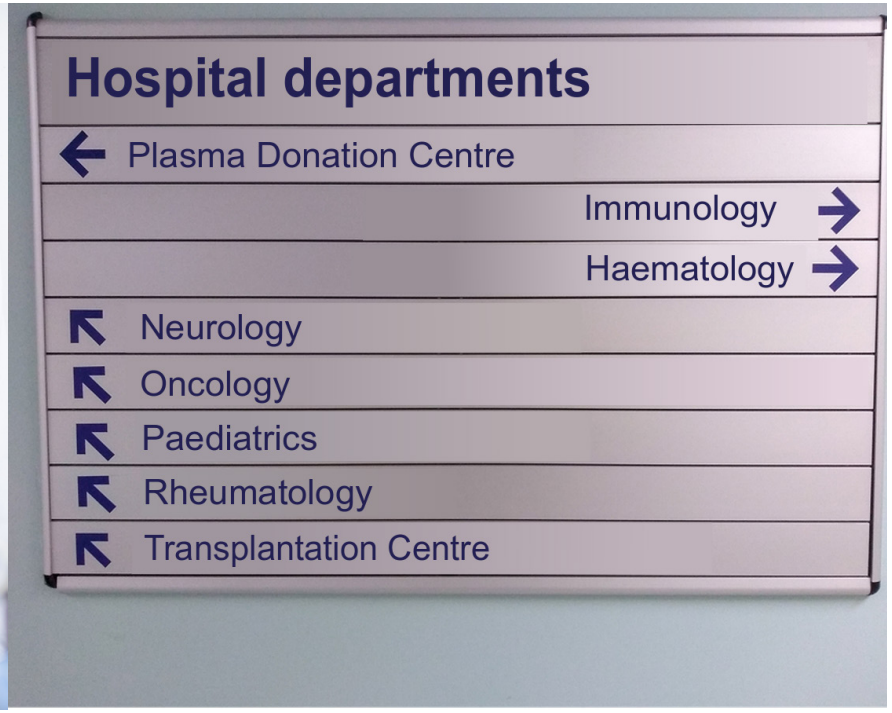
KCE REPORT 336As

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

POLYVALENTE IMMUNOGLOBULINES - DEEL 2: GEBRUIK IN BELGIË





KCE REPORT 336As
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

POLYVALENTE IMMUNOGLOBULINES - DEEL 2: GEBRUIK IN BELGIË

CHRISTOPHE DE MEESTER, JOLYCE BOURGEOIS, STEPHAN DEVRIESE, LORENA SAN MIGUEL

2020 www.kce.fgov.be

VOORWOORD

Immunoglobulines of Ig's worden geproduceerd uit menselijk plasma, en hun aanbod is dus beperkt. Het zijn bovendien erg dure producten. Het aantal indicaties waarvoor ze gebruikt kunnen worden, neemt sedert een aantal jaren sterk toe. In heel wat gevallen gaat het om zeer ernstige of zelfs levensbedreigende aandoeningen.

Helaas dreigt er wereldwijd een tekort op de markt. Zoals in vele Europese landen zijn Ig's in België afkomstig uit plasma van vrijwillige donoren, maar moet deze voorraad aangevuld worden met Ig's afkomstig van internationaal verzameld plasma om aan de vraag te kunnen voldoen. Er stelden zich recent al problemen van acute tekorten, en door de impact van de COVID-19-pandemie op de internationale plasma-inzameling worden er nog extra tekorten verwacht. Er moeten dus dringend maatregelen genomen worden.

Het KCE kreeg de vraag van de minister van Sociale zaken en Volksgezondheid om dit probleem te bestuderen. In een eerste rapport (KCE rapport 327) behandelden we al de (kosten-)effectiviteit van Ig's voor de belangrijkste indicaties, en ook hoe een aantal andere landen omgaan met de verschillende indicaties in geval van schaarste. Het huidige rapport bestudeert de situatie in België: op basis van de beschikbare data trachten we een voorzichtige schatting te maken van de hoeveelheid Ig's waarover België de komende jaren zou moeten kunnen beschikken, om te kunnen voldoen aan de noden van de bevolking.

Om het probleem van tekorten aan te pakken, kan er enerzijds gewerkt worden aan de aanbodzijde, om de hoeveelheid plasma beschikbaar voor de productie van Ig's te verhogen, anderzijds aan de vraagzijde om ervoor te zorgen dat de beschikbare Ig's terecht komen bij de mensen die ze het meest nodig hebben. Het is echter hoe dan ook duidelijk dat voor een gegarandeerd aanbod, vrijwillige bloed- en plasmadonatie belangrijk en waardevol is, en blijvend aangemoedigd moet worden om de afhankelijkheid van de internationale markt te beperken.

Maar om goed te kunnen anticiperen op toekomstige trends en noden, is er meer nodig dan dat.

Deze studie heeft zich gefocust op de vraagzijde, en formuleert aanbevelingen om te komen tot een rechtvaardige verdeling in geval van dreigende Ig-tekorten in België.

Zo kent België in tegenstelling tot andere landen geen centrale registratie van het Ig-gebruik. In tijden van potentiële tekorten is het echter absoluut noodzakelijk om over transparante gegevens te kunnen beschikken, zowel over de beschikbare voorraden als over de indicaties waarvoor Ig's gebruikt worden, al moeten voor dergelijke registratie nog heel wat juridische en praktische aspecten uitgewerkt worden. Toch kan dit een belangrijke stap betekenen om te garanderen dat ook in tijden van schaarste deze medicatie, die voor sommige patiënten levensreddend is, terecht komt bij wie ze het meest nodig heeft.

Christophe JANSSENS
Adjunct Algemeen Directeur a.i.

Marijke EYSSEN
Algemeen Directeur a.i.

SYNTHESE

INHOUDSTAFEL

■ **VOORWOORD** **1**
■ **SYNTHESE** **2**
1. INLEIDING **4**
2. DE MARKT VAN DE IG'S IN BELGIË EN WERELDWIJD **5**
2.1. PLASMA-INZAMELING EN ZELFVOORZIENING 5
2.2. BEVOORRADINGSPROBLEMEN 5
2.3. PRIJS EN KOSTEN 6
2.4. IN BELGIË BESCHIKBARE PRODUCTEN 7
3. GEBRUIK VAN IG'S IN BELGIË **10**
3.1. TOTAAL GEBRUIK 10
3.2. INTRAVENEUZE OF SUBCUTANE TOEDIENING 10
3.3. GEBRUIK IN DE ZIEKENHUIZEN 11
3.4. GEBRUIK IN DE OPENBARE APOTHEKEN 12
4. GEBRUIK PER INDICATIE **12**
4.1. INDICATIES DIE RECHT GEVEN OP EEN TERUGBETALING 12
4.2. OFFLABELGEBRUIK 16
4.2.1. Offlabelindicaties 16
4.2.2. Enquête bij de ziekenhuisapotheken 17
4.2.3. Verwerking van de verkoopcijfers van de sector 17
5. VOORSPELLING VAN DE TOEKOMSTIGE IG-BEHOEFTEN **18**
5.1. RESULTATEN 19
6. CENTRALISATIE VAN DE GEGEVENS **21**

7. CONCLUSIE 22
7.1. WELKE TRENDS WORDEN WAARGENOMEN? 23
7.2. HOE KUNNEN WE IN DE TOEKOMST BETER OMGAAN MET DEZE TRENDS? 24
7.2.1. De vraag beperken 24
7.2.2. Het niet-terugbetaald en offlabelgebruik beter in kaart brengen 25
7.2.3. Meer transparant en proactief zijn in het beheer van de voorraden 25
■ **AANBEVELINGEN DEEL 1 ..... 27**
■ **AANBEVELINGEN DEEL 2 ..... 30**

1. INLEIDING

Deze synthese vat het tweede deel van het KCE-onderzoek over immunoglobulines (Ig's) samen. Het eerste deel van dit onderzoek wordt besproken in KCE-rapport 327[a], een rapid review van de literatuur over de klinische doeltreffendheid en de kosteneffectiviteit van Ig's voor de 8 indicaties waarvoor ze in België worden terugbetaald, alsook voor de belangrijkste erkende indicaties in andere landen.

Voor een korte inleiding over immunoglobulines en hun indicaties verwijzen wij naar dat eerste rapport. We herhalen dat immunoglobulines eiwitten zijn die van nature worden aangemaakt door ons organisme. Ze circuleren in het bloed (in het plasma) en herkennen antigenen die door virussen en bacteriën worden gedragen, om ze dan te inactiveren. Ze spelen dus een belangrijke rol in de immuunrespons en in het 'geheugen' van ons immuunsysteem. Ze worden ook antilichamen genoemd.

Ig's worden reeds lang gebruikt bij personen met een slecht functionerend immuunsysteem, doordat ze onvoldoende antilichamen aanmaken. Hierdoor zijn deze personen vatbaarder voor infecties (primaire of secundaire immuundeficiëntie). Aanvankelijk werden Ig's enkel gebruikt om die tekorten aan te vullen met een cocktail van antilichamen (standaarddosis: 0,4 - 0,6 g/kg/maand, soms levenslang). Sinds de jaren 1980 heeft men echter ook andere eigenschappen van immunoglobulines ontdekt. Zo worden ze wegens hun immuunmodulerende en ontstekingsremmende eigenschappen gebruikt bij tal van auto-immuun- en ontstekingsziekten. Ze worden dan meestal in hogere doses (1-2 g/kg) toegediend, soms uitsluitend tijdens de acute fase van de ziekte, soms op langere termijn (onderhoudsbehandeling). Bij bepaalde indicaties zijn Ig's de enige therapeutische optie, en kan het gebruik ervan levensbelangrijk zijn voor de patiënt.

De wereldwijde vraag naar Ig's neemt sterk toe (met ongeveer 10% per jaar) en het wordt voor de landen steeds moeilijker om in hun behoeften te voorzien. Daarom namen vele landen initiatieven om het gebruik van Ig's beter te beheren. Het eerste rapport bevat ook meer gedetailleerde beschrijvingen van die buitenlandse systemen.

Dit tweede deel van het rapport gaat vooral over het gebruik van Ig's in België. Het wil een antwoord geven op twee vragen die belangrijk zijn voor het beheer van de bevoorrading met Ig's in ons land.

- Wat is de prevalentie van de belangrijkste aandoeningen waarvoor immunoglobulines worden gebruikt in België? (terugbetaalde en niet-terugbetaalde indicaties)
- Wat is het gebruik van Ig's in België en welke trends tekenen zich af voor de komende jaren?

Dit werk is dus grotendeels gebaseerd op een analyse van de beschikbare gegevens. Vermits er geen centrale en volledige databank over Ig's bestaat, hebben wij verschillende bronnen moeten combineren, om de ziekenhuizen en de ambulante sector, en de terugbetaalde en niet-terugbetaalde indicaties in kaart te brengen. We analyseerden informatie van het InterMutualistisch Agentschap (IMA) en de gemeenschappelijke technische cel (TCT) van het RIZIV en de FOD Volksgezondheid, en bepaalde verkoopcijfers van de industrie. De geconsulteerde databanken bevatten de meest gedetailleerde gegevens over Ig's wanneer deze via de ziekenhuizen worden afgeleverd en die recht geven op terugbetaling. Voor de ambulante sector worden alleen algemene gegevens geregistreerd. We hebben ook vragenlijsten voorgelegd aan artsen-specialisten, ziekenhuisapothekers en andere stakeholders. De namen en eventuele belangenconflicten worden in de colofon vermeld.

[a] Bourgeois J, Fairon F, San Miguel L. Polyvalente immunoglobulines – Deel 1 Een rapid review. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE Reports 327.

2. DE MARKT VAN DE IG'S IN BELGIË EN WERELDWIJD

2.1. Plasma-inzameling en zelfvoorziening

Aangezien immunoglobulines soms de enige mogelijke behandeling zijn voor bepaalde ernstige (soms dodelijke) ziekten, probeert elk land zo veel mogelijk in zijn eigen behoeften te voorzien, d.w.z. bij de eigen bevolking voldoende plasma in te zamelen om over de nodige hoeveelheid Ig's te beschikken voor de eigen bevolking. In de meeste landen, waaronder ook België, gebeurt de inzameling via een beleid van vrijwillige en onbetaalde donaties, zoals aanbevolen door de WGO en de EU.

De keuze voor vrijwillige en onbetaalde donatie is een veelbesproken onderwerp. Ze wordt o.a. gerechtvaardigd door de bezorgdheid om de veiligheid van producten die uit plasma van betaalde donoren worden gemaakt, ethische overwegingen over de commercialisering van producten van menselijke oorsprong en de vrees dat het betalen voor donaties nadelig zou zijn voor de motivatie van de vrijwillige donoren. Momenteel worden de meeste bloed- en plasma-inzamelingen georganiseerd door organisaties zonder winstoogmerk, zoals het Rode Kruis.

De meeste landen met enkel onbetaalde donaties, slagen er echter niet in om volledig in de eigen behoeften te voorzien. Zij zijn dus in zekere mate afhankelijk van 'commercieel' plasma van betaalde donoren. Binnen de EU is de commerciële inzameling van plasma beperkt tot enkele landen die zowel betaalde als onbetaalde inzameling toestaan, zoals Duitsland, Tsjechië, Hongarije en Oostenrijk. Het plasma uit die landen volstaat echter niet om de Europese markt te bevoorraden. Daarom wordt een beroep gedaan op plasma van betaalde donoren in de Verenigde Staten (ongeveer 35% van de bevoorrading). De Verenigde Staten zijn de grootste leverancier op de internationale markt: 5% van de bevolking van dat land levert ongeveer 70% van de wereldwijde plasmavoorraad.

De zelfvoorzieningsgraad van de landen is zeer variabel: Canada voorziet in minder dan 20% van zijn plasmabehoefte door binnenlandse donaties, tegen 48% voor Australië, 33% voor Frankijk en 55% voor Nederland. Italië bereikt een zeer hoge mate van zelfvoorziening met een dekking van 73% (cijfers voor 2017). **In België is het binnenlandse plasma voldoende voor 50% van de behoefte aan Ig's voor intraveneuze toediening (IVIg's).**

In België werd de wet van 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong in 2014 geactualiseerd met een artikel over de zelfvoorziening van plasmaderivaten. Er werd een nationale aanbestedingsprocedure ingevoerd voor de fractionering van binnenlands plasma en het aanleggen van een nationale strategische voorraad. In 2018 haalde *CSL Behring* de opdracht binnen, voor een duur van 4 jaar. De Belgische ziekenhuizen zijn sindsdien verplicht om in 50% van hun IVIg-behoefte te voorzien via deze nationale aanbesteding. De prijs was vastgesteld op 38,05 euro per gram (inclusief btw). Voor de resterende 50% van de IVIg's bevoorraden de ziekenhuizen zich elk afzonderlijk via zogenoemde commerciële aanbestedingen bij de bedrijven op de Belgische markt. Voor Ig's voor subcutane toediening (SCIg's) is er momenteel geen nationale aanbesteding. **Voor 50% van de IVIg's en 100% van de SCIg's is ons land dus zeer sterk afhankelijk van de internationale markt.**

2.2. Bevoorradingsproblemen

Het aanbod van Ig's is wereldwijd onstabiel en de jongste jaren doen zich steeds vaker bevoorradingsproblemen voor. De COVID-19-crisis heeft een bijkomende impact op die onbeschikbaarheid. De inzameling van plasma staat op een laag pitje door de pandemie, en misschien is er ook een impact omdat Ig's een therapeutische optie kunnen worden tegen het virus (tijdens het schrijven van dit rapport lopen er internationaal meer dan 13 klinische studies). Daarenboven verkopen fabrikanten bij voorkeur aan de landen waar de prijzen het hoogst zijn of de markt het grootst is, en België hoort daar niet bij. Deze bevoorradingsproblemen vertalen zich in de praktijk vaak in situaties waar patiënten van merk Ig moeten veranderen, eventueel overschakelen naar een andere toedieningsvorm (IV of SC), of zelfs de behandeling even moeten uitstellen. De overheid probeert bevoorradingsproblemen te vermijden met enkele aanbevelingen,

geïntroduceerd in 2019: intraveneuze door subcutane toediening vervangen waar dat klinisch mogelijk is, rationeel en enkel voor terugbetaalde indicaties voorschrijven en, voor de ziekenhuisapothekers, de producten niet onnodig opslaan.

Bovendien werden de terugbetalingscriteria voor IVIg's in de acht terugbetaalde indicaties voor een groot deel geharmoniseerd, zodat de artsen bij uitputting van de voorraad van product kunnen veranderen (bv. door voor een Ig van een ander farmaceutisch bedrijf te opteren, zie figuur 1 en 2 voor een overzicht van de verschillende producten op de markt). De laatstgenoemde maatregel lijkt echter niet altijd realistisch te zijn, omdat de producten niet noodzakelijk onderling verwisselbaar zijn (problemen met tolerantie, administratieve of logistieke moeilijkheden).

Informatie over de (tijdelijke) onbeschikbaarheid van Ig's kan worden geraadpleegd op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)[b], waar de ondernemingen aangifte moeten doen als hun product niet binnen drie werkdagen kan worden geleverd (zie bijlage 1 van het wetenschappelijk rapport voor een overzicht van die gegevens). De ziekenhuisapothekers die we raadpleegden, wijzen echter op een ander bevoorradingsprobleem, te wijten aan strikte quotasystemen die van toepassing zijn op hun commerciële aanbestedingen (bv. maandelijkse vrijgave door de industrie). Deze gecontracteerde quota zijn vaak gebaseerd op de verkoopgegevens van de vorige jaren. Hierdoor beschikken de apotheken niet over de nodige flexibiliteit om snel en doeltreffend te reageren op de schommelingen van deze dynamische markt (bv bij een leveringsprobleem bij een van de leveranciers, of wanneer het gebruik van Ig's in het ziekenhuis verandert, omdat een van de voorschrijvende artsen er niet meer werkt). Gezien de afhankelijkheid van de beschikbare hoeveelheid plasma en de duur van het productieproces van immunoglobulines (ongeveer 9 maanden) is het sowieso een product dat weinig flexibiliteit toelaat.

2.3. Prijs en kosten

Immunoglubulines zijn dure producten. Hun dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en vaak zijn meerdere grammen per toediening nodig. **Een toediening kost dan ook tussen de 1300 en 7300 euro**[c]. De terugbetalingsmogelijkheden voor deze producten zijn dus een belangrijke factor voor hun toegankelijkheid, vooral bij een langdurige behandeling. **In 2018 kostte de volledige terugbetaling van de Ig's door het RIZIV ongeveer 90 miljoen euro.** Ze zijn goed voor de op twee na grootste uitgave (4,8% in 2016) aan geneesmiddelen in de Belgische ziekenhuizen, na oncologische medicatie en immunosuppressiva.

Tijdens de onderzoeksperiode, 2010-2018, bleef de affabriek verkoopprijs (verkoopprijs van de fabrikant, zonder btw) van IVIg's stabiel. In 2020 werden bepaalde prijsverhogingen doorgevoerd en lopen er ook nog enkele aanvragen.

Voor de publieksprijzen zijn er verschillen tussen de ziekenhuizen en de openbare apotheken. Deze zijn vooral het gevolg van verschillen in de marges voor de groothandelaars en openbare apotheken. Bovendien onderhandelen ziekenhuisapotheken veel over prijzen en kortingen, en is de gemaakte winst vaak een belangrijke factor voor de algemene financiering van de ziekenhuizen. Zo bepaalt de nationale aanbesteding dat de verkoopprijs affabriek 38,05 euro per gram bedraagt (inclusief btw), terwijl de door het RIZIV terugbetaalde prijs tussen 41,77 en 47,27 euro per gram ligt. Voor de commerciële aanbestedingen blijven de prijzen die de ziekenhuizen moeten betalen vertrouwelijk.

---

[b] https://farmastatus.be/

[c] In België bedraagt de prijs voor één toediening van IVIg (bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg) tussen 1300 en 6600 euro, afhankelijk van de gebruikte dosis (0,4-2 g/kg). Voor SCIg's ligt de prijs iets hoger: tussen 1400 en 7300 euro (prijzen op www.bcfi.be, geraadpleegd in april 2020).

In de openbare apotheek ligt de consumentenprijs hoger, omdat de marge van de groothandelaar, de marge van de apotheker en een (geïndexeerd) ereloon per verpakking (momenteel 4,33 euro) eraan moeten worden toegevoegd. Door het gestaag toenemende ambulante gebruik van[d] SCIg's, kan dit gevolgen hebben voor de overheidsuitgaven.

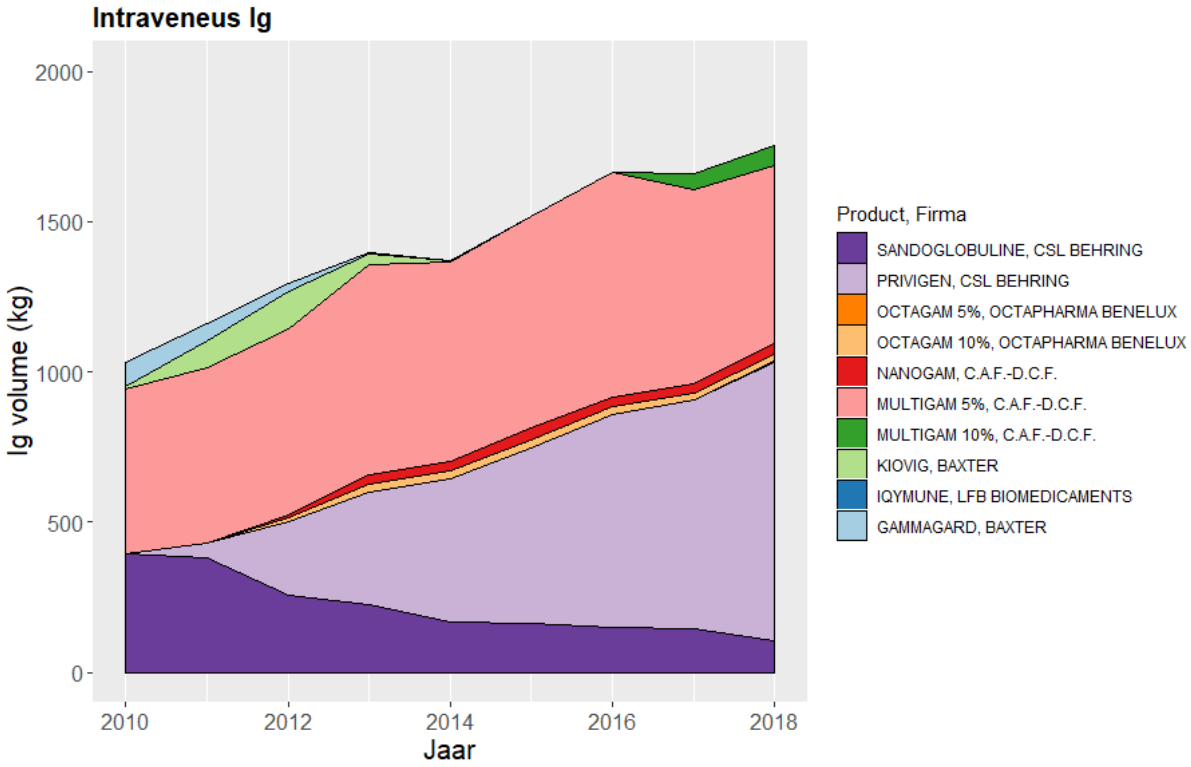
Het FAGG heeft een monitoringsysteem voor de verkoopcijfers van IVIg's in ziekenhuizen opgezet (voor SCIg's is dat niet gebeurd).

2.4. In België beschikbare producten

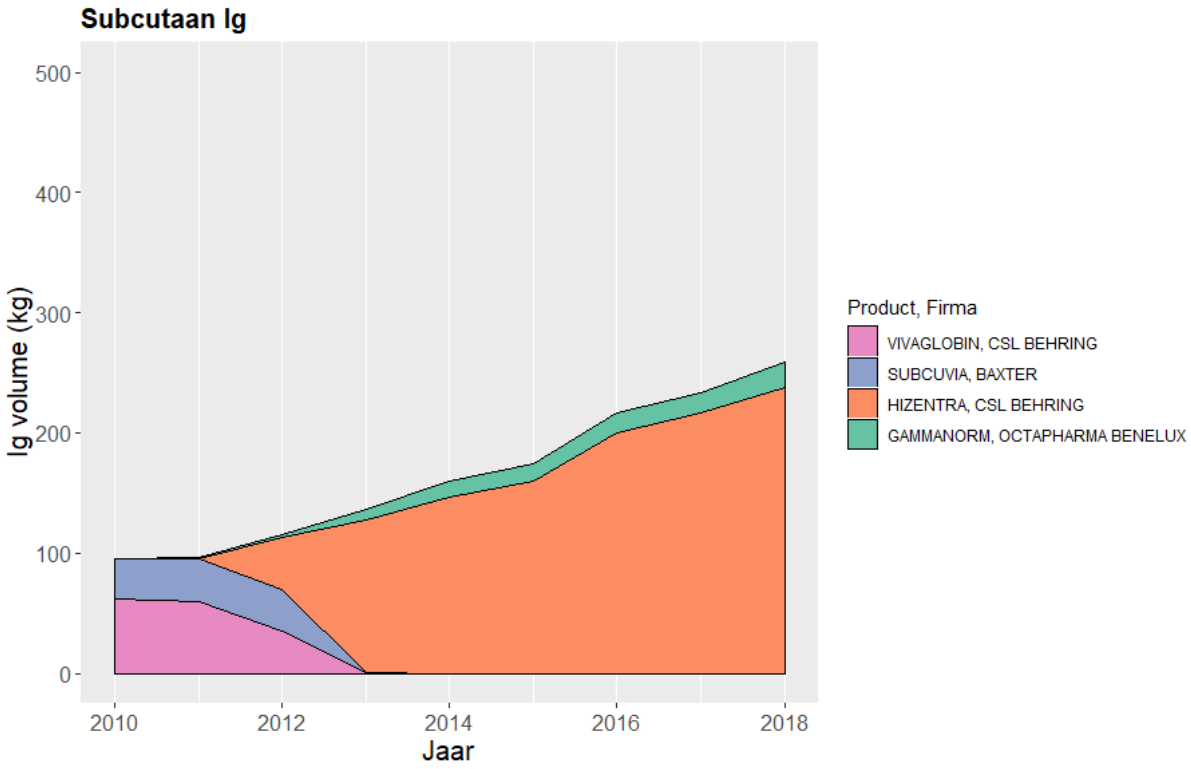
Op de dynamische markt van de immunoglobulines zijn er de voorbije negen jaar verschillende producten uit de handel genomen en andere gelanceerd. De ondernemingen lanceren namelijk nieuwe producten om de 'oude' te vervangen. De afgelopen jaren **is het aanbod van producten en leveranciers iets kleiner geworden op de Belgische markt.** Tot 2013 verdeelden vier firma's de Belgische markt onder elkaar met een aanbod van in totaal 12 producten. In 2018 waren er nog slechts 3 firma's en 9 producten. Die trend lijkt zich verder door te zetten (bv. de productie van Sandoglobuline® werd stopgezet en sinds april 2020 is er nog slechts één verpakking voor Multigam®).

[d] In dit rapport verwijst de term 'ambulant' naar het gebruik buiten het ziekenhuis. Gebruik in de dagkliniek wordt gelijkgesteld met gebruik in het ziekenhuis.

Figuur 1 – Terugbetaalde hoeveelheid immunoglobulines per fabrikant en per product tussen 2010 en 2018 (IVIg)



Figuur 2 – Terugbetaalde hoeveelheid immunoglobulines per fabrikant en per product tussen 2010 en 2018 (SCIg)



3. GEBRUIK VAN IG'S IN BELGIË

3.1. Totaal gebruik

De hoeveelheid **terugbetaalde Ig's** in België is tussen 2010 (≈1126 kg) en 2018 (≈2010 kg) (zie tabel 1) met **79% gestegen**. Die toename is te wijten aan een stijging van het aantal patiënten en aan de gemiddelde hoeveelheid Ig per patiënt. Deze cijfers geven echter geen totaal beeld van het Ig-gebruik. Een (onbekende) hoeveelheid wordt immers **zonder terugbetaling** gebruikt, en is dus niet in de voormelde hoeveelheden opgenomen.

De stijging van het terugbetaalde gebruik zorgt voor een **stijging van de RIZIV-uitgaven met 80%**, van ongeveer 50 miljoen euro in 2010 tot 90 miljoen euro in 2018.

3.2. Intraveneuze of subcutane toediening

Het totale gebruik van Ig's neemt toe. Die stijging is vooral opmerkelijk bij de producten voor **subcutane toediening (SCIg's)**, die vaak buiten de ziekenhuizen, in de openbare apotheken worden verkocht. Echter, de SCIg's nemen slechts een klein deel (≈13%) van het totale Ig-gebruik in België voor hun rekening. Ig's worden vooral in ziekenhuizen gebruikt, en **99% ervan zijn IVIg's**. Deze producten mogen trouwens enkel in ziekenhuizen worden afgeleverd omdat er nood is aan specifieke apparatuur en personeel voor intraveneuze toediening.

Terwijl IVIg's worden terugbetaald voor de 8 (acute en chronische) indicaties die in België geregistreerd zijn, bleef de terugbetaling van SCIg's lang beperkt tot twee indicaties: primaire immuundeficiëntie (*Primary Immunodeficiency* – PID) en bepaalde vormen van secundaire immuundeficiëntie (*Secondary Immunodeficiency* – SID). Sinds september 2020 wordt Hizentra® ook terugbetaald voor patiënten met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* – CIDP) die gestabiliseerd is. De SCIg indicaties zijn dus **chronische aandoeningen** (meestal een toediening per week voor s.c. tegenover per maand voor i.v., vaak voor een lange termijn). Als algemene regel wordt aangenomen dat SCIg's geschikter zijn voor chronische toediening dan IVIg's. Er lijken ook minder kosten aan hun gebruik verbonden te zijn. Het onderzoek van de economische literatuur in het eerste deel van deze studie wijst in die richting. Volgens deze review zijn SCIg's wel iets duurder (kostprijs per gram), moet de patiënt het nodige materiaal in huis hebben (infuuspompen, injectiespuiten), en moet hij worden opgeleid om ze te gebruik, maar blijven de kosten toch lager dan die van een maandelijks infuus in het ziekenhuis.

Hier moet echter worden opgemerkt dat **IVIg's en SCIg's niet volledig verwisselbaar zijn bij elke patiënt.**

Tabel 1 – Hoeveelheden immunoglobulines IVIg en SCIg, tussen 2010 en 2018 afgeleverd in ziekenhuizen en openbare apotheken.

Jaar	Totaal (kg)	Stijging (%)	Ig intraveneus		Ig subcutaan			
			Afgeleverd door de ziekenhuisapotheek (kg)	Stijging (%)	Afgeleverd door de Ziekenhuisapotheek (kg)	Afgeleverd in de openbare apotheek (kg)	Totaal (kg)	Stijging (%)
2010	1125.9		1030.5		21.7	73.6	95.4	
2011	1255.7	11.5%	1159	12.5%	20.5	76.1	96.6	1.3%
2012	1409.4	12.2%	1293.7	11.6%	24.2	91.6	115.7	19.8%
2013	1531.4	8.7%	1395.3	7.9%	13.3	122.8	136.1	17.6%
2014	1530.6	-0.1%	1370.4	-1.8%	12.3	147.9	160.2	17.7%
2015	1690.8	10.5%	1516.4	10.7%	10.6	163.9	174.5	8.9%
2016	1881.6	11.3%	1664.5	9.8%	13	204.1	217.1	24.4%
2017	1894.6	0.7%	1661.2	-0.2%	12	221.4	233.4	7.5%
2018	2010.3	6.1%	1751.4	5.4%	12.4	246.5	258.9	10.9%

Bron: RIZIV

3.3. Gebruik in de ziekenhuizen

Van de 115 algemene ziekenhuizen in België (in 2018), waren er 107 die terugbetaalde Ig's toedienen. Het gebruik verschilt echter zeer sterk naargelang het ziekenhuis. Uit de terugbetalingsgegevens van 2018 blijkt dat 30 ziekenhuizen meer dan 20 kg/jaar gebruiken (19 in Vlaanderen, 8 in Wallonië en 3 in Brussel), waarvan er 9 meer dan 50 kg/jaar (5 universitaire, 2 academische en 2 algemene ziekenhuizen). Die verdeling werd wel mogelijk beïnvloed door de invoering van nieuwe terugbetalingscriteria in 2014:

- voor PID's moeten de diagnose en de klinische opvolging worden bevestigd door een arts-specialist die lid is van de '*Belgian primary immunodeficiency group*'. De meeste van die artsen (29 in 2020) zijn verbonden aan een universitair centrum;
- voor CIDP en *Multifocal Motor Neuropathy* (MMN) moeten de diagnose en de klinische opvolging gebeuren in een van de 7 referentiecentra voor neuromusculaire aandoeningen[e], die allemaal in een universitair ziekenhuis gevestigd zijn of er aan gelinkt zijn.

Wat het voorschrijven betreft, is er niet echt een beperking bij de artsen-specialisten die deze producten mogen *voorschrijven* (met uitzondering van het syndroom van Guillain-Barré: daar moet het product worden voorgeschreven door een neuroloog of een neuropsychiater). De

[e] De 7 referentiecentra voor neuromusculaire aandoeningen zijn UZA, UZ Brussels, UCL St Luc, Erasmus + UKZKF (samenwerking), UZ Gent, UZ Leuven en CHR de la Citadelle

belangrijkste voorschrijvers in de ziekenhuizen zijn de hematologen (26% van het totaal terugbetaalde Ig's in 2018) en de neurologen.

De gebruikte hoeveelheid Ig in ziekenhuizen ligt ongeveer **drie keer hoger in het dagziekenhuis** dan op de klassieke diensten.

3.4. Gebruik in de openbare apotheken

De enige beschikbare cijfers zijn de verkoopvolumes van de SCIg's voor de ambulante sector (290 kg in 2017, 332 kg in 2018 en 391 kg in 2019), de terugbetaalde volumes (zie tabel 2) en het aantal behandelde patiënten (482 in 2012 tot 1118 in 2018). Meer gedetailleerde analyses van de indicaties waarvoor SCIg's worden afgeleverd, zijn evenwel niet mogelijk. Afgaande op de voorschriften voor terugbetaling zou het uitsluitend om PID's en SID's moeten gaan.

De voornaamste voorschrijvers in deze ambulante setting zijn de huisartsen. Voor meer details, zie Wetenschappelijk rapport.

4. GEBRUIK PER INDICATIE

4.1. Indicaties die recht geven op een terugbetaling

Tabel 2 geeft een overzicht van de 8 indicaties voor immunoglobulines en van de bijbehorende criteria die recht geven op terugbetaling in België. Deze criteria hangen samen met de ernst van de aandoening of het bestaan van alternatieve behandelingen. Zo komt idiopathische trombocytopenische purpura (PIT) zonder een ernstig risico op bloedingen niet in aanmerking voor terugbetaling van Ig's. Voor chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) worden Ig's alleen terugbetaald als een behandeling met corticosteroïden gecontra-indiceerd is of geen effect heeft. Bovendien zijn er voor een groot deel indicaties terugbetalingsvoorwaarden die verband houden met de diagnose of de bevestiging ervan (kwalificatie van de arts, referentiecentrum).

Tabel 2 – Indicaties waarvoor er in België terugbetaling is en de criteria waaraan moet voldaan

Klinische indicaties	Voorwaarden voor terugbetaling	Terugbetaalde producten
Substitutie behandeling (immuundeficiëntie)		
Primaire (aangeboren) immuundeficiëntie (PID) a - Antilichaam deficiëntie (1) b - Congenitale antipolysaccharide antilichaamdeficiëntie *indien* 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 (2) 3. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling (3) 4. Bewijs van therapeutische doeltreffendheid (4) Terugbetaling geldig voor 12 maanden (klinische herevaluatie door BPIDG arts nodig)	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga® (7), Privigen®, Sandoglobuline® SCIg: Gammanorm® en Hizentra®
Secundaire immuundeficiëntie (SID) ten gevolge van: a – een hematologische B cel kanker (zoals multipel myeloom of chronisch lymfocytische leukemie) 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 (3)	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga® (7) Privigen®, Sandoglobuline®) SCIg: Gammanorm® en Hizentra® (niet bij HSCT)

Klinische indicaties	Voorwaarden voor terugbetaling	Terugbetaalde producten
hematopoëtische stamcellen (HSCT) *indien* recidiverende klinisch significante infecties die antibiotica noodzakelijk maken	Terugbetaling geldig voor hernieuwbare periodes van 12 maanden	
Immuunmodulatie		
Idiopathische trombocytopenische purpura (PIT) *indien* (ernstige risico's op) ernstige bloedingen **Ziekte van Kawasaki**	1. Specialist documenteert diagnose 2. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling in (3) Terugbetaling geldig voor hernieuwbare periodes van 12 maanden	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga® (7), Privigen®, Sandoglobuline®)
Syndroom van Guillain-Barré of varianten *indien* progressieve spierverzwakking en symptoom verergering (zoals vastgesteld met Guillain-Barré Syndrome Disability Score) (5)	1. Diagnose bevestigd door lumbale punctie (uitsluiting andere oorzaken) en GBS DS score (5) 2. (Pediatrisch) neuroloog of neuropsychiater vult aanvraagformulier terugbetaling in (3) en is de voorschrijver Terugbetaling geldig voor hernieuwbare periodes van 12 maanden	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga® (7), Privigen®, Sandoglobuline®
Chronische inflammatoire demyeliserende polyneuropathie (CIDP) *indien* verstoring van het dagelijks functioneren en *indien* contra-indicatie of ondoeltreffendheid van de behandeling met orale corticoïden **Multifocale motorneuropathie (MMN)** *indien* verstoring van het dagelijks functioneren	1. Diagnose gesteld door een arts van neuromusculair referentiecentrum, inclusief een elektromyografisch onderzoek (6) 2. Neuroloog of neuropsychiater vult aanvraagformulier terugbetaling in (3) Terugbetaling geldig voor hernieuwbare periodes van 6 maanden	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam® (8), Octagam® (8), Privigen®, Sandoglobuline® SCIg: Hizentra® voor gestabiliseerde patiënten
Invasieve infectie met Groep A streptokokken (streptococcal toxic shock syndrome) *indien* andere behandelingen gefaald hebben	1. Specialist documenteert diagnose 2. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling in (3) Terugbetaling geldig voor hernieuwbare periodes van 12 maanden	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam® (8), Octagam® (8), Privigen®, Sandoglobuline®

(1) Voor PID worden nog verdere diagnostische specificaties vermeld in de terugbetalingscriteria
(2) BPIDG: The Belgian Primary Immunodeficiency Group.
(3) Voor 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.
(4) 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.
(5) GBS DS: Guillain-Barre Syndrome Disability Score : score van 0 (in goede gezondheid) tot 6 (dood) en waarvan een resultaat ≥ 3 of een duidelijke klinische achteruitgang het gebruik van Ig rechtvaardigd.
(6) Diagnostische criteria conform de recentste richtlijnen van de European Federation of Neurological Associations (EFNA)
(7) Panzyga® is voorzien in de terugbetaling voor deze indicaties, maar is niet beschikbaar op de Belgische markt.
(8) Octagam® 10 % en enkele kleine verpakkingen van Nanogam® 5% zijn niet terugbetaalbaar voor toxisch shock syndroom, MMN en CIDP.
Bron: www.riziv.fgov.be ; geconsulteerd in november 2020

Aangezien de gegevens van het RIZIV en de technische cel (TCT) nergens vermelden voor welke indicatie de Ig's worden voorgeschreven, hebben wij ***proxy-indicaties*** gebruikt (zie Kader 1) om te kunnen bepalen hoeveel patiënten Ig's hebben ontvangen voor elk van de acht terugbetaalde indicaties. We wijzen er nogmaals op dat deze informatie alleen beschikbaar is voor Ig's die in ziekenhuizen worden toegediend. Voor Ig's die in openbare apotheken worden verkocht (alleen SCIg's), hebben wij geen informatie over de indicaties waarvoor ze worden voorgeschreven. Afgaande op de voorwaarden inzake terugbetaling zou het uitsluitend om PID's en SID's moeten gaan.

Kader 1 –*proxy indicaties*

Om de proxyindicaties te bepalen, werden twee soorten gegevens gebruikt:

- de indicaties die we tijdens ons literatuuronderzoek hebben gevonden, namelijk de 8 indicaties die recht geven op terugbetaling en 11 mogelijke andere indicaties (*off-label*) waarvoor terugbetaling wordt toegestaan in een aantal andere landen (bv. transplantatie van vaste organen, myasthenia gravis enz.) (zie KCE-rapport 327)
- de gegevens van de technische cel, die beperkt zijn tot terugbetaalde informatie in de ziekenhuizen (TCT-gegevens, waarbij de behandelende specialist voor elke patiënt een of meer diagnosecodes moet vermelden).

Voor 19.084 patiënten (op een totaal van 23.258 patiënten behandeld in ziekenhuizen waarvoor Ig-gebruik geregistreerd was) was een diagnostische ICD- code beschikbaar. Voor deze patiënten werden de proxy-indicaties geïdentificeerd via overeenkomstige diagnosecodes (classificatie ICD-9CM voor verblijven vóór 2016 en ICD-10 BE voor verblijven na 2016). Waar men meerdere diagnoses had ingevoerd, werd slechts één proxyindicatie toegekend.

Meer details over deze werkmethode zijn te vinden in punt 2.2.3.3. van het wetenschappelijk rapport.

Tabel 3 toont dat de **5 meest voorkomende indicaties** voor de toediening van Ig in de Belgische ziekenhuizen, primaire immuundeficiëntie (PID ≈ 40% van de patiënten), secundaire immuundeficiëntie (SID ≈ 19%), idiopathische trombocytopenische purpura (*Primary Immune Thrombocytopenia* – PIT ≈ 10%), chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* – CIDP ≈ 9%) en het syndroom van Guillain-Barré (≈ 6%) zijn.

Tabel 3 – Aantal patiënten dat in een ziekenhuis Ig heeft ontvangen voor de 8 in België erkende indicaties

Indicatie		Aantal patiënten						Aantal unieke patiënten
		2012	2013	2014	2016*	2017	2018	
PID		1901 (39.0%)	2039 (41.1%)	2029 (43.3%)	2512 (44.2%)	2319 (42.7%)	2205 (40.2%)	5894
SID	**- Multipel myeloom**	284 (5.8%)	285 (5.8%)	269 (5.7%)	333 (5.9%)	327 (6.0%)	383 (7.0%)	1100
	- Chronische lymfatische leukemie	183 (3.8%)	165 (3.3%)	152 (3.2%)	160 (2.8%)	170 (3.1%)	166 (3.0%)	586
	- Overige	363 (7.5%)	377 (7.6%)	342 (7.3%)	391 (6.9%)	418 (7.7%)	470 (8.6%)	1625
PIT		481 (9.9%)	510 (10.3%)	454 (9.7%)	527 (9.3%)	529 (9.7%)	529 (9.7%)	2414
CIDP		444 (9.1%)	434 (8.8%)	432 (9.2%)	507 (8.9%)	512 (9.4%)	492 (9.0%)	1294
Syndroom GB		237 (4.9%)	226 (4.6%)	212 (4.5%)	271 (4.8%)	281 (5.2%)	309 (5.6%)	1504
Ziekte van Kawasaki		107 (2.2%)	81 (1.6%)	79 (1.7%)	113 (2.0%)	86 (1.6%)	103 (1.9%)	565
MMN		22 (0.5%)	22 (0.4%)	20 (0.4%)	22 (0.4%)	39 (0.7%)	37 (0.7%)	79
Streptococcal toxic shock syndrome		38 (0.8%)	39 (0.8%)	29 (0.6%)	114 (2.0%)	82 (1.5%)	105 (1.9%)	387

PID: primaire immunodeficiëntie; SID: secundaire immunodeficiëntie; PIT : Idiopathische trombocytopenische purpura; CIDP: chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie; MMN: multifocale motorneuropathie

Logischerwijs gaat het grootste deel van het gebruik naar **chronische pathologieën.** De grootse volumes zijn nodig om PID (≈38%), CIDP (≈ 22%) en SID (≈15%) patiënten te behandelen. Als men per individuele patiënt kijkt, dan zijn jaarlijks de grootste volumes nodig voor een CIDP en MMN patiënt (ongeveer 500 g per patiënt en per jaar). Anders dan bij immuundeficiëntie, waarbij om de 3-4 weken 0,4 tot 0,6 g/kg wordt toegediend, wordt hier gestreefd naar een immuunmodulerend effect en zijn de doseringen dus hoger (1-2 g/kg om de 6 weken), ten minste tot het verhoopte effect wordt verkregen. Daarna kan worden overgeschakeld op een onderhoudsbehandeling met een lagere dosis (0,4 tot 1 g/kg om de 4-6 weken).

De algemene trend van een toenemende jaarlijkse Ig-consumptie komt in de meeste indicaties tot uiting (PID, CIDP, Guillain-Barré). Dat gaat gepaard met een geleidelijke verhoging van de doses per patiënt en per opname tijdens de onderzochte periode: +6,4 % voor PID, +17,1% voor CIDP, +18,5% voor het syndroom van Guillain-Barré, +16,9% voor de ziekte van Kawasaki, +12,6% voor MMN en +236% voor het toxic shock syndrome. De duidelijke stijging voor toxic shock syndroom sinds 2012 kan verklaard worden doordat in 2012 relatief meer kinderen behandeld werden, en in 2018 was het aandeel volwassen groter (dosering op basis van gewicht patiënt).

4.2. Offlabelgebruik

4.2.1. Offlabelindicaties

Met **offlabelgebruik** bedoelt men dat een geneesmiddel wordt gebruikt bij een ziekte/ indicatie waarvoor het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) of het Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) geen vergunning voor het in de handel brengen heeft uitgereikt. Belangrijk is dat het aan de firma is, die het product wil op de markt brengen, om een vergunning aan te vragen. Wanneer een product werkzaam blijkt te zijn tegen een aandoening, maar de producent geen aanvraag heeft ingediend voor het in de handel te brengen voor die indicatie, wordt het gebruik *off-label* genoemd.

Elk land beslist zelf of het offlabelindicaties wil opnemen in zijn terugbetalingsbeleid. Met 8 erkende indicaties voor Ig's behoort België tot de strengere landen op dat vlak. In de meeste andere landen worden Ig's als geschikte therapeutische opties beschouwd voor indicaties zoals afstoting na transplantatie van vaste organen, myasthenia gravis, foetale of neonatale allo-immune trombocytopenie (*Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia* - FNAIT) of bepaalde inflammatoire myopathieën (meer details zijn te vinden in KCE-rapport 327).

In ons land is terugbetaling van offlabelgebruik mogelijk via het ***Unmet Medical Need* programma van het RIZIV of via het Bijzonder Solidariteitsfonds**, maar op die mogelijkheden wordt niet zo vaak een beroep gedaan (gemiddeld 18 aanvragen per jaar voor het Bijzonder Solidariteitsfonds – zie KCE-rapport 327).

Andere mogelijkheden om financieel toegang te krijgen tot offlabelindicaties zijn de **medische noodprogramma's** van het FAGG (waarbij het farmaceutische bedrijf de Ig's financiert in ruil voor gegevens inzake geneesmiddelenbewaking) en **klinische studies** waarbij bepaalde patiënten Ig's toegediend krijgen buiten het terugbetalingskader. Er loopt momenteel één medisch noodprogramma voor Privigen® als behandeling van bloedingen bij patiënten met het *verworven von Willebrand syndroom*[f]. Recent werden klinische studies met myasthenia gravis patiënten, die rekruteerden in meerdere Belgische centra, beëindigd.[g]

Bij gebrek aan centrale registratie van het Ig-gebruik in België **is er geen overzicht beschikbaar over het offlabelgebruik in ons land**. Andere landen rapporteren een offlabelgebruik van rond de 20-30% van de totale voorgeschreven Ig's .

We kunnen aannemen dat het terugbetaalde gebruik van Ig's in België overeenstemt met de acht geregistreerde indicaties, terwijl het niet-terugbetaalde gebruik betrekking heeft op offlabelindicaties of eventueel ook op geregistreerde indicaties, die niet volledig voldoen aan de specifieke criteria voor terugbetaling (bv. een PIT zonder aanzienlijk risico op bloedingen). We kunnen echter niet uitsluiten dat een deel van de met Ig's behandelde patiënten niet door de Belgische ziekteverzekering wordt gedekt en dus niet is opgenomen in de geraadpleegde databanken.

In onze analyse van de gebruiksgegevens voor Ig's in Belgische ziekenhuizen kon per jaar 10 tot 14% van de patiënten met terugbetaalde Ig niet worden toegewezen aan een specifieke indicatie gerelateerd aan de 8 terugbetaalde indicaties in België of aan de 11 mogelijke andere indicaties (off-label) waarvoor terugbetaling wordt toegestaan in andere landen (dit komt overeen met ongeveer 600 patiënten per jaar). Onder die patiënten zijn er personen met kanker of een hematologische aandoening bij wie Ig's zouden kunnen worden toegediend om een hypogammaglobulinemie na een immuunsuppressieve therapie te behandelen. Bovendien werd bij ongeveer 2% van de patiënten met terugbetaalde Ig-toedieningen (gemiddeld 120 patiënten per jaar) alleen een off-label diagnostische code geïdentificeerd.

---

[f] https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek_ontwikkeling/gebruik_in_schrijnende_63

[g] Clinical.trials.gov number: NCT02473952, NCT02413580 and NCT02473965

4.2.2. Enquête bij de ziekenhuisapotheken

Om een beeld te krijgen van het offlabelgebruik en/of het niet-terugbetaalde gebruik van Ig's in België **bezorgden we de ziekenhuisapotheken uit het hele land een online-enquête**. Daarin vroegen we voor de jaren 2017, 2018 en 2019 de cijfers over de afgeleverde, maar niet aan het RIZIV gefactureerde hoeveelheden Ig (het niet-terugbetaalde volume). De vragen van deze vragenlijst kunnen worden geraadpleegd in bijlage 8 van het wetenschappelijk rapport.

Veertig ziekenhuisapotheken, samen goed voor 52% van het terugbetaalde Ig-gebruik (in 2018), hebben onze vragenlijst beantwoord. Negentien van hen meldden niet-terugbetaald gebruik van Ig's tussen 2017 en 2019. In het algemeen waren dat grote ziekenhuizen met een groot aantal voorschriften voor terugbetaalde Ig's. Dit onderzoek leidde o.a. tot de volgende bevindingen:

- het volume niet-terugbetaalde Ig's zou (door extrapolatie) overeenstemmen met **minder dan 1% van het totale volume Ig's** dat de meeste betrokken ziekenhuizen afleverden.
- Al bij al stellen we een **toename** van het niet-terugbetaalde gebruik vast in deze ziekenhuizen tijdens deze drie jaar (6831 g in 2017, 9823 g in 2018 en 10912 g in 2019). Aangezien het totale gebruik ook is toegenomen, blijft het aandeel van het niet-terugbetaalde gebruik vrij stabiel en wordt dat gebruik door de apothekers niet als een mogelijke bron van een tekort aan Ig beschouwd.
- In de meeste deelnemende ziekenhuizen, stemt het niet-terugbetaalde gebruik overeen met een **beperkt aantal patiënten** (over de drie jaren, minder dan 10 in 15 ziekenhuizen en meer dan 10 in slechts 4 ziekenhuizen).

4.2.3. Verwerking van de verkoopcijfers van de sector

We hebben ook geprobeerd het offlabelgebruik in België in te schatten aan de hand van **indirecte indicatoren** zoals de **hoeveelheid Ig's die werd verkocht, maar die niet terug te vinden is in de cijfers van de terugbetaalde Ig's**. Wanneer we de totale verkoopcijfers (IVIg en SCIg in ziekenhuizen en ambulant) en alle terugbetalingen van Ig voor hetzelfde jaar vergelijken, bedragen de verschillen 8% (= 166,1 kg) in 2017 en 6% (= 122,6 kg) in 2018.

Wanneer we daarentegen de verkoopcijfers van de ziekenhuisapotheken en de openbare apotheken, en IVIg en SCIg afzonderlijk bekijken, zien we dat de verschillen zeer klein zijn voor de **IVIg's** (deze worden dus uitsluitend afgeleverd in ziekenhuizen): 5% van het totale verkochte volume IVIg (89 kg) kwam niet in de terugbetalingsgegevens voor in 2017, tegen 2% (29 kg) in 2018. Voor de **SCIg's** daarentegen is het verschil veel groter: in 2018 bedroeg het 25% (85 kg) in de openbare apotheken en 40% (hoewel dit maar 8 kg in absolute cijfers voorstelt) in de ziekenhuizen. Ongeveer 40% van de totale hoeveelheid aan ziekenhuizen verkochte SCIg's wordt dus niet gebruikt voor terugbetaalde indicaties; maar dit kan gewoon te wijten zijn aan voorraadbeheer. Voor de openbare apotheken kon geen grondige analyse worden uitgevoerd. De verkoopgegevens zijn namelijk in het bezit van een privébedrijf dat ze enkel voor bepaalde analyses deelt (wij hebben hier dus geen verdere informatie over).

5. VOORSPELLING VAN DE TOEKOMSTIGE IG-BEHOEFTEN

De oefening in dit hoofdstuk heeft als doel de Ig-behoeften in België voor de komende jaren in te schatten. Gelet op de beperkingen van de bestaande gegevens, de stijgende trend van het gebruik en het nog onbekende effect van de COVID-19-pandemie kunnen die ramingen enkel ter indicatie worden gegeven.

Kader 2 – Twee verschillende methoden

Voor deze oefening werden twee methoden gebruikt: één op basis van het aantal patiënten per indicatie en de andere uitsluitend op basis van de hoeveelheden/volumes per indicatie.

Methode 1

Wij gebruikten de TCT-gegevens van 2018 (beperkt tot het gebruik in de ziekenhuizen) om te berekenen hoeveel patiënten met terugbetaalde Ig's worden behandeld. In de databank 2012-2018, kon niet aan alle patiënten die met Ig werden behandeld, een diagnostische ICD code worden gekoppeld (n=19084– zie Kader 1). Om rekening te houden met het totale aantal patiënten (n=23258), voerden we extrapolaties uit volgens de verhoudingen per indicatie zoals we die hebben vastgesteld in onze gegevens.

De internationaal aanbevolen maximale en minimale doses werden met het aantal patiënten vermenigvuldigd om de jaarlijkse vereiste hoeveelheid Ig (in g) per indicatie te ramen.

Methode 2

Voor deze tweede methode hebben we ons uitsluitend gebaseerd op de hoeveelheid (volume) Ig's die in de ziekenhuizen werd gebruikt (TCT-gegevens). De analyse kon uitgevoerd worden op een totaal van 61,8% van de hoeveelheden terugbetaalde Ig's die in 2018 in de ziekenhuizen werden gebruikt (voor meer details zie het wetenschappelijk rapport). Ook hier hebben we geëxtrapoleerd om het totale verbruik in de ziekenhuizen te kunnen inschatten. Die extrapolaties stemden overeen met de verhoudingen per indicatie die we vaststelden in onze dataset.

Voor beide methoden hadden de ramingen betrekking op de jaren 2021-2024 en waren ze gebaseerd op de jaarlijkse groeipercentages tijdens de periode 2012-2018. We hielden rekening met de 8 in België erkende indicaties, de indicaties die in andere landen vaak worden erkend (zie KCE-rapport 327) en door antilichamen gemedieerde encefalitis (indicatie toegevoegd op verzoek van de klinisch deskundigen die voor dit onderzoek werden geraadpleegd).

Aangezien de TCT-gegevens enkel betrekking hebben op de ziekenhuizen, hebben wij ook rekening gehouden met de totale hoeveelheid Ig's die in openbare apotheken werd afgeleverd (RIZIV, 2018), evenwel zonder patiënten aan indicaties te kunnen koppelen (gegevens niet beschikbaar).

Alhoewel we reeds een groter groeipercentage voor SCIg in de ambulante sector hebben toegepast (gebaseerd op groei tijdens 2012-2018), is de recente goedkeuring voor terugbetaling SCIg (Hizentra® voor gestabiliseerde CIDP patiënten), nog niet meegenomen in de voorspelde hoeveelheid SCIg in de ambulante sector. Als de verschuiving naar SCIg toeneemt, zal dit waarschijnlijk gepaard gaan met een verlaging van IVIg voor deze patiënten, en zal dus geen invloed hebben op de geschatte totale Ig-hoeveelheden (IVIg + SCIg). Andere specifieke trends staan beschreven verder in de conclusie.

Deze twee methoden zijn gebaseerd op een reeks hypothesen die net als de resultaten van de eerste methode worden beschreven in de hoofdstukken 3.1.1 en 3.2 van het wetenschappelijk rapport.

5.1. Resultaten

Tabel 4 toont de resultaten voor de tweede methode, aangezien die beter overeenstemmen met de globale cijfers van het RIZIV voor 2018.

Algemeen **worden de toekomstige behoeften van de ziekenhuizen geraamd op 2075 kg in 2021 en 2499 kg in 2024.** Als we daar het ambulante gebruik aan toevoegen, **zouden de totale behoeften ongeveer 2480 kg bedragen in 2021 en 3162 kg in 2024**.

Chronische ziekten zijn verantwoordelijk voor ongeveer **78% van de ziekenhuisbehoeften** en **100% van de behoeften buiten de ziekenhuizen**.

De Ig-behoeften houden voor het merendeel verband met indicaties die recht geven op terugbetaling (≈92% van de behoeften van de ziekenhuizen).

Tabel 4 – Raming van de Ig benodigde hoeveelheden (in gram) op basis van de Belgische consumptiegegevens van 2018.

	2018 (extrap.)	2021	2022	2023	2024	Benodigde hoeveelheden totaal 2021-2024
Officieel terugbetaalde indicaties in België						
PID	676 699	809 042	858 677	911 356	967 268	3 546 342
SID	257 282	291 578	303 997	316 946	330 446	1 242 968
PIT	136 408	135 943	135 789	135 634	135 480	542 846
CIDP	394 822	483 777	517 678	553 955	592 773	2 148 183
Guillain Barre syndroom	87 540	104 804	111 284	118 166	125 472	459 726
Ziekte van Kawasaki	6 634	7 062	7 211	7 363	7 518	29 155
MMN	27 023	32 509	34 576	36 773	39 110	142 968
Streptokokken toxisch shock	16 828	44 811	62 110	86 087	119 321	312 328
Indicaties die vaak terugbetaald zijn in andere landen (off-label)						
Preventie van orgaanafstoting bij transplantatie	8 252	7 826	7 688	7 553	7 421	30 488
hemolytische ziekte bij de pasgeborene	162	164	164	165	165	658
Myasthenia gravis	2 589	2 540	2 524	2 508	2 492	10 064
Foetale/neonatale allo-immuun trompocytopenie (FNAIT)	162	164	164	165	165	658
von Willebrand ziekte	485	601	646	693	745	2 685
inflammatoire myopathies	1 942	1 263	1 094	948	822	4 128
Stiff-person syndrome	647	1 309	1 656	2 094	2 648	7 706
rode bloedcel aplasie	0	0	0	0	0	0
Pemphigus (vulgarise-folicullitis)	0	0	0	0	0	0
Post transfusie purpura	0	0	0	0	0	0
Antilichaam gemedieerde encefalopathie	1 133	1 237	1 274	1 312	1 351	5 175
Andere indicaties*	136 893	150 584	155 445	160 463	165 644	632 136
TOTAAL in het ZIEKENHUIS	1 755 502	2 075 214	2 201 977	2 342 181	2 498 841	9 118 213
TOTAAL AMBULANTE SETTING	246 500	404 369	476 904	562 451	663 343	2 107 068
TOTAAL	**2 002 002**	**2 479 582**	**2 678 881**	**2 904 633**	**3 162 184**	**11 25 281**

** voor deze indicaties er is geen specifieke diagnostische code gevonden die overeenkomt met de bestudeerde Ig indicaties. PID: primaire immunodeficiëntie SID: secundaire immunodeficiëntie; PIT: Idiopathische trombocytopenische purpura; CIDP: chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie; MMN: multifocale motorneuropathie*

6. CENTRALISATIE VAN DE GEGEVENS

Bepaalde landen organiseren een centrale controle van het gebruik van immunoglobulines en de registratie van specifieke gegevens voor elke indicatie. Op die manier kan men nieuwe gebruikstrends van dichtbij volgen en snel op dreigende tekorten reageren. Een analyse van de mechanismen in het buitenland is te vinden in KCE-rapport 327.

In België is het ondanks een strikte regelgeving en specifieke terugbetalingscriteria niet mogelijk een gedetailleerd overzicht te geven van het gebruik van immunoglobulines, aangezien de details per indicatie niet centraal gecapteerd worden. De terugbetalingscriteria worden gespecifieerd in 6 verschillende paragrafen van de wet op de ziekte- en invaliditeitsverzekering: 4 voor IVIg's en 2 voor SCIg's.[h] Het huidige systeem voorziet bovendien in een speciaal aanvraagformulier (alleen geldig voor de terugbetaalde indicaties), in te vullen door de arts die de diagnose stelt, meestal een specialist in een ziekenhuis. Bij Ig's voor intraveneuze toediening moet dit formulier in de apotheek van het ziekenhuis worden bewaard en (net als de bewijsstukken dat de patiënt aan de criteria voldoet) voor controle achteraf ter beschikking gehouden van het RIZIV (via de adviserend arts van het ziekenfonds). Voor de subcutane vormen moet het aanvraagformulier ter goedkeuring naar de adviserend arts van het ziekenfonds worden verzonden, voordat het product wordt afgeleverd (controle vooraf).

Hoewel de industrie haar verkoopcijfers ten dele aan het FAGG meedeelt, heeft het agentschap geen informatie over de (al dan niet geregistreerde) indicaties waarvoor de Ig's werden voorgeschreven. Er is dus geen centrale controle of opvolging van het gebruik van Ig in ons land.

Voor bepaalde specifieke ziekten zijn er echter **nationale** (bv. het Belgisch register van neuromusculaire aandoeningen) of **Europese** (bv. Internationaal Register van Klinische en Laboratorium Parameters voor Primaire Immuundeficiënties van de ESID) **registers**. Deze registers zijn echter niet altijd toegespitst op de behandelingen. Voor onderzoek naar het gebruik van Ig's, zouden aanvullende gegevens moeten worden ingevoerd.

Hoewel dat geen deel uitmaakt van onze onderzoeksvragen, hebben we van deze studie gebruikgemaakt om enkele stakeholders te bevragen over de **mogelijkheid voor een meer gesystematiseerde data-registratie van het gebruik van Ig's in België**. Bovendien werd een online-enquête naar de ziekenhuisapothekers gestuurd met enkele vragen over de manier waarop deze indicaties in hun ziekenhuis worden geregistreerd (deze vragen kunnen worden geraadpleegd in appendix 8 van het wetenschappelijk rapport). Veertig ziekenhuizen hebben geantwoord.

- In veertien van de veertig ziekenhuisapotheken die aan de enquête deelnamen, zijn alleen de papieren versies van de aanvraagformulieren tot terugbetaling beschikbaar. Nochtans zijn bij de meerderheid van de respondenten (26/40) deze gegevens elektronisch beschikbaar in de apotheek software (vaak ook door handmatige invoer door de apotheker, en bij sommige rechtstreeks gecapteerd tijdens het elektronisch voorschrijven).
- De paragrafen over de terugbetaling bevatten meerdere indicaties (bv. paragraaf 6790100: PID, SID, Kawasaki, PIT, Guillain Barré) en bijgevolg wordt de precieze indicatie niet geregistreerd. In de grote meerderheid van de gevallen wordt elektronisch enkel de terugbetalingsparagraaf ingevuld en ontbreken er dus gegevens over de exacte indicatie. In slechts drie ziekenhuisapotheken werden de indicaties systematisch in de software van de apotheek geregistreerd.
- De digitalisering van de processen in de ziekenhuizen wordt als een prioriteit beschouwd en daarvoor is interoperabiliteit tussen de geïnformatiseerde medische dossiers, de software van de ziekenhuisapotheken en die van de ziekenfondsen een essentiële voorwaarde.

[h] "Zo is § 6790100 gewijd aan IVIg's voor de indicaties PID, SID,SID na stamceltransplantatie, ziekte van Kawasaki, syndroom van Guillain Barré en PIT. §3410000 is gewijd aan SCIg voor PID en SID.

Meer algemeen zijn de ondervraagde apothekers van mening dat de huidige digitaliseringsgolf en de bijbehorende nieuwe applicaties moeten volstaan om de gewenste gegevens te verzamelen (zonder nieuwe registers aan te leggen).

Twee projecten die momenteel in het kader van het **eHealth-platform** worden ontwikkeld, zouden de registratie van de indicaties kunnen vergemakkelijken: CIVARS (*Chapter IV Information Consultation System*) en TARDIS (*Tool for Administrative Reimbursment Drugs Information Sharing*).

- **CIVARS** is een applicatie voor het uitwisselen van administratieve gegevens over geneesmiddelen met voorwaardelijke terugbetaling (hoofdstuk IV en hoofdstuk VIII). De artsen kunnen ze gebruiken om de terugbetaling van een geneesmiddel te vragen bij de adviserend arts van het ziekenfonds, die langs dezelfde weg de toestemming of de weigering kan versturen. Momenteel kunnen de apothekers de applicatie raadplegen om na te gaan of de aanvraag is aanvaard. In een later stadium zullen zij het voorschrift online kunnen registreren.
- **TARDIS** is een applicatie om administratieve en klinische gegevens van patiënten met bepaalde pathologieën in te voeren en de terugbetaling van een specifieke behandeling te vragen (ze werkt momenteel alleen voor TNF-antagonisten als behandeling van reumatoïde artritis).

Wat de aflevering van niet-terugbetaalde Ig's betreft, worden momenteel geen indicaties geregistreerd. De informatie is nochtans meestal beschikbaar in het medische dossier van de patiënt. De apothekers zijn het erover eens dat de registratie van deze indicaties interessant zou zijn ter informatie, maar dat ze anoniem zou moeten gebeuren omdat het vaak over offlabelindicaties gaat.

De analyse van de diverse opties en het onderzoek van de fasen die nodig zijn voor hun uitvoering (juridisch, technisch en gegevensbescherming), vallen buiten het kader van dit rapport.

7. CONCLUSIE

Net als in de andere landen neemt het gebruik van immunoglobulines (Ig's) in België toe. De overheidsuitgaven voor hun terugbetaling zijn bijna verdubbeld tussen 2010 (50 miljoen euro) en 2018 (90 miljoen euro). Die stijging is toe te schrijven aan een toename van het aantal patiënten en de jaarlijkse hoeveelheid Ig per patiënt.

Onze analyse toont ook aan dat zich doorheen de jaren een duidelijke verschuiving voordoet van toediening in het ziekenhuis naar ambulant gebruik van Ig's. In het laatste geval worden de Ig's altijd subcutaan toegediend (SCIg). Het gebruik van SCIg's neemt sneller toe dan dat van IVIg's, maar maakt nog altijd maar een klein deel (ongeveer 13% in 2018) van het totale Ig-verbruik uit. De IVIg's worden uitsluitend in ziekenhuizen toegediend, en meestal in dagopname (>70% van de in het ziekenhuis toegediende Ig's). We zien grote verschillen tussen ziekenhuizen inzake gebruik van Ig's: de universitaire ziekenhuizen nemen een groot deel van het totale volume voor hun rekening, maar zij behandelen dan ook een groot deel van de patiënten (zeldzame aandoeningen).

De vijf belangrijkste indicaties zijn samen goed voor 83% van de patiënten die met Ig worden behandeld in Belgische ziekenhuizen: PID (≈40%), SID (≈19%), PIT (10%), CIDP (9%) en syndroom van Guillain-Barré (6%). Inzake volume zijn de 8 terugbetaalde indicaties goed voor >90% van het Ig gebruik in de ziekenhuizen, vnl. PID (≈ 38%) en CIDP (≈22%).

Het risico op een tekort aan Ig's is overal ter wereld reëel, maar België is bijzonder kwetsbaar omdat het productaanbod en het aantal leveranciers op de markt aan het afnemen is. Bijgevolg kan het probleem acuut worden en moeten dringend maatregelen worden genomen.

7.1. Welke trends worden waargenomen?

Stijging

- De omschakeling van IVIg naar SCIg voor chronische ziekten past in de globale trend van patiëntgerichte zorg en in het streven om de patiënten zo dicht mogelijk bij hun leefomgeving te behandelen. Wellicht verklaart die trend grotendeels de stijging van het ambulante SCIg-gebruik, die zich verder zal doorzetten. Bovendien zal de recente goedkeuring van de terugbetaling van Hizentra® (SCIg) voor de indicatie CIDP de stijging nog versnellen omdat deze patiënten hoge doses Ig nodig hebben. Deze verschuiving naar ambulante toediening zal waarschijnlijk ook budgettaire gevolgen hebben. In de openbare apotheken ligt de verkoopprijs van SCIg namelijk iets hoger (2,75 euro per gram).
- Voor secundaire immuundeficiënties (SID) valt te verwachten dat de vraag blijft stijgen omdat steeds vaker een beroep wordt gedaan op immuunsuppressieve behandelingen die hypogammaglobulinemie kunnen veroorzaken (denk aan kankers en auto-immuunziekten). Andere landen die over een monitoringsysteem per indicatie beschikken, bevestigen deze toename van de SID's.
- Deze landen kennen ook een toenemend aantal gevallen van bepaalde chronische ziekten zoals CIDP, inflammatoire myopathieën en myasthenia gravis (laatstgenoemde twee aandoeningen behoren niet tot de terugbetaalde indicaties in België).
- Er lopen momenteel meerdere klinische studies om het effect van Ig's op diverse (vaak zeldzame) ziekten te beoordelen. Positieve resultaten kunnen het gebruik van Ig's doen toenemen (en kunnen als gevolg hebben dat terugbetaling voor deze indicaties moet worden overwogen).
- Het gebruik van Ig's lijkt toe te nemen bij patiënten ouder dan 60 jaar. In 2018 maakten zij 51% van de gebruikers uit, tegen 45% in 2010. Dit weerspiegelt de vergrijzing van de bevolking. Die kan op haar beurt de prevalentie van chronische ziekten met een langere behandelingsduur doen toenemen.

Daling

- Voor bepaalde indicaties zullen nieuwe behandelingen mogelijk voldoende doeltreffend zijn om Ig's te kunnen vervangen. Een voorbeeld is eltrombopag (Revolade®) voor PIT. In België startte het FAGG in juni 2020 een medisch noodprogramma voor patiënten met een refractaire PIT.[i]
- Momenteel zijn er voortdurend tekorten in ons land en het ziet er niet naar uit dat daar spoedig verandering in zal komen. Het gamma beschikbare Ig's en het aantal leveranciers zijn afgenomen, vaak omdat de sector zich bij voorkeur op grotere en meer winstgevende markten richt. Die tekorten zullen wellicht de stijging van het Ig-gebruik remmen. We kennen echter niet het toekomstige effect van de maatregelen die regeringen, ondernemingen, ziekenhuizen en voorschrijvers nemen om ze te verhelpen.
- De COVID-19-pandemie zal duidelijke gevolgen hebben voor de plasmabevoorrading (vooral op internationaal niveau). Ze kan echter ook de vraag doen stijgen. Overal ter wereld lopen namelijk klinische onderzoeken waarbij het plasma van genezen patiënten wordt gebruikt. Ook het gebruik van polyvalente Ig's als therapeutische optie wordt onderzocht (13 klinische studies), maar het is weinig waarschijnlijk dat dit een standaardbehandeling van COVID-19 zal worden.

---

i https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek_ontwikkeling/gebruik_in_schrijnende_115

7.2. Hoe kunnen we in de toekomst beter omgaan met deze trends?

Immunoglobulines zijn kostbare en dure producten. Hun gebruik is soms het enige mogelijke antwoord op een levensbedreigende situatie. De risico's op tekorten zijn zo groot dat in een vrij nabije toekomst misschien niet meer alle patiënten kunnen worden behandeld. Er moeten dan ook dringend strategieën worden ontwikkeld om het aanbod te verhogen én de vraag te beperken.

Strategieën om het aanbod te vergroten, viel buiten het bestek van dit onderzoek, maar we willen toch vermelden dat de meeste landen een zo breed mogelijk scala aan productie- en leveringsopties behouden en zich niet richten op één enkel Ig-product (één enkel contract). Bovendien zou voor het bereiken van zelfvoorziening en onafhankelijkheid van de internationale markt de plasma-inzameling op nationaal of Europees niveau moeten worden versterkt.

Dit rapport richt zich meer op de andere kant, namelijk het beperken van de vraag, bv door het prioriteren van indicaties. Een dergelijke benadering maakt duidelijk deel uit van een ethische denkoefening die elk land op zijn eigen manier moet voeren, maar dit valt buiten het kader van dit onderzoek.

7.2.1. De vraag beperken

Overal ter wereld wijzen richtlijnen en terugbetalingscriteria erop dat er grondig moet worden nagedacht over elke indicatie alvorens een behandeling met Ig's te starten (de ernst van de ziekte, goedkeuring/bevestiging van de diagnose door artsen-specialisten enz.). Er worden strategieën ontwikkeld om de hoeveelheden Ig te beperken door voor elke patiënt de laagste dosis te zoeken die het gewenste klinische resultaat oplevert. De NHS England zette zo een project op om de aanbevolen dosis voor PIT te verlagen (van 2g/kg naar 1g/kg). Dit resulteerde in een aanzienlijke daling van het Ig-verbruik en leverde een besparing van bijna 5 miljoen pond op in 2018-2019.

De internationale richtlijnen beklemtonen ook dat de effecten van behandelingen met Ig om de 6 maanden of jaarlijks opnieuw moeten worden beoordeeld, om te vermijden dat het gebruik van dergelijke kostbare en dure producten onnodig wordt voortgezet. Deze voorzorgsmaatregel werd al in de Belgische terugbetalingscriteria geïntegreerd (zie tabel 2 en KCE-rapport 327).

Onze analyse per indicatie toont echter aan dat de gemiddelde jaarlijkse hoeveelheden Ig's per patiënt in België toenemen, vooral voor IVIg's (toename van doses en toedieningsfrequenties). We kunnen niet bepalen in welke mate deze stijgingen het gevolg zijn van veranderingen in de kenmerken van de behandelde patiënten (leeftijd, gewicht enz.) dan wel van een evolutie in de doseringsstrategieën. Die trend werd ook waargenomen in andere landen die over meer gedetailleerde gegevens beschikken, zoals Engeland.

Naast die strategieën om de gebruikte hoeveelheden Ig's zo klein mogelijk te houden, hebben bepaalde landen een systeem opgezet om de indicaties hiërarchisch in te delen. Frankrijk heeft zo de lijst "*Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines en situation de forte tension d'approvisionnement*", die regelmatig wordt bijgewerkt. In dit document worden de indicaties ingedeeld in de volgorde: prioritair, enkel te gebruiken in levensbedreigende situaties of gevallen waarvoor er geen therapeutische alternatieven zijn, niet-prioritair, en onaanvaardbaar of ongerechtvaardigd bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs. Deze lijst bevat de gekende geregistreerde indicaties en offlabelindicaties, en in geval van schaarste, zijn enkele offlabelindicaties die eerder levensbedreigend kunnen zijn, meer een prioriteit dan een aantal geregistreerde indicaties.

De Belgische wet bepaalt al dat een dergelijke prioriteitenlijst kan worden opgesteld[j]. Maar het terugbetalen van offlabelindicaties gebeurt momenteel voornamelijk via bijzondere regelingen zoals via het Bijzonder Solidariteitsfonds of Unmet medical need programma's van het RIZIV. Het opnemen van off-label indicaties in dezelfde lijst als de geregistreerde, terugbetaalde indicaties - of zelfs het beschouwen van een aantal daarvan als prioriteit – zou misschien een moeilijke koerswijziging zijn in ons land. Het is echter te overwegen als we de onvervulde behoeften ('Unmet medical needs') niet willen missen. Een beslissingsondersteunend instrument dat zou moeten worden ontwikkeld volgens het principe van Unmet Medical Needs, zoals aanbevolen in KCE-rapport 327, kan hierbij helpen.

7.2.2. Het niet-terugbetaald en offlabelgebruik beter in kaart brengen

Zoals reeds gezegd, hebben onze analyses enkel betrekking op het terugbetaalde gedeelte van het Ig-verbruik in België. Het totale volume van het niet-terugbetaalde gebruik, en dus ook van het offlabelgebruik, is nog altijd onbekend. Wij pasten indirecte ramingsmethoden toe, maar onze resultaten bevatten te veel onzekerheden om volledig betrouwbaar te zijn. Bijgevolg beschikken we nog niet over een algemeen beeld van de eventuele Unmet medical needs in België.

Uit onze gegevens blijkt dat het aandeel van het niet-terugbetaalde gebruik varieert tussen 1% (in de ziekenhuissetting) tot 6 à 8% in totaal, afhankelijk van de gegevensbronnen. Een meer gedetailleerde analyse, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen IVIg en SCIg enerzijds en ziekenhuizen en ambulante sector anderzijds, duidt op grotere verschillen (vooral voor SCIg's) tussen de verkoopcijfers van de firma's die in België actief zijn en de terugbetaalde hoeveelheden Ig's die in de RIZIV databank gecapteerd zijn. Het is moeilijk te bepalen of die verschillen het gevolg zijn van niet-terugbetaald gebruik (offlabelindicaties, patiënten die niet gedekt zijn door de Belgische ziekteverzekering), het aanhouden van te grote voorraden of een parallelmarkt (dat laatste geval is alleen mogelijk in de ambulante sector, via de groothandelaars).

De terugbetalingsaanvragen bij het Bijzonder Solidariteitsfonds zijn de laatste drie jaar niet echt toegenomen. Het was echter niet mogelijk om de exacte Ig volumes gefinancierd via deze bron te verkrijgen.

Bovendien is er ook nog een proportie van patiënten met terugbetaalde Ig's in de ziekenhuissetting, waarbij geen officiële vergoedingsindicatie (d.w.z. een diagnostische ICD-code overeenkomend met de 8 terugbetaalde indicaties) kon worden geïdentificeerd. Deze proportie varieerde tussen de verschillende jaren van ongeveer 12% tot 16%. We kunnen niet nagaan of deze percentages te wijten zijn aan fouten of lacunes bij het invoeren van de diagnostische gegevens, of dat het kan wijzen op een mogelijke onvervulde medische behoefte in België.

Het gebruik van Ig's wordt door diverse instanties (RIZIV, FAGG, FOD Volksgezondheid) opgevolgd, maar de informatie die via hun systemen wordt verzameld, blijft onvolledig. Zoals wij in het eerste deel van de studie al hebben aanbevolen, zou een **gecentraliseerde registratie** van de verschillende gegevens over het gebruik van Ig's nuttig zijn, om een meer totaal beeld te krijgen van het gebruik in ons land.

---

[j] Artikel 20/1 van de wet van 5 JULI 1994. - Wet betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong: De Koning kan alle maatregelen nemen met het oog op de uitvoering van dit artikel. Hiertoe bepaalt hij de voorwaarden en nadere regels van: 1° de hiërarchie van indicaties waarvoor de stabiele plasmaderivaten worden voorgeschreven in geval van onvoldoende aanbod van stabiele plasmaderivaten op de markt om aan de vraag van de ziekenhuizen tegemoet te komen (verder: 'marktfalen').

7.2.3. Meer transparant en proactief zijn in het beheer van de voorraden

Door een meer transparant overzicht van de beschikbare Ig -voorraden zou er beter op eventuele bevoorradingsproblemen kunnen worden geanticipeerd, zowel op nationaal niveau (bij een echte nationale schaarste van een product dat de firma niet meer in voorraad heeft, en wat moet worden gemeld op de FarmaStatus-website van het FAGG) als op lokaal niveau (bij uitputting van de voorraad in een ziekenhuis dat zijn gecontracteerde hoeveelheid overschrijdt). Het voorbeeld van Frankrijk kan hier inspirerend zijn. Sinds 2008 publiceert het Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) maandelijks op zijn website de '*Couverture prévisionnelle des besoins en Médicaments Derivés du Sang au niveau national*', gebaseerd op verkoop- en gebruiksgegevens. Een kleurcode geeft aan of er een tekort dreigt binnen de 15 dagen, binnen de 30 dagen, dan wel of er geen tekort wordt verwacht voor de volgende maand. Dit systeem is het resultaat van de samenwerking tussen de overheid en de farmaceutische industrie. Een soortgelijk systeem zou voor België kunnen worden overwogen.

Een globaal en transparant overzicht van de beschikbare voorraden zou het ook mogelijk maken te reageren op een probleem dat wij op het terrein hebben vastgesteld, namelijk dat de gecontracteerde hoeveelheden voor de commerciële aanbestedingen van de ziekenhuizen gebaseerd zijn op de gegevens van het vorige jaar. De ondervraagde apothekers vinden dat ze met het huidige systeem niet snel en efficiënt genoeg kunnen reageren op de marktschommelingen. Ze zouden best over snelle en gedetailleerde info beschikken om hun behoeften te voorspellen. Dat vergt ook weer een snelle registratie van gegevens die specifiek zijn voor de indicaties (best gekoppeld aan de registratie van de gebruikte hoeveelheden, zodat de behoeften nauwkeuriger kunnen worden geraamd per indicatie). Bij een veralgemeend tekort zou het moeten mogelijk zijn om een wettelijke basis te voorzien voor een gecentraliseerde en gecontroleerde distributie van Ig. De manier waarop dit moet worden uitgevoerd, nl. de verdeelsleutels voor ziekenhuizen (en indien nodig voor ambulante zorg), is echter niet zo eenvoudig te bepalen. Transparantie over de beschikbare voorraden in ziekenhuizen zou kunnen helpen, maar het definiëren van de behoefte (per ziekenhuis) zonder specifieke gegevens over de indicaties is niet evident.

Hoewel tot op heden er voor de SCIg minder tekorten waren, kan daar in de heel nabije toekomst verandering in komen, wegens de reeds vermelde sterkere toename van het gebruik van deze toedieningswijze (de COVID pandemie heeft dit versneld omdat thuistoediening meer is aanbevolen i.p.v ziekenhuisopnames). Recent heeft Octapharma de Belgische en Franse artsen opgeroepen om tijdelijk geen nieuwe behandelingen met zijn product Gammanorm® (SCIg) meer te starten, omdat de voorraden bijna zijn opgebruikt. Er moeten dus ook mechanismen worden opgezet om het gebruik van SCIg's in de ambulante sector transparant in kaart te brengen.

AANBEVELINGEN DEEL 1[k]

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:

1. 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**.
2. 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**.
3. **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.

[k] Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen. De aanbevelingen van Deel 1 zijn reeds gepubliceerd in het KCE rapport 327

- 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.

4. Als alternatief kan de mogelijkheid om een aanvraag te doen bij het **Bijzonder Solidariteitsfonds** een optie blijven, tenminste voor de indicaties die voldoen aan de criteria van het Bijzonder Solidariteitsfonds (zoals bijvoorbeeld zeldzame aandoeningen die een bedreiging vormen voor vitale functies)[l]. 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:

5. 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

[l] Meer details: https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/bijzonder-solidariteitsfonds/Paginas/default.aspx

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:

6. 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:

7. **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.
8. **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 polyneuropathie, trombocytopenische purpura, myasthenia gravis, foetaal-neonatale trombocytopenie). Er zijn hierover ook een aantal studies lopende.

Aan de ziekenhuizen, clinici, ziekenhuisapothekers:

9. 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:

10. 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**.

AANBEVELINGEN DEEL 2m

Het tweede deel van dit onderzoek over immunoglobulines heeft als doel hun gebruik in België te beschrijven en informatie te verstrekken over opkomende trends.

In het eerste deel van dit onderzoek (KCE-rapport 327) wijzen we er al op dat het gebruik van een schaars en duur product als immunoglobuline moet worden opgevolgd. Die noodzaak wordt bevestigd door de resultaten van het huidige tweede deel. Vandaag hebben we te maken met een beperkt aanbod en frequente tekorten (ongeacht de oorzaken) en dat zal zich in de nabije toekomst mogelijk nog vaker voordoen. Daarom moet er absoluut transparantere informatie beschikbaar zijn over de indicaties waarvoor Ig's worden gebruikt, en waarvoor ze nuttig kunnen zijn voor de patiënt. Dat vergt 1/ een nauwgezette opvolging van de beschikbare voorraden Ig, 2/ een centrale registratie van de gegevens over het gebruik en 3/ de beslissingstool (lijst van prioritaire indicaties), gebaseerd op het *Unmet Medical Need* principe, die we in ons eerste rapport vermelden. Met die drie elementen moet ons land in staat zijn om snel en efficiënt te reageren op de marktschommelingen.

Op basis van dit tweede deel formuleren we de volgende aanbevelingen:

Aan het FAGG, het RIZIV en de FOD Volksgezondheid:

1. De (beperkte) controle op het gebruik van Ig's wordt momenteel uitgeoefend door verschillende nationale actoren (FAGG, FOD, RIZIV), en ze werken eerder op een ad hoc basis samen. Om proactief en snel te kunnen reageren, moet deze **samenwerking zodanig gestructureerd** zijn dat er **snel een totaalbeeld van de situatie** mogelijk is (niet beperkt tot terugbetaalde Ig, tot de opvolging in een bepaalde setting, of tot Ig van Belgisch plasma). Ook de regelmatige publicatie van statistische gegevens kan worden overwogen (zoals bv. de jaarrapporten in Engeland, Australië en binnenkort in Frankrijk).

Aan de minister van Volksgezondheid, het FAGG, de FOD Volksgezondheid, de farmaceutische firma's, de groothandelaars en de ziekenhuizen:

Betreffende de opvolging van de **Ig-voorraden**

2. Een **systeem** opzetten dat een **globaal overzicht** biedt van de **beschikbare voorraden** (of reserves), met (bij voorkeur automatische) **waarschuwingen voor dreigende tekorten**. Bij het FAGG is momenteel een reflectie gaande rond een instrument voor de opvolging van de voorraden van essentiële/kritische geneesmiddelen.

- De opvolging organiseren van de voorraden bij de **farmaceutische bedrijven en groothandelaars**. In het kader van de nieuwe overeenkomst tussen de regering en de geneesmiddelensector (zie Algemene beleidsnota) zouden de gezondheidsinstanties, de sector en de groothandelaars samen een efficiënt voorraadcontrolesysteem kunnen opzetten voor alle producten die gevoelig zijn voor tekorten. Voor Ig's zou deze follow-up zowel gericht moeten zijn op Ig's geproduceerd door binnenlands plasma (nationale aanbestedingen) als op de Ig's in de commerciële aanbestedingen.
- Een nationale inventaris van de Ig-voorraden in **alle ziekenhuizen** opmaken en die permanent actualiseren, om de transparantie te bevorderen.

Aan de minister van Volksgezondheid, het RIZIV, de ziekenfondsen/adviserend artsen en het FAGG:

Betreffende de opvolging van het **gebruik van Ig's**

3. Het gebruik van **Ig's per indicatie opvolgen**, indien mogelijk zowel voor terugbetaalde als voor niet-terugbetaalde indicaties, en rekening houdend met de juridische en technische aspecten en de gegevensbescherming. Op die manier moet men een algemeen overzicht krijgen van het gebruik van Ig's in België, kan men opkomende trends opsporen en **efficiënt de behoeften voorspellen**.

   Gezien de tijd en middelen die nodig zijn om een doeltreffend centraal registratiesysteem op te zetten (zoals aanbevolen in KCE-rapport 327), zouden in afwachting tijdelijke systemen kunnen worden overwogen, voor het verzamelen van relevante bijkomende gegevens die van nut kunnen zijn voor de prioriteringsbeslissingen:

   - Voor het **t**erugbetaalde gebruik: de wet op de ziekte- en invaliditeitsverzekering aanpassen (de paragrafen §6790100 en §3410000 opsplitsen om de specifieke registratie van alle indicaties mogelijk te maken) en de registratie van de indicaties verplicht maken in alle paragrafen die verband houden met de terugbetaling. De tools die momenteel voor eGezondheid worden ontwikkeld (bv. CIVARS, TARDIS), zouden hiervoor in aanmerking kunnen komen.

[m] Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

- Bij gebrek aan gegevens over de **niet-terugbetaalde indicaties** en omdat het moeilijk is hier op korte termijn een duidelijk beeld van te krijgen, kunnen ze ingeschat worden door de gegevens over de verkoop van Ig's in België te vergelijken met de terugbetalingsgegevens voor de toegestane indicaties. Om die analyse te kunnen uitvoeren, moet de huidige monitoring van de verkoopgegevens door het FAGG worden uitgebreid tot alle Ig's (IVIg en SCIg) op de Belgische markt. Deze gegevens moeten wel voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat de verschillen ook aan andere factoren (zoals een parallelmarkt) te wijten kunnen zijn.
- Daarnaast zou men de informatie van het Bijzonder Solidariteitsfonds en van de *Unmet Medical Need* programma's kunnen integreren, om een volledige overzicht te verkrijgen van de indicaties waarvoor Ig's worden gebruikt.

4. De gegevens over het gebruik van Ig in de specifieke indicaties zou op regelmatige basis moeten worden gedeeld met de diverse stakeholders. Dit laat toe om de Ig noden efficiënter en nauwkeuriger te identificeren, waardoor de productie door de farmaceutische firma's en het gebruik hierop kan worden afgestemd.

Aan de minister van Volksgezondheid, het FAGG en het RIZIV, de Hoge Gezondheidsraad

5. Het bepalen van prioriteiten en deze te communiceren bij tekorten
   - Een volledige lijst van relevante indicaties voor Ig opstellen, volgens de aanbevelingen in het eerste deel van dit onderzoek (KCE-rapport 327). Deze lijst moet de 8 terugbetaalde indicaties bevatten alsook de offlabelindicaties overwegen. In een eerste fase moet ze met de hulp van Belgische klinisch experten worden opgesteld op basis van de bestaande gegevens en van recente gelijkaardige initiatieven in andere landen. Op langere termijn moet ze regelmatig worden aangepast, met behulp van meer gedetailleerde gegevens specifiek voor elke indicatie.
   - Deze lijst moet onder de voorschrijvende artsen worden verspreid (bv. via nieuwsbrieven zoals in Frankrijk of via richtlijnen zoals in het Verenigd Koninkrijk). De verspreiding moet hen aanmoedigen om in periodes van schaarste alleen Ig's te gebruiken voor indicaties die als hoge prioriteit worden beschouwd en om voor alternatieve behandelingen te kiezen als die beschikbaar zijn.
   - Een soortgelijke communicatie is nodig om het voorschrijven van de kleinste doeltreffende dosis aan te moedigen, o.a. voor chronische indicaties.

COLOFON

Titel:	Polyvalente immunoglobulines - deel 2: Gebruik in België – Synthese
Auteurs:	Christophe De Meester (KCE), Jolyce Bourgeois (KCE), Stephan Devriese (KCE), Lorena San Miguel (KCE)
Project coordinator:	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Redactie synthese:	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Reviewers:	Marie Dauvrin (KCE); Céline Ricour (KCE)
Externe experten:	Frédéric Baron (CHU Liège); Véronique Bissay (UZ Brussel); Jan De Bleecker (UZ Gent / AZ St. Lucas Hospital); Kristel Claeys (UZ Leuven); Joël Daems (INAMI/RIZIV); Els Devriese (CSL.Behring); Marc Dooms (University Hospitals Leuven/Flemish Society of Hospital Pharmacists); Laure Geslin (FAGG-AFMPS); Filomeen Haerynck (UZ Gent); Ann Janssens (UZ Leuven); Annemie Lesage (FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique); Philippe Lewalle (Instituts Jules Bordet); Isabelle Meyts (UZ Leuven); Jean-Marc Minon (CHR de la Citadelle; Thomas De Rijdt (UZ Leuven / ABPH BVZA); Matthias Wallaert (AZ Delta); Jutte van der Werff ten Bosch (UZ Brussel/ ZNA Paola kinderziekenhuis);
Externe validatoren:	Rob Coster (NHS Improvement, England); Jean-Christophe Goffard (Hôpital Erasme, Cliniques universitaires de Bruxelles); Michel Moutschen (CHU Liège)
Acknowledgements:	Alle 40 ziekenhuisapothekers die hebben deelgenomen aan de online enquête; Marina van den Bosch-Vos (Ministerie van Gezondheid, Welvaart en Sport, Nederland); Jo Cameron (National Blood Authority, Australia); Tjonglie Ching (Ministerie van Gezondheid, Welvaart en Sport, Nederland); Irina Cleemput (KCE); Carl Devos (KCE); Martine Dewitte (RIZIV-INAMI); Kris Doggen (Sciensano); Anaïs Fauche (FAGG-AFMPS); Gaelle Guyader (ANSM, France); Jillian Harrison (KCE); Celine Pouppez (KCE); Eva Priem (Octapharma); Sabine Stordeur (KCE); Paul Van Rijn (Sanquin, Nederland); Karen Vermis (UZ Gent); Irm Vinck (KCE); Lieven Zwaenepoel (APB).
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 mogelijks een zekere graad van belangenconflict Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Els Devriese (werkt bij CSL Behring) Eva Priem (werkt bij Octapharma) Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker (‘principal investigator’) of onderzoeker: Jan De Bleecker (CSL Behring gesponsorde studie over het gebruik van IVIg in CIDP)

	Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Jan De Bleecker (CSL Behring, adviesraad omtrent Ig behandeling bij myasthenia gravis en myositis) Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Isabelle Meyts (Seminarie voor kinderartsen over PID –gesponsord door CSL Behring Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Jean-Marc Minon (voorzitterschap); Kristel Claeys (voorzitter neuromusculaire en neurodegeneratieve ziekten - CSL Behring)
Layout:	Ine Verhulst
Disclaimer:	• **De externe experten 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 meerderheidsstem 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 unaniem 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:	23 december 2020
Domein:	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH:	Immunoglobulins, Intravenous, Infusions, Subcutaneous, Medicine/therapeutic use
NLM classificatie:	QW 601
Taal:	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot:	D/2020/10.273/36
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?

De Meester C, Bourgeois J, Devriese S, San Miguel L. Polyvalente immunoglobulines - deel 2: Gebruik in België – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2020. KCE Reports 336As. D/2020/10.273/36.

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