulines tot de top van geneesmiddelenuitgaven. Ze geven recht op terugbetaling voor 12 indicaties, maar 18 off-label indicaties kunnen uitzonderlijk worden terugbetaald als er geen therapeutisch alternatief bestaat. Een rapport uit 2016 heeft aangetoond dat meer dan 30% off-label wordt gebruikt. De stijgende trend (+6,5% in Ile-de-France in 2016) lijkt grotendeels voor rekening van dat off-label gebruik te komen.

Met het oog op mogelijke risico's op tekorten, publiceert het Agence Nationale de sécurité du Médicament (ANSM) iedere maand een overzicht van de voorraden, die aangeeft of er een risico is op een tekort binnen de 15 of 30 dagen. Het ANSM beschikt niet over een specifieke databank over het gebruik van immunoglobulines, maar monitort nauwlettend de verkoopcijfers van de geneesmiddelenindustrie, waarin 99% van de in Frankrijk verkochte geneesmiddelen opgenomen is.

Een lijst van prioritaire indicaties ('hiërarchische indeling van de indicaties'), werd opgesteld op basis van de aanbevelingen van een wetenschappelijk

comité, en bevat de indicaties die voorrang moeten krijgen wanneer de bevoorrading onder druk staat. Deze lijst, met zijn 18 off-label indicaties, dient ook als leidraad wanneer een terugbetaling aangevraagd wordt. Deze lijst wordt regelmatig geactualiseerd, de recentste versie dateert van april 2019. Ze bevat drie categorieën:

- Prioritaire indicaties.
- Indicaties enkel voor levensbedreigende omstandigheden en/of als er geen therapeutische alternatieven zijn.
- Niet-prioritaire indicaties.

Deze drie categorieën gaan vergezeld met een lijst van 27 indicaties die niet gerechtvaardigd of niet aanvaardbaar worden geacht op basis van de beschikbare gegevens.

Bij het hiërarchisch indelingsproces wordt rekening gehouden met expert opinies en een algoritme van volgende factoren: de zeldzaamheid en ernst van de aandoening, het bestaan van alternatieve therapeutische opties, ramingen van het vereiste gebruik en de mogelijkheid om gespecialiseerd advies te vragen aan een referentienetwerk voor zeldzame ziekten.

Deze lijst is erop gericht de prioritaire indicaties te beperken, strenge voorwaarden voor het voorschrijven op te leggen, zoals klinische of biologische drempelwaarden, verplichte voorafgaande validatie van het voorschrift door middel van een gespecialiseerd advies of een referentienetwerk, en regelmatig de tolerantie en de doeltreffendheid van de behandeling te controleren.

**Tabel 6 – Samenvatting van de erkende/terugbetaalde¹ indicaties in de geselecteerde landen²**

Klinische indicaties	België	Australië	Canada	Engeland	Frankrijk
Primaire immuundeficiëntie	+	+	+	+(prioritair)	+(prioritair)
Secundaire immuundeficiëntie	+	+	+(bij stamceltransplantatie, enkel onder bepaalde omstandigheden)	+(bij stamceltransplantatie, prioriteit aan primaire immuundeficiënties)	+(levensnoodzakelijke situaties of therapeutisch falen)
Idiopathische trombocytopenische purpura	+	+(opkomend therapeutisch gebruik bij kinderen)	+	+(prioriteit aan acute en persistente gevallen, chronische gevallen worden uitgesloten)	+(prioriteit aan ernstige gevallen)
Ziekte van Kawasaki	+	+	+	+(prioritair)	+(prioritair)
Syndroom van Guillain-Barré	+	+	+	+(prioritair)	+(prioriteit aan kinderen; volwassenen enkel als plasma-uitwisseling onmogelijk is)
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuritis	+	+	+	+(prioritair)	+(levensnoodzakelijke situaties of therapeutisch falen)
Multifocale motorische neuropathie	+	+	+	+	+(levensnoodzakelijke situaties of therapeutisch falen)
Streptococcal toxic shock syndroom	+	+(opkomend therapeutisch gebruik)	+	+	–
Myasthenia gravis	–	+	+	+	+(levensnoodzakelijke)



Klinische indicaties	België	Australië	Canada	Engeland	Frankrijk situaties of therapeutisch falen)
Orgaantransplantatie (voorkomen van antilichaam gemedieerde afstoting)	–	+	++	+	+
		(opkomend therapeutisch gebruik)			(wanneer andere behandelingen falen)
Dermatomyositis of polymyositis	–	+	+	+	+
			(juvénile)	(inflammatoire myopathieën)	(in dringende gevallen bij patiënten die resistent zijn tegen corticosteroïden)
Foeto-neontale trombocytopenie	–	+	+	+	+
				(prioritair)	(prioriteit bij bewezen antecedenten)
Pure red cel aplasia	–	Enkel in uitzonderlijke omstandigheden	++ (bij parvovirus)	+	+
					(prioriteit aan immuundeficiënte patiënten geïnfecteerd met parvovirus)
Posttransfusionele purpura	–	+	++	+	–
		(opkomend therapeutisch gebruik)			
Pemphigus vulgaris en foliaceus	–	+	++	informatie niet beschikbaar	+
		(opkomend therapeutisch gebruik)			(in dringende gevallen bij patiënten die afhankelijk zijn van corticosteroïden)

¹ Voor alle indicaties moet voldaan worden aan bepaalde criteria (voor Belgische terugbetalingscriteria zie tabel 1).

² Tabel beperkt tot de in het rapport bestudeerde indicaties; de volledige lijst met indicaties per land kan in de bijlage van het wetenschappelijke rapport worden geraadpleegd.

** Aanbevolen in ten minste 3 Canadese provinciale richtlijnen.



5.2. Vergelijking van de toegelaten indicaties in de diverse landen

Zoals Tabel 6 aantoont zijn de landen uit de internationale vergelijking, inclusiever in hun indicaties dan België, ook al geeft de tabel niet de volledige lijsten weer van de indicaties die in deze landen worden erkend. In totaal worden 52 indicaties erkend in Australië, zijn er 29 opgenomen in de prioritaire lijst in Frankrijk, zijn er 30 prioritair in het Verenigd Koninkrijk en bestaat er over 13 een consensus tussen alle Canadese provincies (maar er is een veel langere lijst van indicaties die in bepaalde provincies erkend worden zonder dat er een nationale consensus over bestaat). In al deze landen is het opnemen van deze indicaties gebaseerd op wetenschappelijke evidentie en op expert opinie.

Net zoals de andere bestudeerde landen, koppelt België **strikte voorafgaande voorwaarden** aan de terugbetaling van immunoglobulines in de erkende indicaties. De meest voorkomende is de verplichting dat ze worden voorgeschreven of dat op z'n minst de diagnose gebeurt door een arts-specialist die erkend is voor de betrokken ziekte, dikwijls in het kader van een referentiecentrum. Een ander voorbeeld is de voorwaarde voor een gedocumenteerde graad van ernst van de ziekte, en de verplichting om eerst andere standaardbehandelingen te hebben geprobeerd.

Anderzijds verschilt België van andere landen door het ontbreken van richtlijnen (om het voorschrijven van immunoglobulines te sturen door deze voor te behouden aan evidence-based indicaties) of door het ontbreken van een prioriteitenlijst in geval van schaarste.

Richtlijnen of prioritisering

In Canada en Australia, en binnenkort ook in Engeland, wordt het gebruik van immunoglobulines geleid aan de hand van richtlijnen die de exacte omstandigheden, de optimale doses en behandelingsduur beschrijven. Deze richtlijnen worden op nationaal niveau ontwikkeld en zijn waar mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke evidentie, maar ook hier is advies van experts van groot belang, wat de verschillen verklaart.

In een Europese consensusstudie werden de indicaties in de Australische, Canadese en Engelse richtlijnen vergeleken en werd een overeenstemming van 88% gevonden in de groep indicaties met hoge prioriteit, 84% in de groep met gemiddelde prioriteit, 48% in de groep met lage prioriteit en 32% in de niet-aanbevolen indicatiegroep. Deze aanzienlijke verschillen onderstrepen de noodzaak van internationale harmonisatie van richtlijnen om een optimaal gebruik van immunoglobulines in de klinische praktijk te garanderen.

Andere landen zoals Frankrijk en Engeland (vóór de overgang naar een nieuw systeem) opteerden voor een systeem met hiërarchische indeling in geval van (dreigende) tekorten. Met uitzondering van enkele goed ingeburgerde indicaties, zijn de prioritaire indicaties echter van land tot land verschillend. In Frankrijk wordt bij het hiërarchisch indelingsproces rekening gehouden met expert opinie en met een algoritme dat rekening houdt met volgende factoren: de zeldzaamheid en ernst van de aandoening, het bestaan van alternatieve therapeutische opties, ramingen van het vereiste gebruik en de mogelijkheid om gespecialiseerd advies te vragen aan een referentienetwerk voor zeldzame ziekten. In Engeland vertoonde het prioriteringssysteem beperkingen omdat, in het geval van een tekort, de groep van indicaties met de hoogste prioriteit een grote groep patiënten behelst, die al snel alle beschikbare immunoglobulines gebruiken, waardoor de lijst voor dit doeleinde niet nuttig was.

Houding ten opzichte van de off-labelindicaties

Het verschil met België – dat momenteel 8 indicaties erkent en voor terugbetaling aanvaardt – kan ten dele worden verklaard door het beleid ten aanzien van de off-label indicaties. In België komen deze indicaties slechts uitzonderlijk voor een terugbetaling in aanmerking, hetzij via het *Unmet medical Need*-programma, hetzij via een aanvraag bij het Bijzonder solidariteitsfonds (zie Kader 2). Voor het eerste geval is er momenteel geen goedgekeurde cohorte voor immunoglobulines bij het RIZIV. Het Bijzonder solidariteitsfonds heeft in 2018 slechts 18 aanvragen voor het gebruik van immunoglobulines ontvangen. Hoewel dat aantal van jaar tot jaar toeneemt, worden in België nog altijd beduidend minder off-label toepassingen terugbetaald dan in de andere landen. Er zijn ook zogeheten *Medical Need*-programma's van de farmaceutische firma's. Artsen kunnen voor een specifieke patiënt aan de firma vragen of ze gratis immunoglobulines



leveren. In ruil krijgen de firma's informatie over mogelijke bijwerkingen (pharmacovigilantie), die eventueel kan dienen voor een toekomstige vergunning. Momenteel is er een dergelijk programma voor Privigen®, een geneesmiddel voor de behandeling van bloedingen bij patiënten met het verworven von Willebrandsyndroom (er werd voor deze indicatie geen enkele systematische review gevonden).

De andere landen zijn breder in hun benadering van off-label indicaties, maar verbinden dit vaak met een verplichte registratie van een groot aantal specifieke gegevens voor elke indicatie, waaronder details over de doseringen en de totale duur van de behandelingen, waardoor zij een overzicht van de consumptie hebben. Dit maakt het mogelijk om een gedetailleerde analyse van nieuwe trends te kunnen maken, de kosten en het effect op de beschikbare voorraden van een mogelijke terugbetaling van deze indicaties te kunnen beoordelen en om snel te kunnen reageren op een dreigend tekort.

In België beschikken de ziekenhuisapotheken reeds over een aantal gegevens via de aanvraagformulieren voor terugbetaling. Deze gegevens kunnen worden gebruikt, maar ze bestaan alleen voor de indicaties die momenteel worden vergoed.

Nieuwe onderzoeksrichtingen

Er is ook een toenemende belangstelling voor onderzoek om de voorgeschreven dosissen te optimaliseren. In recent gepubliceerde RCT's (geïdentificeerd via ons literatuuronderzoek en lopende studies) werden verschillende immunoglobuline-doses vergeleken om de kleinst mogelijke werkzame doses te bepalen. Dit is bijzonder interessant voor immuunmodulerende indicaties, waarvan de mechanismen nog niet volledig duidelijk zijn. Daarnaast is het ook interessant om info omtrent dosages te verzamelen, gezien de opmars van obesitas, en gezien immunoglobulines momenteel gedoseerd worden in functie van het lichaamsgewicht. Een andere veelbelovende onderzoeksrichting is het beperken van de behandelingsduur (voor langdurige behandelingen) telkens wanneer dat mogelijk is. Voor vele indicaties is er immers nog geen consensus over de duur van de behandeling of het ogenblik waarop ze moet worden stopgezet.

6. CONCLUSIE

Deze studie is de eerste van in totaal twee rapporten. Ze heeft als doel de bestaande klinische en economische evidentie te onderzoeken, om zo bij te dragen tot een zo rationeel mogelijk terugbetalingsbeleid van polyvalente immunoglobulines in ons land. Deze studie confronteerde het KCE echter met een complexe situatie, omdat immunoglobulines een zelden geziene combinatie van kenmerken hebben:

- Hun gebruik neemt sterk toe.
- Hun aanbod is beperkt, met een reëel risico op tekorten.
- Ze worden gebruikt bij vaak zeldzame aandoeningen, waarvoor het moeilijk is kwaliteitsvolle evidentie bij elkaar te krijgen.
- Ze worden gebruikt bij vaak ernstige en zelfs levensbedreigende aandoeningen, waarvoor niet altijd een therapeutisch alternatief bestaat.
- Ze worden gebruikt bij aandoeningen met onduidelijke, waarschijnlijk immunologische mechanismen, en worden vaak als de 'behandeling van de laatste kans' beschouwd.
- Ze worden regelmatig off-label gebruikt.
- We beschikken niet over gedetailleerde gegevens omtrent hun gebruik.

We moeten dus denken aan een systeem dat rekening houdt met:

- Wetenschappelijke evidentie, wanneer beschikbaar.
- De afwezigheid of de vaak lage kwaliteit van de evidentie, voornamelijk door de zeldzaamheid van de aandoeningen.
- De zorgnoden van de patiënten.
- Het risico op schaarste.
- Het naast elkaar bestaan van een terugbetalingssysteem en een off labelgebruik.
- Onvolledige gegevens over het gebruik van immunoglobulines.



Naast de 8 indicaties, waarvoor er een redelijke evidentie bestaat om de terugbetaling ervan te verantwoorden, is er een grote groep van indicaties zonder robuuste gegevens over effectiviteit. Voor deze indicaties is het belangrijk om, indien mogelijk, effectiviteitsstudies van goede kwaliteit uit te voeren. Deze kunnen de basis vormen voor klinische richtlijnen en eventueel ook voor terugbetaling. Er zijn inderdaad dramatische medische gevallen en belangrijke zorgnoden die geïdentificeerd moeten worden, en waarvoor men moet nagaan in welke mate immunoglobulines een gepast antwoord bieden, temeer omdat er een risico op schaarste is.

Daarom is het essentieel om met een bepaalde creativiteit een systeem te ontwikkelen dat rekening houdt met onvervulde noden, wetenschappelijk bewijs en een risico op schaarste. Ook in de andere landen uit onze internationale vergelijking is men op verschillende manieren creatief te werk gegaan. Elk land werkte een verschillende oplossing uit, aangepast aan zijn lokale context, en gebaseerd op wetenschappelijke evidentie en expert opinie. Maar een “ideale integrale” oplossing lijkt niet te bestaan. Daarom moesten wij een aanpak voorstellen die gebaseerd is op wetenschap, en vooral dan op ons reeds bestaande werk rond het prioriteren van noden/behandelingen gebaseerd op de maatschappelijke waarden.

Transparantie over de behoeften

Het KCE ontwikkelde een multi-criteria beslissingstool, die vandaag reeds gebruikt wordt bij het evalueren van de medische noden in het *Unmet medical need* programma van het RIZIV (zie KCE- rapport 272). Deze tool houdt rekening met vijf criteria. 3 criteria gaan over de therapeutische behoeften: impact van de aandoening op de levenskwaliteit en de levensverwachting en het (on)gemak van de huidige behandeling. De 2 andere hebben betrekking op de, maatschappelijke behoeften: prevalentie en maatschappelijke kostprijs van de aandoening. Elk criterium krijgt, afhankelijk van zijn relatief belang, een bepaald gewicht. Daarnaast moeten elk van deze vijf criteria worden beoordeeld met wetenschappelijk bewijs. Het is evident dat de **identificatie van de (niet beantwoorde) behoeften** belangrijk is voor de transparantie van de beslissingen.

Transparantie over de effectiviteit

Bij het voldoen aan deze behoeften is het ook zeer belangrijk om na te gaan in hoeverre de **effectiviteit** van immunoglobulines bewezen is. Geconfronteerd met de noden van de patiënt, moeten zorgverleners hierop kunnen steunen om de beste keuzes voor hun patiënt te kunnen maken. Als dit bewijs van effectiviteit (nog) niet bestaat, moet dit (voor zover mogelijk) actief worden onderzocht.

Transparantie over het voorschrijven

Een van de elementen waarmee men moet rekening houden bij het voorschrijven is, zoals reeds vermeld, het risico op een tekort aan immuoglobulines. Het is dan ook cruciaal dat de behoeften en de behandeling goed op elkaar worden afgestemd. Naast de afweging of de indicatie relevant is, moet men ook voorzichtig zijn met de **dosering**. Het is niet omdat er evidentie is voor een indicatie, dat er voldoende informatie is over de juiste dosering, die lager kan zijn dan men verwachtte. Ook hierover zal onderzoek nodig zijn, om de kennis te bevestigen, weerleggen of verfijnen.

Transparantie over het gebruik

Als de behoeften geïdentificeerd zijn, en getoetst werden aan de evidentie over werkzaamheid en dosering, rest er nog het gebruik van immuoglobulines in het algemeen. Zoals reeds vermeld, is er immers altijd een risico op schaarste. Daarom zou de werkelijke consumptie zoveel mogelijk gekend moeten zijn, zowel bij de **terugbetaalde, erkende indicaties**, als bij **off-label gebruik**.

Daarom is de nauwkeurige en systematische registratie van alle relevante gegevens over het gebruik van immunoglobulines essentieel. Deze registratie gebeurt al gedeeltelijk (via de aanvraagformulieren tot terugbetaling), maar men moet nadenken over een optimalisatie van de registratie via een gecentraliseerd online systeem. Ze moet ook uitgebreid worden naar off-label gebruik, waarvan we vandaag de aard en de omvang in ons land niet kennen. Met een globaal overzicht van de consumptie moet de overheid vooraf de impact van een erkenning voor off-label indicaties op de voorraad kunnen inschatten, en moet zij de **kostprijs** van een eventuele terugbetaling kunnen berekenen. Het centraliseren van deze gegevens op



een gemakkelijk toegankelijk platform, zoals healthdata.be, zou ook een inzicht in de nieuwe trends bij het gebruik vergemakkelijken. Tegelijkertijd zal men snel kunnen reageren bij schaarste.

Deze **transparantie met zijn 4 dimensies** (noden, doeltreffendheid, dosering en consumptie) kan nuttig zijn voor de **vijf belangrijkste actoren** in deze complexe problematiek: **overheden, zorgverleners, patiënten, industrie en onderzoekers**.

De overheid kan zich bij zijn terugbetalingsbeslissingen baseren op alle relevante elementen: de noden, effectiviteit, kosten en de beschikbare voorraad. Ze kan doorheen de tijd ook de lijst met erkende, terugbetaalde indicaties aanpassen. De zorgverleners van hun kant, beschikken dan over een duidelijk wetenschappelijk en regelgevend kader, gebaseerd op een transparante besluitvorming. Hierdoor kunnen ze hun therapeutische keuzes verantwoorden, en ze ook in vraag stellen, in het belang van de patiënten met aandoeningen die ook met immunoglobulines zouden kunnen worden behandeld. In een context van een (zeer) beperkte voorraad is dit een ethische vereiste.

Ook de patiënten kunnen alleen maar baat hebben bij deze transparantie, want deze zal het vertrouwen tussen zorgverlener en patiënt vergroten. De industrie zal ook signalen ontvangen m.b.t. aanvragen tot registratie voor bepaalde indicaties, die zij dan op passende wijze zal moeten interpreteren. Ten slotte zal deze transparantie onvermijdelijk lacunes inzake kennis aan het licht brengen, waarop de onderzoekswereld antwoorden moet vinden.

Deze transparantie geeft alle betrokkenen een verantwoordelijkheid, die hen niet van elkaar isoleert, maar die net hun samenwerking bij het nastreven van hetzelfde doel zal versterken.

Op dit moment zijn er ongeveer 39 klinische studies lopende. In de komende maanden of jaren kunnen ze verduidelijking brengen bij o.a. toxische shocks bij kinderen, dermatomyositis of patiënten met een behandelingsresistente ziekte van Kawasaki, alsook inzichten omtrent doseringen.

In het tweede deel van deze studie hopen we de Belgische behoefte aan immunoglobulines en de toekomstige trends in kaart te brengen.



■ AANBEVELINGEN^r

Deze studie is het eerste deel van een tweedelig project over immunoglobulines. Dit eerste deel heeft als doel de klinische en economische evidentie voor een aantal indicaties te identificeren en analyseren.

Op basis van deze eerste studie bevelen we het volgende aan:

Aan het RIZIV:

- Het gebruik van immunoglobulines in de acht indicatiegroepen die momenteel in België worden terugbetaald, is ofwel ondersteund door beperkte evidentie, ofwel is het gebruik algemeen aanvaard (maar gebaseerd op observationele gegevens). In dit laatste geval wordt het als onethisch beschouwd om immunoglobulines niet voor te schrijven. Bijgevolg **bevelen wij aan om deze terugbetaling verder te zetten**.

Voor bepaalde specifieke subgroepen van sommige indicaties blijven de **wetenschappelijke gegevens** echter zeer beperkt (bv. na hematopoiëtische stamceltransplantatie voor iatrogene secundaire immunodeficiëntie of bij resistentie tegen behandeling bij de ziekte van Kawasaki); in deze gevallen wordt **een aandachtige opvolging van de literatuur aanbevolen, met de mogelijkheid tot regelmatige herziening van de terugbetaling**.

- **Een aantal indicaties wordt momenteel niet terugbetaald in België**, terwijl dit wel het geval is in andere landen. Voor enkele is er (beperkt) wetenschappelijk bewijs, en andere aandoeningen zijn zeer zeldzaam. Een terugbetaling voor een aantal van deze indicaties zou overwogen kunnen worden. Het is wenselijk om hiervoor een beslissingstool te ontwikkelen. Deze zou bestaan uit een lijst van mogelijke indicaties, ontwikkeld op basis van het 'Unmet Medical Need' principe. De criteria die er worden gebruikt om het niveau van de noden te bepalen, **moeten idealiter worden aangevuld met andere wetenschappelijke gegevens over de effectiviteit**, de **dosering** en de **duur** van de behandeling, en het **consumptieniveau**.

Daarnaast moet het volgende worden overwogen:

- Voor relatief **frequente aandoeningen** (bv. orgaantransplantatie) moeten **klinische studies aangemoedigd worden**, om het bestaande bewijsmateriaal over de effectiviteit van immunoglobulines te versterken.

^r Het KCE blijft als enige verantwoordelijk voor de geformuleerde aanbevelingen.



- Voor zeer **zeldzame aandoeningen** kan het als onethisch worden beschouwd om een behandeling met immunoglobulines te weigeren, maar moet wel de registratie in een klinisch register verplicht worden.
- Als alternatief kan de mogelijkheid om een aanvraag te doen bij het **Bijzonder Solidariteitsfonds** een optie blijven voor de indicaties die voldoen aan de criteria, maar het bestaan ervan zou nog beter bekend moeten worden gemaakt bij artsen en patiënten.

Aan de federale minister van Volksgezondheid en Sociale zaken, aan de FOD Volksgezondheid, aan het RIZIV, aan het FAGG en aan Sciensano:

- In de huidige context van een beperkte voorraad, ter anticipatie op mogelijke toekomstige tekorten, en met het doel de werkzaamheden van het RIZIV (waarbij zij het gebruik in kaart brengen) te versterken, wordt aanbevolen **om de registratie van specifieke gegevens te verplichten**, met inbegrip van details over de doseringen en de totale duur van de behandelingen.
 - Voor de reeds terugbetaalde indicaties, zijn er reeds bepaalde gegevens beschikbaar via het huidige aanvraagformulier tot terugbetaling.
 - Voor de niet terugbetaalde indicaties moeten deze gegevens verzameld worden, om een globaal overzicht van de consumptie van Ig te hebben, en om de kostprijs en de impact op de beschikbare voorraad te kunnen berekenen van een eventuele toekomstige terugbetaling van (een aantal van) deze indicaties.
 - Registratie van deze gegevens zouden gecentraliseerd moeten worden op een gemakkelijk toegankelijk registratieplatform (healthdata.be). Op die manier is er een monitoring, een regelmatige update, en een beter inzicht in de nieuwe trends rond het gebruik van immunoglobulines mogelijk, terwijl er tegelijkertijd snel kan worden gereageerd bij risico op schaarste.
 - Deze gegevens zouden een nuttige aanvulling vormen bij het opstellen en interpreteren van de lijst voor het RIZIV van mogelijke terugbetaalde indicaties. Bovendien, kan deze lijst nuttig zijn voor overheden en clinici (vooral tijdens tekorten) en zou hij ook een grotere zichtbaarheid geven aan indicaties waarvoor immunoglobulines voordeel lijken te bieden. Hij zou ook melden voor welke indicaties de klinische waarde minder goed is aangetoond.

***Aan de wetenschappelijke wereld:***

- Het **ontwikkelen van wetenschappelijk bewijs** over minimale effectieve **doses**, de ideale **behandelingsduur**, en de **werkzaamheid** voor indicaties waarvoor er momenteel wetenschappelijke gegevens ontbreken, moet worden aangemoedigd.

Aan de clinici:

Om te anticiperen op mogelijke toekomstige tekorten en stijgende kosten voor immunoglobulines:

- **Ga door met/versterk een regelmatige evaluatie van de effectiviteit van de behandeling** bij alle patiënten en overweeg om de behandeling te staken zodra er geen verder effect meer wordt waargenomen.
- **Overweeg een verlaging van de doses** (zoek de minimale effectieve dosis voor elke patiënt) omdat recente gegevens aantonen dat lagere doses even effectief zijn als hogere (bv. bij chronische demyeliniserende polyneuritis, trombocytopenische purpura, myasthenia gravis, foetaal-neonatale trombocytopenie). Er zijn hierover ook een aantal studies lopende.

Aan de ziekenhuizen, clinici, ziekenhuisapothekers:

- Leg geen onnodige voorraden aan, dit in analogie met de aanbeveling van de FAGG werkgroep opgericht in het kader van de beperkte beschikbaarheid van intraveneuze immunoglobulines.

Aan de federale minister van Volksgezondheid en Sociale zaken, aan de FOD Volksgezondheid en aan het FAGG:

- Momenteel zijn er slechts 2 producten op de Belgische markt beschikbaar voor subcutane toediening. Het gebruik ervan neemt echter toe, en ons onderzoek heeft een aanzienlijk aantal studies over deze wijze van toediening geïdentificeerd. **Daarom moet worden overwogen om deze producten in toekomstige aanbestedingen op te nemen.**



COLOFON

Titel:	Polyvalente immunoglobulines – deel1: een rapid review – Synthese
Auteurs:	Jolyce Bourgeois (KCE), Nicolas Fairon (KCE), Lorena San Miguel (KCE)
Project facilitator:	Els Van Bruystegem (KCE)
Senior supervisor:	Leen Verleye (KCE)
Redactie synthese:	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Reviewers:	Dominique Roberfroid (KCE), Charline Maertens (KCE)
Externe experten:	Marc Van De Castele (RIZIV – INAMI - Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering – Institut national d'assurance maladie-invalidité), Martine De Witte (RIZIV – INAMI), Joël Daems (RIZIV – INAMI), Laure Geslin (FAGG – AFMPS – Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Agence fédérale des médicaments et des produits de santé), Margaretha Haelterman (FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique), Marlène Jagut (Sciensano), Nicolas Mavroudakakis (ULB – Université libre de Bruxelles, Hôpital Erasme), Rik Schrijvers (UZ Leuven), Peter Van den Bergh (Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles), Jeroen Van der Hilst (Jessa ziekenhuis, U Hasselt)
Internationale experten:	Jo Cameron (Immunoglobulin Governance National Blood Authority, Australia), Gaelle Guyader (National Agency for the Safety of Medicines and Health Products, France), Brian O'Rourke (CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Brent Fraser (CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Sylvain Grenier (Plasma Protein Products Formulary Program with the Canadian Blood Services), Rob Coster (National Programme of Care Manager-Blood and Infection, NHS England)
Externe validatoren:	Michel Delforge (Hematology, Universitair ziekenhuis Leuven), Sara Khangura (CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Wim Penninckx (FAGG – AFMPS – Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Agence fédérale des médicaments et des produits de santé)
Acknowledgements:	Wij bedanken Luc Hourlay (KCE), Irina Cleemput (KCE) en Jutte van der Werff (UZ Brussel, ZNA Paola kindziekenhuis) voor hun inbreng in deze studie
Gemelde belangen:	“Alle experten en stakeholders die geraadpleegd werden voor dit rapport, werden geselecteerd omwille van hun betrokkenheid bij het onderwerp van deze studie. Daarom hebben zij per definitie mogelijk een zekere graad van belangenconflict”
	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Michel Delforge (Vergelijkende studie IV toediening van immunoglobulines)



Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Rik Schrijvers (Reisvergoeding CSL Behring CIS vergadering 2019)

Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.
- Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidssysteem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.
- Tot slot werd dit rapport met meerderheid van stemmen goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).
- Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.

Publicatiedatum:

13 februari 2020

Domein:

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH:

Immunoglobulins, Intravenous, Immune System Diseases, Technology Assessment, Biomedical

NLM classificatie:

QW 601

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2019/10.273/80

ISSN:

2466-6432

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-publicaties>.



Hoe refereren naar dit document?

Bourgeois J, Fairon F, San Miguel L. Polyvalente immunoglobulines – deel1: een rapid review – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019 KCE Reports 327As. D/2019/10.273/80.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.