

**Zorginstituut Nederland**Fondsen & Informatie-  
management  
Risicoverevening,  
Beheerskosten & SubsidiesWillem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Datum**

7 mei 2024

**Onze referentie**

2024011555

# memo

Verantwoording regulier onderhoud extreem hoge  
kosten(EHK)-clusters voor vereveningsjaar 2025

## Samenvatting

De extreem hoge kostenclusters (EHK's) zijn FKG-klassen met als doel het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen. Bij de EHK's is de medisch-inhoudelijke indeling losgelaten en zijn met name de empirisch bepaalde kosten leidend voor de indeling in clusters. In regulier onderhoud beoordeelt het Zorginstituut welke middelen voor het komende vereveningsjaar in een EHK moeten worden opgenomen en hoeveel EHK-clusters toegepast moeten worden.

Het Zorginstituut stelt voor om voor vereveningsjaar 2025 27 geneesmiddelen mee te nemen en in 4 verschillende EHK-clusters in te delen. Hierbij stellen we voor om twee middelen over te hevelen van een reguliere FKG-klasse naar een EHK (Binimetinib en Encorafenib). Voor één middel (Nusinersen) geldt dat niet alle indicaties van dit middel risicodragend zijn in 2025: één indicatie zit nog in de sluis, de overige indicaties zijn risicodragend. Dit betekent dat bij indeling in een EHK geldt dat een selectie op indicatie gemaakt moet worden.

### Voorstel EHK-indeling vereveningsjaar 2025

ATC-code	Stofnaam	Huidige FKG (model 2024)	Voorstel FKG (model 2025)
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EC1
A16AA04	MERCAPTAMINE	-	EC1
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EC1
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EC1
S01XA21	MERCAPTAMINE	-	EC1
L01XE41	BINIMETINIB	CAN	EC1
L01XE46	ENCORAFENIB	CAN	EC1
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC2	EC2
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EC2
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EC2
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EC2
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC2	EC2
C10AX12	LOMITAPIDE	EC1	EC2
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EC3
A16AB13	ASFOTASE ALFA	-	EC3
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EC3
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EC3

M09AX07	NUSINERSEN	-	EC3
N07XX08	TAFAMIDIS	EC3	EC3
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EC3
M05BX05	BUROSUMAB	EC3	EC4
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EC4
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EC4
N07XX12	PATISIRAN	EC4	EC4
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EC4
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	EC4	EC4
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	EC4	EC4

Het geneesmiddel Epoprostenol voldoet in principe niet aan de criteria voor een EHK, net als vorig jaar. Dit middel zouden we bij voorkeur overhevelen naar de reguliere FKG-klasse PAH (pulmonale arteriële hypertensie). Vorig jaar is besloten om dit middel toch te handhaven voor de EHK's, omdat de DDD-factor gelijk is aan 0. Dit heeft tot gevolg dat het gebruik van dit middel niet tot indeling in de klasse PAH zou leiden en verzekeraars dus geen compensatie meer zouden ontvangen. Dat geldt nu nog steeds. Wij hebben een verzoek gedaan bij de WHO om een DDD-factor voor dit middel vast te stellen zodat het in de toekomst wel in de klasse PAH kan vallen. We stellen voor om dit middel voor model 2025 nog in de EHK's op te nemen en te monitoren of er inderdaad een DDD-factor voor alle ZI-artikelnnummers beschikbaar komt.<sup>1</sup>

### **Aanpassing beoordelingskader**

Bij het regulier onderhoud voor model 2024 bleek het beoordelingskader bij de selectie van geneesmiddelen voor een EHK ontoereikend voor de beoordeling van (ex-)sluismiddelen. In opdracht van het Zorginstituut heeft SiRM in 2023 onderzoek gedaan naar versnelde opname van passende en innovatie zorg in de risicoverevening. Hieruit is naar voren gekomen dat innovatieve zorg eerder opgenomen kan worden in de risicoverevening door naar risicodragendheid van indicaties van (ex-)sluismiddelen in het vereveningsjaar te kijken. Dit geldt voor zowel de reguliere FKG's als de EHK's. Wij stellen voor het beoordelingskader van de EHK's hierop aan te passen. Daarnaast stellen we voor om het criterium C6 aan te scherpen naar: verzekeraars dragen risico over (alle indicaties van) het geneesmiddel in het vereveningsjaar. Indien niet (geheel) aan dit criterium wordt voldaan (omdat een of meerdere van de indicaties van het middel risicoloos zijn in het vereveningsjaar), zal bij indeling in een EHK een selectie op indicatie moeten plaatsvinden. De selectie ziet erop toe dat alleen de indicaties waarover de verzekeraars risico dragen actief worden ingedeeld in een EHK.

<sup>1</sup> Indien er geen DDD-factor beschikbaar komt stellen we voor om in het groot onderhoud FKG te onderzoeken of de klasse PAH gebruik kan maken van een drempel op basis van receptregels in plaats van DDD's, zodat de DDD-factor geen rol meer speelt. Daarnaast kan onderzocht worden of het mogelijk is om de drempel hybride te maken: dus dat voor sommige middelen in een klasse de DDD-drempel wordt gehanteerd en voor andere middelen een drempel op basis van receptregels.

## 1 Inleiding

De extreem hoge kostenclusters (EHK's) zijn FKG-klassen met als doel het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen. Hierbij is de medisch-inhoudelijke indeling losgelaten en zijn met name de empirisch bepaalde kosten leidend. In jaarlijks regulier onderhoud beoordeelt het Zorginstituut met behulp van een beoordelingskader welke middelen voor het komende vereveningsjaar in een EHK moeten worden opgenomen. Bij dit onderhoud wordt ook onderzocht hoeveel EHK-clusters toegepast moeten worden. Dit memo beschrijft het regulier onderhoud voor vereveningsjaar 2025.

Het volgende hoofdstuk beschrijft het beoordelingskader. In hoofdstuk 3 volgt de selectie van EHK-middelen voor vereveningsjaar 2025. Hoofdstuk 3.4 gaat in op de samenstelling van de EHK-clusters. In hoofdstuk 5 volgen de modelresultaten van de nieuwe indeling. Hoofdstuk 6 bevat de conclusies.

## 2 Beoordelingskader EHK-geneesmiddelen

Uit het regulier onderhoud voor model 2024<sup>2</sup> bleek dat het beoordelingskader over het algemeen goed werkt bij de selectie van geneesmiddelen voor een EHK (zie bijlage 1 voor het beoordelingskader zoals dat is toegepast voor model 2024). Het beoordelingskader bleek echter ontoereikend voor de beoordeling van (ex-)sluismiddelen. Het criterium dat hierop toezag is criterium C6: Verzekeraars dragen risico over het geneesmiddel en het geneesmiddel zit niet meer in de trialphase in het jaar van analyse). Dit criterium was om twee redenen niet toereikend:

- Het was niet duidelijk welk jaar als basis gebruikt moet worden voor de beoordeling van risicodragendheid. Het criterium verwijst naar het jaar van analyse, maar dat kan verschillend geïnterpreteerd worden.
- Het criterium hield geen rekening met het feit dat indicaties in en uit de sluis stromen en niet het geneesmiddel als geheel.

Daarbij was het van belang om ook de aanpak van het regulier onderhoud van de reguliere FKG's mee te nemen, zodat consistente keuzes worden gemaakt. Voor de reguliere FKG's geldt namelijk dat naar risicodragendheid in t-2 wordt gekeken.

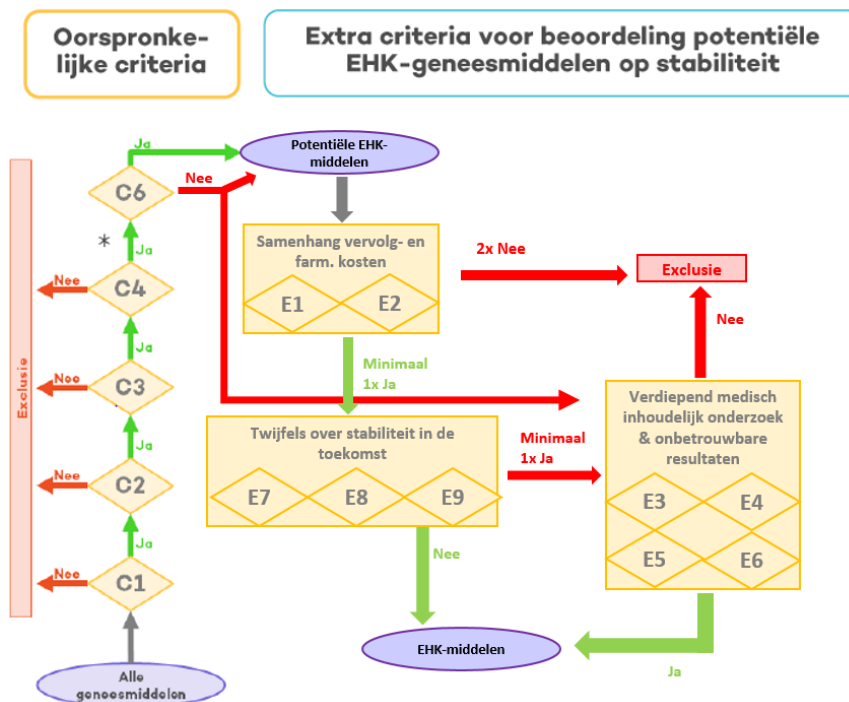
In opdracht van het Zorginstituut heeft SiRM in 2023 onderzoek gedaan naar versnelde opname van passende en innovatie zorg in de risicoverevening. Hieruit is naar voren gekomen dat innovatieve zorg eerder opgenomen kan worden in de risicoverevening door naar risicodragendheid van indicaties van (ex-)sluismiddelen in het vereveningsjaar te kijken (in dit geval: 2025). Dit geldt voor zowel de reguliere FKG's als de EHK's. Wij stellen voor het beoordelingskader van de EHK's hierop aan te passen. Daarnaast stellen we voor om het criterium C6 aan te scherpen naar: verzekeraars dragen risico over (alle indicaties van) het geneesmiddel in het vereveningsjaar. Indien niet (geheel) aan dit criterium wordt

---

<sup>2</sup> Zie Verantwoording regulier onderhoud extreem hoge kosten (EHK)-clusters voor vereveningsjaar 2024

voldaan (omdat een of meerdere van de indicaties van het middel risicoloos zijn in het vereveningsjaar), zal bij indeling in een EHK een selectie op indicatie moeten plaatsvinden. De selectie ziet erop toe dat alleen de indicaties waarover de verzekeraars risico dragen actief worden ingedeeld in een EHK. We hebben het beoordelingskader hierop aangepast, zie figuur 1 en box 1.

Figuur 1 Het beoordelingskader dat voor model 2025 wordt gebruikt



**Box 1 Beschrijving van de criteria in het beoordelingskader**

- Empirische criteria (beide voldoen)*
- C1. De gemiddelde vervolgcosten van gebruikers zijn minimaal € 100.000
  - C2. De gemiddelde meerkosten van gebruikers zijn minimaal € 50.000
- Medisch-inhoudelijke criteria (beide voldoen)*
- C3. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor een chronische aandoening
  - C4. De vervolgcosten worden met name veroorzaakt door de chronische aandoening
- Overige criteria (indien niet voldaan, selectie op indicatie nodig)*
- C6. Verzekeraars dragen risico over (alle indicaties van) het geneesmiddel in het vereveningsjaar.
- Inclusiecriteria (minimaal 1x voldoen)*
- E1. De gemiddelde farmaceutische vervolgcosten van gebruikers zijn minimaal € 90.000
  - E2. De gemiddelde vergoeding per gebruiker is minimaal € 90.000 in jaar t-1, t en t+1<sup>1</sup>
- Signaleringscriteria (bij minimaal 1x voldoen volgt verdiepend onderzoek)*
- E7. Er is een sterke daling of stijging (+/- 25%) in de gemiddelde vergoeding per gebruiker in t+1 t.o.v. t
  - E8. Er is een verdubbeling of halvering van het aantal gebruikers in t+1 t.o.v. t
  - E9. Er is een sterke daling of stijging (+/- 25%) in de gemiddelde farmaceutische vervolgcosten per gebruiker in t t.o.v. t-1

*Verdiepend medisch-inhoudelijk onderzoek en onbetrouwbare resultaten*

- E3. De gemiddelde vergoeding per gebruiker is lager dan € 50.000 in jaar t
- E4. Het geneesmiddel is in jaar t-1 nieuw op de markt
- E5. De prevalentie van het geneesmiddel is kleiner of gelijk aan 5 verzekerdenjaren
- E6. De variantiecoëfficiënt<sup>2</sup> van de vervolgcosten is hoger dan 50%

<sup>1</sup> t is het kostenjaar van het regulier onderhoud.

<sup>2</sup> de variantiecoëfficiënt is per gebruikersgroep de standaarddeviatie van de vervolgcosten gedeeld door de gemiddelde vervolgcosten.

Voor ieder geneesmiddel worden de criteria uit het beoordelingskader via een stroomschema doorlopen om tot een eindoordeel te komen. Als middelen niet aan de empirische of medisch-inhoudelijke criteria voldoen (de zogenoemde C-criteria), vallen ze af (m.u.v. criterium C6). Als ze hier wel aan voldoen, volgt beoordeling op basis van de E-criteria. Omdat de EHK's primair zijn ontwikkeld om het gebruik van extreem dure geneesmiddelen te verevenen, is het allereerst van belang dat geneesmiddelen leiden tot hoge farmaceutische vervolgcosten (E1) en/of dat er sprake is van een hoge vergoeding per gebruiker (E2). Als geneesmiddelen aan één van deze criteria voldoen, volgt een toets op stabiliteit (via criteria E7, E8 en E9). Middelen waarbij geen twijfels zijn over de stabiliteit, worden aangemerkt als EHK-middel. Als er wel twijfels zijn over de stabiliteit volgt verdiepend medisch-inhoudelijk onderzoek voordat wordt bepaald of het geneesmiddel in een EHK thuishoort. In dit geval worden ook de criteria E3 tot en met E6 beoordeeld. Deze zijn ontwikkeld om te toetsen of de middelen niet 'per toeval' op de lijst zijn gekomen en er dus een kans op onbetrouwbare resultaten is. Ook voor de middelen die niet voldoen aan C6 volgt medisch-inhoudelijk onderzoek om na te gaan welke indicaties risicodragend zijn en welke niet.

## 3 Selectie van EHK-middelen voor model 2025

### 3.1 Gebruikte gegevens

Om het regulier onderhoud voor de EHK's uit te kunnen voeren, is het nodig om inzicht te hebben in de vervolg- en meerkosten van verzekerden. Dat kan op basis van het OT-bestand. We koppelen hiervoor de volgende bestanden:

- *OT-bestand 2024*  
Dit bestand bevat per verzekerde de zorgkosten in 2021 en de FKG-indeling op basis van farmaciegebruik in 2020. Daarnaast bevat dit bestand de extramurale en intramurale farmaceutische vervolgcosten in 2021.
- *Declaratiegegevens farmacie en add-on in 2020*  
Het gaat hier om de declaratiegegevens voor extramurale farmacie en add-on geneesmiddelen. Deze bestanden zijn op het niveau van een declaratie en bevatten onder andere het voorgeschreven geneesmiddel. We hebben deze bestanden verrijkt met de ATC-code en stofnaam van de werkzame stof op basis van de G-standaard.
- *Informatie over vergoedingen en aantallen gebruikers in de GIP-databank in 2020, 2021 en 2022.*  
Informatie uit de GIP-databank wordt gebruikt om inzicht te krijgen in de gemiddelde vergoeding per gebruiker en de stabiliteit hiervan. De criteria E2,

E3, E7 en E8 zijn gebaseerd op deze cijfers.

In de beoordeling van de geneesmiddelen kijken we zowel naar de farmaceutische vervolggkosten in 2021 als de vergoeding per gebruiker in 2021. Het is goed om te realiseren dat het hier twee verschillende grootheden betreft. De farmaceutische vervolggkosten geven een beeld van de kosten die de verzekerden in 2021 maken als zij deze middelen in 2020 gebruiken. Het is dus niet per definitie het geval dat deze mensen in 2021 het middel ook nog gebruiken. Daarnaast betreft dit de totale farmaceutische kosten die verzekerden in 2021 maken en dus niet de vervolggkosten van een specifiek middel. In deze kosten zijn prijsafspraken verwerkt.

De vergoeding per gebruiker in 2021 geeft een beeld van de gemiddelde vergoedingen die in 2021 zijn uitgekeerd voor de verzekerden die dit middel in 2021 gebruiken. Dit geeft inzicht in de kosten van het specifieke middel. Voor de gegevens op basis van de GIP-databank geldt dat bij de interpretatie enige voorzichtigheid geboden is. Allereerst zijn in de GIP-databank de prijsafspraken niet verwerkt. De uiteindelijke feitelijke vergoeding kan dus lager zijn. Daarnaast geeft GIP-databank een vertekening in het aantal gebruikers als er een nieuw geneesmiddel bijkomt en patiënten gedurende het jaar overstappen op dit nieuwe middel. Dan telt deze gebruiker bij beide middelen als één persoon mee en wordt de gemiddelde vergoeding berekend over het gehele jaar. Dit resulteert dan in een lage gemiddelde vergoeding per gebruiker. Tot slot geeft de GIP-databank alleen inzicht in de direct gemaakte kosten en niet in de vervolggkosten. Hierdoor kunnen geneesmiddelen van jaar op jaar duur zijn, maar niet voorspellend voor de zorgkosten van een jaar later. Dit treedt op wanneer het geneesmiddel slechts kortdurend of eenmalig gebruikt wordt.

### **3.2 Toepassing empirische criteria (C1 & C2)**

We starten de selectie van EHK-middelen met toepassing van de criteria C1 en C2.<sup>3</sup> Er zijn 62 middelen die aan C1 (gemiddelde vervolggkosten van minimaal € 100.000) voldoen en 45 middelen die aan C1 én C2 (gemiddelde meerkosten van minimaal € 50.000) voldoen. Deze 62 middelen staan in tabel 1, onderaan dit hoofdstuk. Een middel dat in model 2024 in een EHK zat voldoet niet aan criterium C2. Het gaat om Epoprostenol (B01AC09). In deze paragraaf lichten we ons voorstel voor dit middel toe.

#### *Epoprostenol – voorstel om toch op te nemen in een EHK vanwege ontbrekende DDD-factor*

Epoprostenol voldoet in principe niet aan de criteria voor een EHK, net als vorig jaar (de meerkosten zijn met ongeveer 40.000 euro te laag voor C2). Dit middel zouden we bij voorkeur willen afwijzen voor de EHK's en overhevelen naar de reguliere FKG-klasse PAH (pulmonale arteriële hypertensie). Dit geneesmiddel

---

<sup>3</sup> Om de meerkosten voor C2 te berekenen, schatten we het model opnieuw. Daarbij worden de middelen uit de C1-lijst niet ingedeeld in een FKG om zo een zuiver beeld te krijgen van de meerkosten voor deze middelen. We hanteren bij de schatting als basis het uitgangsmodel 2024 met toepassing van constrained regression en waarbij de normbedragen van vijf HKG-klassen op nul zijn gesteld.

wordt ingezet voor de behandeling van PAH en is vergelijkbaar met andere middelen in deze klasse. Vorig jaar is echter besloten dit middel te handhaven voor de EHK's, omdat de FKG-klasse PAH een grens op basis van DDD's (standaarddagdoseringen) kent, terwijl de EHK's uitgaan van receptregels. Voor Epoprostenol is in de jaren 2016 tot met 2023 voor alle beschikbare artikelen geen DDD-factor opgenomen in de G-standaard (de DDD-factor is gelijk aan 0). Het aantal DDD's per verzekerde berekenen we door de totale afgeleverde hoeveelheid van een geneesmiddel te vermenigvuldigen met de DDD-factor. Als de DDD-factor gelijk aan nul is, wordt het aantal DDD's Epoprostenol per verzekerde dus ook gelijkgesteld aan nul. Het gebruik hiervan zal dan niet tot indeling in de klasse PAH leiden en verzekeraars ontvangen hier dan geen compensatie meer voor. Wij hebben een verzoek gedaan bij de WHO om een DDD-factor voor dit middel vast te stellen zodat het in de toekomst wel in de klasse PAH kan vallen. Dit is besproken in het werkgroepoverleg van de WHO in maart 2024. De eventuele vastgestelde DDD-factor is nog niet in de G-standaard van april beland. Deze aanpassing kan daarom niet meer verwerkt worden in dit EHK-onderhoud.

We stellen voor om dit middel voor 2025 nog in de EHK's op te nemen en te monitoren of er inderdaad een DDD-factor voor alle ZI-artikelnnummers beschikbaar komt. Indien er geen DDD-factor beschikbaar komt, stellen we voor om in het groot onderhoud FKG te onderzoeken of de klasse PAH gebruik kan maken van een drempel op basis van receptregels in plaats van DDD's, zodat de DDD-factor geen rol meer speelt. Daarnaast kan onderzocht worden of het mogelijk is om de drempel hybride te maken: dus dat voor sommige middelen in een klasse de DDD-drempel wordt gehanteerd en voor andere middelen een drempel op basis van receptregels.

### **3.3 Toepassing overige criteria**

Voor de 45 middelen die aan C2 voldoen, zijn alle criteria uit het beoordelingskader ingevuld (Tabel 1). Bij de beoordeling van deze middelen maken we onderscheid naar de wijze waarop zij zijn ingedeeld in model 2024: in een EHK, een reguliere FKG of helemaal niet ingedeeld. We bespreken de middelen per categorie apart. De reden hiervoor is dat bij middelen die nu al in een EHK of reguliere FKG zitten de beoordeling of het om een chronische aandoening gaat al is gedaan in voorgaande jaren. Zij voldoen dus allen aan de medisch-inhoudelijke criteria C3 & C4. Bij nieuwe middelen is dat niet automatisch het geval.

Van de 45 middelen die aan C1 en C2 voldoen, zaten er 20 in model 2023 ook in een EHK en 14 middelen zaten in model 2024 in een reguliere FKG (allemaal in de FKG-klasse CAN 'Kanker o.b.v. add-on'). De overige 11 middelen zijn niet eerder ingedeeld.

#### *3.3.1 Huidige EHK-middelen*

De 20 middelen die aan de criteria C1 & C2 voldoen én in model 2024 in een EHK zitten, voldoen allen automatisch aan de medisch-inhoudelijke criteria C3 & C4. Verzekeraars dragen bovendien over alle indicaties van deze middelen risico (C6).

Voor deze middelen geldt daarnaast dat zij voldoen aan de criteria hoge farmaceutische vervolgcosten en/of hoge vergoeding per gebruiker (E1 en/of E2). Dit betekent dat zij via het stroomschema uit het beoordelingskader naar de signaleringscriteria gaan (E7, E8 en E9). Bij vier middelen is sprake van een signalering omdat de farmaciekosten of aantal gebruikers zijn gestegen.<sup>4</sup> Bij drie andere middelen is sprake van signalering omdat de farmaciekosten of vergoeding per gebruiker zijn gedaald.<sup>5</sup> In alle gevallen is deze nog steeds hoog en is er geen aanleiding om deze middelen af te wijzen voor een EHK.

### *3.3.2 Middelen in een reguliere FKG*

Ook de 14 middelen die aan de criteria C1 & C2 voldoen en in model 2024 in een reguliere FKG zitten, voldoen automatisch aan de medisch-inhoudelijke criteria C3 & C4. Verzekeraars dragen bovendien – op Isatuximab (L01FC02) na – risico over alle indicaties (C6). Voor tien middelen geldt dat zij niet voldoen aan de criteria hoge farmaceutische vervolgcosten en/of hoge vergoeding per gebruiker (E1 en/of E2). Ze komen dus niet in aanmerking voor een EHK en blijven in hun reguliere FKG-klasse (in alle gevallen FKG-klasse CAN). De overige vier middelen gaan via het stroomschema uit het beoordelingskader naar de signaleringscriteria (E7, E8 en E9) of worden aangemerkt als EHK-middel. Deze middelen worden hieronder elk apart besproken.

#### *Isatuximab – voorstel om in de reguliere FKG-klasse CAN te houden.*

Dit middel is per oktober en november 2020 voor twee indicaties op de markt gekomen, beide indicaties vallen onder variabele kosten in 2025. Gebruikers van dit middel laten hoge farmaceutische vervolgcosten zien in 2021, maar een relatief lage vergoeding per gebruiker. De berekende hoge farmaceutische vervolgcosten laten echter een incorrect beeld zien. Het aantal gebruikers van Isatuximab in 2020 is klein en gebruikers van dit middel hebben een verhoogde sterftekans. Dit leidt ertoe dat het totaal aantal verzekerdenjaren van Isatuximab in 2020 kleiner is dan 1. Hierdoor worden de gemiddelde farmaceutische vervolgcosten in de berekening opgeblazen. Ons voorstel is om dit middel in de reguliere FKG-klasse CAN te houden.

#### *Dinutuximab beta – voorstel om in de reguliere FKG-klasse CAN te houden.*

Dit middel zat in model 2022 in een EHK, maar voldeed voor model 2023 en 2024 niet aan criteria C1 en C2. Om die reden is het middel vanaf model 2023 overgeheveld naar de reguliere FKG-klasse CAN. Nadere analyse van de gebruikers van Dinutuximab beta laat zien dat de hoge vervolgcosten vooral veroorzaakt worden door hoge ziekenhuiskosten. De spreiding tussen verzekerden is hierbij groot: sommige verzekerden maken nauwelijks kosten, andere hebben kosten van meer dan €400.000. De hoge kosten worden veroorzaakt door één specifiek zorgproduct: zeer intensief onderzoek en behandeling tijdens vervolcontact bij vaste (solide) tumoren<sup>6</sup>. De EHK's zijn in principe bedoeld om

---

<sup>4</sup> Het gaat om de middelen Alglucosidase alfa (A16AB07), Tafamidis (N07XX08), Eculizumab (L04AA25) en Lomitapide (C10AX12).

<sup>5</sup> Het gaat om de middelen Velaglucerase alfa (A16AB10), Imiglucerase (A16AB02) en Agalsidase alfa (A16AB03).

<sup>6</sup> Mogelijk kan in het volgend groot onderhoud van DKG\_C specifiek naar deze dure zorgproducten gekeken worden.



het gebruik van extreem dure middelen te verevenen. Dit middel voldoet daar niet aan, omdat de hoge kosten met name door ziekenhuisgebruik komen. We stellen voor om dit middel in de reguliere FKG-klasse CAN te houden.

*Binimetinib en Encorafenib – voorstel om op te nemen als EHK-middelen.*

Beide middelen voldoen aan de criteria voor hoge vervolg- en meerkosten en laten hoge farmaceutische vervolgkosten zien. Echter is de vergoeding per gebruiker voor beide middelen relatief laag (circa €27.000 per middel). Nadere analyse laat zien dat alle gebruikers van Binimetinib ook Encorafenib gebruiken. Beide middelen worden in een combinatiebehandeling ingezet voor de behandeling van melanoom. Voor de gebruikers van Encorafenib geldt dat 93% ook Binimetinib gebruikt. De overige 7% gebruikt veelal een combinatie met andere middelen (waaronder Cetuximab). Wanneer we kijken naar de vergoeding per gebruiker, moet er gekeken worden naar de totale vergoeding voor de combinatie van beide middelen.

We zien een stijging in het aantal gebruikers van Encorafenib van 345 in 2020 naar 534 gebruikers in 2021 (en verder naar 624 gebruikers in 2022). Deze stijging wordt deels verklaard doordat Encorafenib sinds 2021 ook vergoed wordt in een combinatie met Cetuximab voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De vergoeding per gebruiker voor Cetuximab is relatief laag (circa €12.000 in 2021 en 2022). Deze combinatiebehandeling is hierdoor minder duur dan de combinatiebehandeling met Binimetinib. Een tweede verklaring voor de stijging van het aantal gebruikers van Encorafenib is dat het gebruik van de combinatiebehandeling met Binimetinib stijgt. Dit is te zien aan de stijging van het aantal verzekerden die zowel Binimetinib als Encorafenib gebruiken van 319 in 2020 naar 409 in 2021. Dit komt waarschijnlijk door ingroei van deze combinatiebehandeling die in 2019 op de markt is gekomen.

Het aandeel gebruikers van Encorafenib die de combinatiebehandeling met Binimetinib gebruikt is 76% in 2021 (t.o.v. 93% in 2020). Op basis van de informatie die op dit moment beschikbaar is verwachten we dat de farmaceutische vervolgkosten van de gebruikers van zowel Binimetinib als van Encorafenib hoog blijven. We stellen voor beide middelen op te nemen in een EHK.

*3.3.3 Middelen die nog niet in een EHK of reguliere FKG zitten*

Van de 11 middelen die voldoen aan C1 & C2, maar nog niet in een EHK of reguliere FKG zitten, zijn de medisch-inhoudelijke criteria beoordeeld door experts van verzekeraars, VWS en het Zorginstituut. Hieruit volgt dat het bij 6 geneesmiddelen niet om een chronische aandoening gaat. Deze middelen vallen af als EHK-middel. Tabel 2 geeft de nadere onderbouwing.

**Tabel 2 6 nieuwe geneesmiddelen duiden niet op een chronische aandoening**

ATC-code	Stofnaam	Chronische aandoening?	Argumentatie
A16AA04	MERCAPTAMINE	Ja	Dit middel wordt gebruikt door patiënten met cystinose. Dit betreft een autosomaal recessieve lysosomale stapelingsziekte. Het gaat om een erfelijke stofwisselingsziekte. De oorzaak is een

A16AB13	ASFOTASE ALFA	Ja	afwijking in een gen. Dit middel wordt gebruikt voor langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met botmanifestaties bij hypofosfatasia. Dit is een zeldzame erfelijke ziekte, dat vooral gekenmerkt wordt door een abnormale mineralisatie van het bot. De oorzaak is een afwijking in een gen.
B01AX01	DEFIBROTIDE <sup>1</sup>	Nee	Dit middel wordt gebruikt bij ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte. Deze treedt op na hematopoëtische stamceltransplantatie. Dit treedt acuut op. De duur van de behandeling is volgens de richtlijn 2-3 weken. Dit is daarmee niet chronisch. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk door de stamceltransplantatie of de onderliggende aandoening waarvoor deze transplantatie nodig is.
B05BA01	AMINOZUREN	Nee	Aminozuren zijn een onderdeel van totale parenterale voeding, naast glucose, vet en elektrolyten. Het gaat niet om een specifieke chronische aandoening. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk door de onderliggende aandoening.
J01DI54	CEFTOLOZAAN/TAZOBACTAM	Nee	Dit middel wordt gebruikt bij infecties (o.a. gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties, in het ziekenhuis opgelopen pneumonie). Het middel wordt als een kuur gegeven van 7 en 4-14 dagen, afhankelijk van de infectie. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk doordat de infectie een complicatie bij een onderliggende aandoening is.
J01EE03	TRIMETHOPRIM/SULFAMETROL <sup>1</sup>	Nee	Dit middel wordt gebruikt bij infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor trimethoprim/sulfametrol, wanneer een enkelvoudig middel niet geschikt is en wanneer parenterale toediening aangewezen is. Het gaat bijvoorbeeld om infecties van urinewegen, maag-darmkanaal, luchtwegen en geslachtsziekten. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk door de onderliggende aandoening.
J02AX01	FLUCYTOSINE	Nee	Dit middel is een schimmelmiddel dat tijdelijk wordt gegeven. Bij Cryptokokkenmeningitis wordt het als een kuur van ten minste 2 weken als infuus intramuraal gegeven. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk doordat de schimmel- of gistinfectie een complicatie is van verminderde afweer. Deze hangt waarschijnlijk samen met de onderliggende aandoening.
L01XL04	TISAGENLECLEUCEL <sup>1</sup>	Ja	Dit middel wordt gebruikt bij: <ul style="list-style-type: none"> <li>- refractaire B-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL) bij kinderen en volwassenen tot en met 25 jaar, met een recidief na beenmergtransplantatie of in geval van een tweede of latere recidief van B-cel ALL;</li> <li>- recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) bij volwassenen, als derdelijnsbehandeling;</li> <li>- recidief of refractair folliculair lymfoom (FL) bij volwassenen, na ≥ 2 lijnen systemische therapie</li> </ul> ALL, DLBCL en FL zijn chronische aandoeningen. Injectie met dit middel is eenmalig (CAR-T).
M09AX07	NUSINERSEN <sup>1</sup>	Ja	Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van 5q spinale

S01XA21	MERCAPTAMINE	Ja	<p>musculaire atrofie (SMA). SMA is een chronische aandoening. Dit middel wordt gebruikt door patiënten met cystinose. Dit betreft een autosomaal recessieve lysosomale stapelingsziekte. Het gaat om een erfelijke stofwisselingsziekte. De oorzaak is een afwijking in een gen.</p>
V04CX	AZIJNZUUR	Nee	<p>Dit middel wordt ingezet bij natte acute otitis. Het gaat hierbij om een ontsteking aan het oor. De hoge vervolgcosten komen waarschijnlijk doordat de infectie een complicatie bij een onderliggende aandoening is.</p>

<sup>1</sup> Deze middelen zijn in vorig regulier onderhoud al medisch-inhoudelijk beoordeeld.

Voor de 5 geneesmiddelen die duiden op een chronische aandoening is het beoordelingskader verder doorlopen. Hieronder gaan we hier nader op in.

*Mercaptamine – voorstel om beide ATC-codes van dit middel op te nemen als EHK-middel*

Dit middel voldoet aan het criterium voor hoge farmaceutische vervolgcosten. De vergoeding per gebruiker in 2021 is echter relatief laag met ongeveer € 40.000. Uit nadere analyse blijkt dat veel verzekerden beide ATC-codes (A16AA04 en S01XA21) voor Mercaptamine naast elkaar gebruiken. Het gaat hier om twee verschillende toedieningsvormen van dezelfde werkzame stof: capsules en oogdruppels. Ruim 90% van de gebruikers van capsules, gebruikt ook de oogdruppels. Dit verklaart de lagere vergoeding per gebruiker die het GIP laat zien voor de twee losse ATC-codes in 2020 en 2021. Dit betreft namelijk alleen de vergoeding van de desbetreffende ATC-code. Voor een juiste beoordeling zouden deze dus bij elkaar opgeteld moeten worden. Omdat het om dezelfde werkzame stof voor dezelfde chronische aandoening gaat, stellen we voor om dit middel (voor beide ATC-codes) toe te wijzen aan een EHK.

*Asfotase alfa – voorstel om op te nemen als EHK-middel*

De gebruikers van Asfotase alfa hebben zeer hoge (farmaceutische) vervolgcosten en een zeer hoge vergoeding per gebruiker. Dit middel voldoet daarmee duidelijk aan de criteria voor opname in een EHK.

*Tisagenlecleucel – voorstel om niet toe te wijzen als EHK-middel, opname in FKG-klasse CAN*

Dit middel voldoet aan de criteria voor hoge vervolg- en meerkosten, en laat een hoge vergoeding per gebruiker zien. De farmaceutische vervolgcosten zijn met circa €37.000 echter relatief laag. Dat komt doordat het hierbij om een CAR-T therapie gaat, in principe een eenmalige toediening. De hoge farmaciekosten worden dus in jaar t-1 gemaakt. Nadere analyse laat zien dat de hoge vervolgcosten worden veroorzaakt door ziekenhuiskosten. Het gaat hier om een aantal dure zorgproducten die samenhangen met stamceltransplantatie of zeer intensief onderzoek en behandeling van kanker.

EHK's zijn in principe bedoeld om het gebruik van extreem dure middelen te verevenen. Dit middel voldoet daar beperkt aan omdat de hoge farmaciekosten eenmalig zijn én in jaar t-1 vallen. De farmaceutische vervolgcosten in jaar t zijn

relatief beperkt vanwege de eenmalige toediening. Uit eerder WOR-onderzoek over de verevening van extreem dure behandelingen is geconcludeerd dat de verevening van dit soort middelen niet via de reguliere ex-ante kenmerken, maar via de ex-post hogekostencompensatie (HKC) gebeurt (WOR1138). Om die reden stellen wij voor om het middel in de reguliere FKG-klasse CAN in te delen. Hierbij geldt dat een selectie op indicatie gemaakt moet worden, want dit middel voldoet niet aan criterium C6: twee indicaties zijn risicodragend in 2025, één indicatie valt onder de risicoloze periode in 2025 en één indicatie zit nog in de sluis.

*Nusinersen – voorstel om op te nemen als EHK-middel, met een selectie op indicaties*

De gebruikers van Nusinersen hebben hoge (farmaceutische) vervolgcosten en een hoge vergoeding per gebruiker. Dit middel voldoet daarmee aan de criteria voor opname in een EHK. Dit middel voldoet echter niet aan criterium C6: niet alle indicaties van dit middel zijn risicodragend. Dit betekent dat bij indeling in een EHK geldt dat een selectie op indicatie gemaakt moet worden: één indicatie zit nog in de sluis, de overige indicaties zijn risicodragend.

### 3.4 Conclusies

Na toepassing van de criteria uit het beoordelingskader en de medisch-inhoudelijke verdiepende onderzoeken komen we tot het volgende voorstel voor vereveningsjaar 2025.

#### **Voorstel selectie EHK-middelen vereveningsjaar 2025**

<b>ATC-code</b>	<b>Stofnaam</b>	<b>Huidige FKG (model 2024)</b>	<b>Voorstel FKG (model 2025)</b>
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EHK
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EHK
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	EC4	EHK
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	EC4	EHK
N07XX12	PATISIRAN	EC4	EHK
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EHK
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EHK
M05BX05	BUROSUMAB	EC3	EHK
N07XX08	TAFAMIDIS	EC3	EHK
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC2	EHK
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC2	EHK
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EHK
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EHK
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EHK
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EHK
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EHK
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EHK
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EHK
C10AX12	LOMITAPIDE	EC1	EHK
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EHK
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EHK
L01XE41	BINIMETINIB	CAN	EHK
L01XE46	ENCORAFENIB	CAN	EHK

A16AA04	MERCAPTAMINE	-	EHK
A16AB13	ASFOTASE ALFA	-	EHK
M09AX07	NUSINERSEN	-	EHK
S01XA21	MERCAPTAMINE	-	EHK

---

**Tabel 1 Invulling van het beoordelingskader voor 62 potentiële EHK-middelen**

ATC-code	Stofnaam	Indeling		Kosten t (gem. x € 1.000)			Vzja- ren	GIP databank						Inclusie		Signalering				
		Huidig e FKG (2024)	Voor stel 2025	Vervol g- kosten (C1)	Meer- kosten (C2)	Farm. vervolg- kosten		Verg. gebr. t- 1	Verg. gebr. t	Verg. gebr. t+1	Gebr t-1	Gebr t	Gebr t+1	C3 & C6 C4	E1	E2	E7	E8	E9	
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EHK	117	56	110	50	142	101	122	52	63	64	Ja	1	1	1	0	0	1
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EHK	210	175	177	8	164	150	125	8	6	2	Ja	1	1	1	0	1	0
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EHK	165	113	159	98	181	155	146	99	111	110	Ja	1	1	1	0	0	0
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EHK	108	52	98	16	92	98	86	16	13	11	Ja	1	1	0	0	0	0
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EHK	125	41	92	31	31	36	20	36	30	32	Ja	1	1	0	1	0	0
C10AX12	LOMITAPIDE	EC1	EHK	184	143	172	9	174	238	213	9	9	9	Ja	1	1	1	0	0	1
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EHK	136	96	127	190	116	124	121	195	215	238	Ja	1	1	1	0	0	0
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC2	EHK	198	143	151	18	125	124	96	18	19	24	Ja	1	1	1	0	0	0
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC2	EHK	159	95	154	16	174	104	83	15	16	4	Ja	1	1	0	0	1	0
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EHK	233	169	226	12	199	213	223	11	14	15	Ja	1	1	1	0	0	0
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EHK	217	134	188	21	149	140	145	25	23	35	Ja	1	1	1	0	0	0
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EHK	272	207	252	122	287	248	214	124	139	170	Ja	1	1	1	0	0	1
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EHK	332	261	306	15	307	274	280	17	18	17	Ja	1	1	1	0	0	0
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EHK	482	407	460	135	505	439	411	136	143	145	Ja	1	1	1	0	0	1
M05BX05	BUROSUMAB	EC3	EHK	386	349	381	18	300	275	316	18	28	35	Ja	1	1	1	0	0	0
N07XX08	TAFAMIDIS	EC3	EHK	272	232	258	35	108	84	94	36	42	286	Ja	1	1	0	0	1	0
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EHK	597	473	520	12	574	517	485	12	12	12	Ja	1	1	1	0	0	0
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EHK	507	392	429	15	458	412	447	17	16	13	Ja	1	1	1	0	0	0
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	EC4	EHK	1.276	1.199	1.245	<5	1.314	1.280	1.595	4	5	4	Ja	1	1	1	0	0	0

ATC-code	Stofnaam	Huidig e FKG (2024)	Voor stel 2025	Vervol g- kosten (C1)	Meer- kosten (C2)	Farm. vervolg- kosten	Vzja- ren	Verg. gebr. t- 1	Verg. gebr. t	Verg. gebr. t+1	Gebr t-1	Gebr t	Gebr t+1	C3 & C4	C6	E1	E2	E7	E8	E9
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	EC4	EHK	746	668	702	6	631	666	637	6	8	11	Ja	1	1	1	0	0	0
N07XX12	PATISIRAN	EC4	EHK	498	454	478	29	386	373	377	29	40	53	Ja	1	1	1	0	0	0
L01BB07	NELARABINE	CAN	CAN	164	113	10	<5	18	22	15	7	6	4	Ja	1	0	0	1	0	1
L01BC08	DECITABINE	CAN	CAN	103	44	32	82	24	21	20	181	175	182	Ja	1	0	0	0	0	1
L01DB06	IDARUBICINE	CAN	CAN	109	54	19	57	1	0	0	85	66	48	Ja	1	0	0	0	0	0
L01DB07	MITOXANTRON	CAN	CAN	144	99	36	65	0	1	1	82	66	46	Ja	1	0	0	1	0	0
L01XC	ISATUXIMAB	CAN	CAN	238	165	142	<5	14	38	58	2	48	57	Ja	0	1	0	1	0	.
L01XC16	DINUTUXIMAB BETA	CAN	CAN	209	150	62	15	112	152	189	21	25	28	Ja	1	0	1	0	0	1
L01XC19	BLINATUMOMAB	CAN	CAN	163	86	49	18	88	109	85	26	20	21	Ja	1	0	0	0	0	1
L01XC23	ELOTUZUMAB	CAN	CAN	139	44	99	19	28	35	39	37	84	88	Ja	1	1	0	0	0	1
L01XC26	INOTUZUMAB	CAN	CAN	169	88	43	7	67	65	62	13	16	20	Ja	1	0	0	0	0	1
L01XE23	DABRAFENIB	CAN	CAN	101	46	82	385	29	28	28	643	732	743	Ja	1	0	0	0	0	0
L01XE25	TRAMETINIB	CAN	CAN	102	48	83	376	29	29	29	627	721	724	Ja	1	0	0	0	0	0
L01XE39	MIDOSTAURINE	CAN	CAN	105	56	45	68	46	52	62	92	70	57	Ja	1	0	0	0	0	0
L01XE41	BINIMETINIB	CAN	EHK	118	67	97	186	26	26	25	319	408	460	Ja	1	1	0	0	0	0
L01XE46	ENCORAFENIB	CAN	EHK	117	67	95	198	28	29	26	345	534	624	Ja	1	1	0	0	0	0
L01XX17	TOPOTECAN	CAN	CAN	108	68	22	68	2	1	1	357	359	305	Ja	1	0	0	1	0	1
L01XX24	PEGASPARGASE	CAN	CAN	109	63	20	242	7	5	5	272	260	236	Ja	1	0	0	0	0	0
L01XX42	PANOBINOSTAT	CAN	CAN	412	290	87	<5	5	.	.	1	.	.	Ja	1	0	0	.	.	.

ATC-code	Stofnaam	Huidig e FKG (2024)	Voor stel 2025	Vervol g- kosten (C1)	Meer- kosten (C2)	Farm. vervolg- kosten	Vzja- ren	Verg. gebr. t- 1	Verg. gebr. t	Verg. gebr. t+1	Gebr t-1	Gebr t	Gebr t+1	C3 & C4	C6	E1	E2	E7	E8	E9
L01XX45	CARFILZOMIB	CAN	CAN	106	35	69	191	35	34	32	310	305	328	Ja	0	0	0	0	0	0
L01XX50	IXAZOMIB	CAN	CAN	101	31	76	99	36	33	31	164	99	79	Ja	1	0	0	0	0	0
L01XY01	DAUNORUBICINE/CYTAR ABINE	CAN	CAN	173	120	42	<5	45	42	36	2	18	10	Ja	1	0	0	0	0	1
L04AX06	POMALIDOMIDE	CAN	CAN	111	20	79	164	50	46	43	306	432	459	Ja	0	0	0	0	0	0
R07AX02	IVACAFTOR	CFT	CFT	125	39	110	463	85	70	62	465	533	1.216	Ja	1	1	0	0	1	0
R07AX30	LUMACAFTOR/IVACAFTO R	CFT	CFT	111	32	96	336	124	111	78	340	338	198	Ja	1	1	0	1	0	0
R07AX31	TEZACAFTOR/IVACAFTO R	CFT	CFT	121	32	104	415	75	56	22	421	486	174	Ja	1	1	0	1	1	0
B01AD02	ALTEPLASE	sCZ	sCZ	102	0	2	<5	1	7	4	3	2	4	Ja	1	0	0	1	1	0
A16AA04	MERCAPTAMINE		EHK	116	52	92	44	8	40	97	45	51	53	Ja	1	1	0	1	0	1
A16AB13	ASFOTASE ALFA		EHK	195	171	173	<5	142	563	1.411	1	2	1	Ja	1	1	1	1	1	1
B01AX01	DEFIBROTIDE			173	120	57	12	73	43	61	23	20	19	Nee	1	0	0	0	0	1
B05AA01	ALBUMINE			101	47	47	10	3	6	6	16	15	12	Nee	1	0	0	0	0	0
B05BA01	AMINOZUREN			209	113	61	<5	2	.	.	3	.	.	Nee	1	0	0	0	0	.
B05BA02	OLIJFOLIE/SOJAOLIE			113	38	6	6	3	.	.	6	.	.	Nee	1	0	0	0	0	.
B05BA10	NUTRIFLEX 70/240			117	41	7	10	15	0	.	552	1	.	Nee	1	0	0	0	0	.



ATC-code	Stofnaam	Huidig e FKG (2024)	Voor stel 2025	Vervolg- kosten (C1)	Meer- kosten (C2)	Farm. vervolg- kosten	Vzja- ren	Verg. gebr. t-1	Verg. gebr. t	Verg. gebr. t+1	Gebr t-1	Gebr t	Gebr t+1	C3 & C4	C6	E1	E2	E7	E8	E9
B05XA31	SUPLIVEN			109	40	10	235	0	.	.	260	.	.	Nee	1	0	0	.	.	1
H05BX04	ETELCALCETIDE			101	-6	8	76	3	4	3	94	93	98	Nee	1	0	0	1	0	0
J01DI54	CEFTOLOZAAN/TAZOBACTAM			190	107	13	<5	25	.	7	6	.	9	Nee	1	0	0	.	.	.
J01EE03	TRIMETHOPRIM/SULFAMETROL			408	283	295	<5	0	.	0	1	.	1	Nee	1	1	0	.	.	1
J02AX01	FLUCYTOSINE			127	112	11	<5	5	0	.	3	2	.	Nee	1	0	0	.	.	0
L01X	TISAGENLECLEUCEL		CAN	231	166	37	11	349	349	349	12	7	8	Ja	0	0	1	0	0	0
M09AX07	NUSINERSEN		EHK	266	212	215	194	321	313	264	197	247	235	Ja	0	1	1	0	0	0
S01XA21	MERCAPTAMINE		EHK	121	58	99	47	43	44	44	48	47	50	Ja	1	1	0	0	0	1
V04CX	AZIJNZUUR			112	91	2	<5	0	0	00	25.319	24.412	24.964	Nee	1	0	0	0	0	1

## 4 Samenstelling van EHK-clusters

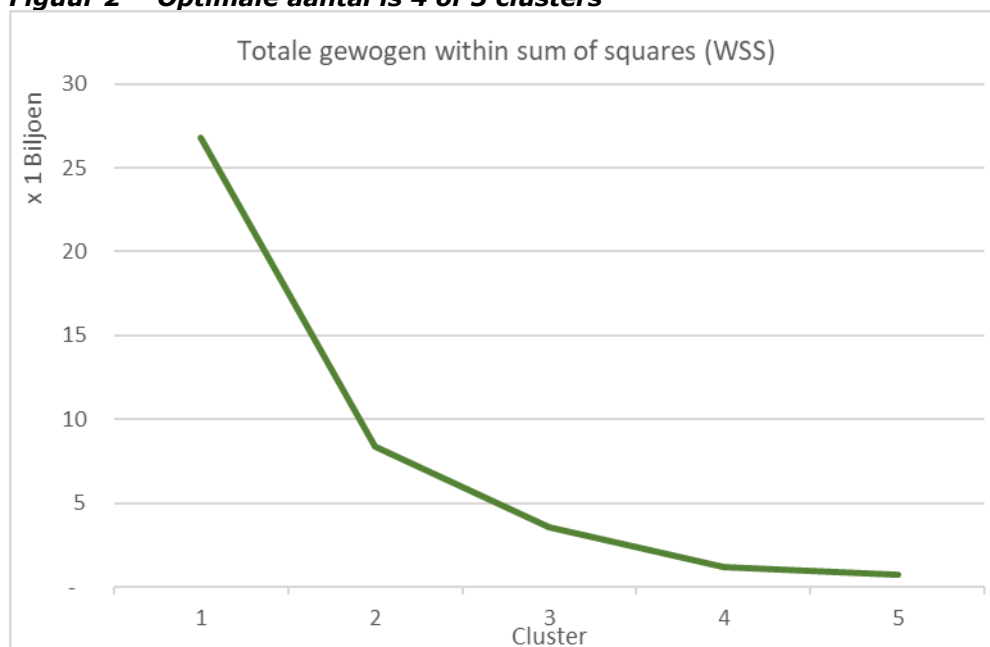
Naast de selectie van EHK-middelen voor vereveningsjaar 2025, moet ook het optimale aantal clusters bepaald worden. Daarna moeten de geselecteerde EHK-geneesmiddelen aan de clusters/klassen worden toegewezen. Het doel van de clustering is dat geneesmiddelen die naar verwachting vergelijkbare normbedragen hebben zoveel mogelijk bij elkaar in dezelfde EHK-klasse terecht komen. In eerder regulier onderhoud is vastgelegd dat het aantal clusters maximaal 5 mag zijn.

De clustering wordt toegepast op de gemiddelde meerkosten van gebruikers van de geneesmiddelen. De clustermethode wijst geneesmiddelen aan clusters toe zodanig dat het verschil tussen de meerkosten van het geneesmiddel en het clustergemiddelde zo klein mogelijk is. Hierbij is gewogen met het aantal gebruikers van het geneesmiddel. Voor de clustering wordt gebruikgemaakt van de k-means clustermethode.

### 4.1 Vaststellen optimale aantal clusters

Het optimale aantal clusters wordt bepaald door te kijken naar het (gekwadrateerde) verschil tussen de gemiddelde meerkosten van het geneesmiddel en het clustergemiddelde. De som hiervan over alle geneesmiddelen is de within sum of squares (WSS). Deze wegen we met het aantal verzekerdenjaren per geneesmiddel. Het ideale aantal clusters is het cluster waar in Figuur 2 (de zogenoemde 'elbow' plot) het buigpunt zit. Het optimale aantal clusters is niet evident, maar ligt bij 4 of 5 clusters.

**Figuur 2** Optimale aantal is 4 of 5 clusters



## 4.2 Toedeling van EHK-middelen aan clusters

De clustermethode<sup>7</sup> wijst, net als voorgaande jaren, Sebelipase alfa bij vier of vijf clusters toe aan een eigen cluster (Tabel 3). Dit is niet verwonderlijk gezien de hoge meerkosten bij gebruikers van dit geneesmiddel. Het is echter wel problematisch, omdat minder dan 5 verzekerden dit middel gebruiken. Een dergelijk kleine klasse is onwenselijk, geeft instabiliteit en is uitvoeringstechnisch niet goed mogelijk. Daarom is in voorgaande jaren besloten om gebruik te maken van vier EHK-clusters en Sebelipase alfa toe te kennen aan EHK-4. Ons voorstel is om voor vereveningsjaar 2025 dezelfde keuze te maken.

EHK-4 bestaat dan uit Sebelipase alfa, Cerliponase alfa, Galsulfase, Patisiran, Alglucosidase alfa, Idursulfase en Burosumab. Twee van deze middelen kwamen vorig jaar in EHK-3 terecht. Door de grote variatie in de kosten binnen de groep zeer dure geneesmiddelen, betekent dit dat verzekeraars voor zowel Sebelipase alfa als Cerliponase alfa nog ondergecompenseerd zullen worden. De hoge kosten compensatie (HKC) is ingevoerd om dit deels te ondervangen. Overigens leidt deze variatie er ook toe dat verzekeraars voor de middelen met lagere meerkosten in deze klasse worden overgecompenseerd (dat geldt o.a. voor Burosumab en Idursulfase).

EHK-3 bestaat in de voorgestelde indeling uit 7 geneesmiddelen. Tafamidis en Laronidase zaten ook vorig jaar in EHK-3. Daarnaast zijn er drie middelen die vorig jaar in EHK-2 (Eculizumab en Eliglustat) of EHK-1 (Agalsidase alfa) zaten. Deels komt dit doordat de meerkosten van deze middelen zijn gestegen, maar ook doordat het clustergemiddelde voor EHK-3 nu lager is, zie Tabel 4. Tot slot komen twee van de nieuwe EHK-middelen (Asfotase alfa en Nusinersen) in EHK-3 terecht.

In EHK-2 komen 6 geneesmiddelen terecht. De helft hiervan zat vorig jaar ook al in EHK-2, de andere helft komt uit EHK-1. Tot slot bestaat EHK-1 uit 7 geneesmiddelen. Het nieuwe middel Mercaptamine valt hierin (met 2 ATC-codes) en ook de overgehevelde middelen uit de klasse kanker o.b.v. add-on (Binimetinib en Encorafenib) komen hierin terecht.

---

<sup>7</sup> Van de voorgestelde EHK-middelen geldt voor één middel (Nusinersen) dat niet alle indicaties in vereveningsjaar 2025 risicodragend zijn. Omdat de indicatie die nog in de sluis zit niet in de declaratiegegevens van 2020 zit, hoeft hier bij het clusteren geen nadere selectie gedaan te worden.

**Tabel 3 Bij de voorgestelde indeling valt Sebelipase alfa in cluster 4**

ATC-code	Stofnaam	Huidige FKG (2024)	Vzjar en	Meerkosten (gem.)	Aantal clusters			voorstel
					3	4	5	
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	31	40.969	1	1	1	EC1
A16AA04	MERCAPTAMINE		44	51.614	1	1	1	EC1
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	16	51.893	1	1	1	EC1
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	50	56.264	1	1	1	EC1
S01XA21	MERCAPTAMINE		47	57.854	1	1	1	EC1
L01XE41	BINIMETINIB	CAN	185	67.018	1	1	1	EC1
L01XE46	ENCORAFENIB	CAN	198	67.144	1	1	1	EC1
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC2	16	94.855	1	1	2	EC2
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	189	96.607	1	1	2	EC2
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	98	112.921	1	1	2	EC2
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	21	133.588	1	1	2	EC2
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC2	18	142.579	1	1	2	EC2
C10AX12	LOMITAPIDE	EC1	9	143.450	1	1	2	EC2
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	12	169.109	2	2	3	EC3
A16AB13	ASFOTASE ALFA		<5	170.681	2	2	3	EC3
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	8	175.037	2	2	3	EC3
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	122	206.923	2	2	3	EC3
M09AX07	NUSINERSEN		193	211.699	2	2	3	EC3
N07XX08	TAFAMIDIS	EC3	35	232.273	2	2	3	EC3
A16AB05	LARONIDASE	EC3	15	261.401	2	2	3	EC3
M05BX05	BUROSUMAB	EC3	18	349.280	3	3	4	EC4
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	15	391.608	3	3	4	EC4
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	134	407.282	3	3	4	EC4
N07XX12	PATISIRAN	EC4	28	454.072	3	3	4	EC4
A16AB08	GALSULFASE	EC4	12	472.863	3	3	4	EC4
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	EC4	6	667.970	3	3	4	EC4
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	EC4	<5	1.199.221	3	4	5	<b>EC4</b>
GGAA <sup>a</sup>					21.885	18.732	11.216	14.368

<sup>a</sup> de GGAA is het gewogen gemiddelde van de absolute afwijking tussen de gemiddelde meerkosten van het geneesmiddel en het cluster gemiddelde

**Tabel 4 De gemiddelde meerkosten per cluster dalen ten opzichte van model 2024**

Gewogen gemiddelde meerkosten per cluster		
	Model 2024	Voorstel model 2025
EC1	90.581	62.341
EC2	150.355	106.853
EC3	315.090	211.796
EC4	536.231	432.857

## 5 Resultaten modelschatting nieuwe FKG-indeling

De nieuwe EHK-indeling heeft, zoals verwacht, beperkt effect op de FKG-indeling en de verevenende werking van het model.

### 5.1 Nieuwe FKG-indeling

De verschuivingen in verzekerdenjaren treden op doordat geneesmiddelen zijn overgeheveld vanuit de klasse CAN, nieuwe EHK-middelen zijn toegevoegd en geneesmiddelen verschuiven tussen EHK's.

Het aantal verzekerdenjaren in EHK-4 neemt toe doordat Alglucosidase alfa en Burosumab nu ook in deze klasse vallen. Deze verzekerden komen uit EHK-3. Dat het aantal verzekerdenjaren in EHK-3 stijgt ondanks deze verschuiving komt door toevoeging van het nieuwe EHK-middel Nusinersen en overheveling van Eculizumab uit EHK-2. Ook bij EHK-2 is, ondanks deze overheveling, een stijging in verzekerdenjaren te zien. Dat komt door toevoeging van Canakimumab en Agalsidase beta vanuit EHK-1 aan deze klasse. Voor EHK-1 geldt dat het aantal verzekerdenjaren relatief licht daalt. Dit omdat naast de verschuiving van middelen naar EHK-2, twee middelen vanuit de klasse CAN worden overgeheveld. Daarnaast komt het nieuwe EHK-middel Mercaptamine in deze klasse terecht.

**Tabel 5** *Verschuivingen ontstaan met name door toevoeging van nieuwe EHK-middelen en verschuivingen tussen EHK-klassen*

<b>FKG-klasse</b>	<b>M0 – oude FKG-indeling</b>	<b>M1 – nieuwe FKG-indeling</b>
CAN	62.495	62.414
EHK-1	396	343
EHK-2	189	350
EHK-3	192	376
EHK-4	66	219

De tabel toont de indeling van verzekerdenjaren in de 5 FKG-klassen waar een verandering optreedt. Voor de EHK's geldt dat verzekerden bij minimaal 1 declaratie of receptregel worden ingedeeld bij een klasse. Verzekerden kunnen maar een keer worden ingedeeld in een EHK: de hoogste telt.

## 5.2 Uitkomsten modelschattingen

### 5.2.1 Normbedragen

De normbedragen voor alle EHK-klassen dalen. Dit hangt samen met de lagere gemiddelde meerkosten per klasse. Het gevolg hiervan is dat bij de FKG-klassen die samenhangen met de EHK's over het algemeen een stijging is te zien in de normbedragen. In de tabel is dit te zien bij de FKG-klasse CAN doordat verzekerden die in zowel een EHK-klasse als in de klasse CAN vallen nu minder via de EHK's gecompenseerd worden.

**Tabel 6** *De geschatte normbedragen sluiten aan op de gemiddelde meerkosten per EHK-klasse*

<b>FKG-klasse</b>	<b>M0 – oude FKG-indeling</b>	<b>M1 – nieuwe FKG-indeling</b>
CAN	€ 8.156	€ 8.780
EHK-1	€ 101.905	€ 67.319
EHK-2	€ 193.144	€ 116.742
EHK-3	€ 365.979	€ 212.439
EHK-4	€ 520.563	€ 449.102

De tabel toont de normbedragen in de FKG-klassen waar de prevalenties veranderen.

### 5.2.2 Verevenende werking

De verevenende werking wordt nauwelijks beïnvloed door de nieuwe FKG-indeling (Tabel 7). De R-kwadraat stijgt weliswaar, maar dat wordt veroorzaakt doordat verzekerden met hoge kosten beter verevend worden en deze zwaar meetellen in deze maatstaf. Als we kijken naar de CPM (waar gekeken wordt naar absolute - en niet kwadratische - verschillen) zien we dat deze heel beperkt wijzigt. Ook bij de overige maatstaven zijn de verschillen beperkt. Over het algemeen presteert de nieuwe indeling iets beter: op alle niveaus daalt de GGAA licht. De resultaatsverschuiving voor verzekeraars is gemiddeld ongeveer € 0,77.

**Tabel 7 Nieuwe indeling heeft beperkte gevolgen voor verevenende werking**

Niveau	Maatstaf	M0 – oude FKG-indeling	M1 – nieuwe FKG-indeling	
Individu	R <sup>2</sup>	30,5	31,2	
	CPM	34,8	34,9	
	GGAA	2.106	2.103	
	Standaarddev. van resultaten	8.053	8.011	
Subgroep <sup>a</sup>	GGAA	1.304	1.301	
	Res. 15% laagste kosten in t-3	-11	-11	
	Res. 15% hoogste kosten in t-3	79	80	
Verzekeraar <sup>b</sup>	R <sup>2</sup>	99,3	99,3	
	GGAA	19,5	19,9	
	Bandbreedte <sup>c</sup>	Allen	134	136
		Klein	47	49
		Middel	121	118
		Groot	113	116
		Niet-concern	69	69
Concern	134	136		
GGARV		0,77		

<sup>a</sup> subgroepen zijn gedefinieerd op alle vereveningscriteria van model 2024

<sup>b</sup> maatstaven gebaseerd op 20 risicodragers in 2024.

<sup>c</sup> Klein, middel, groot: < 250.000, 250.000-500.000 respectievelijk >500.000 verzekerdenjaren in OT 2022.

## 6 Conclusies

### 6.1 Nieuwe EHK-indeling

Het Zorginstituut stelt voor om voor vereveningsjaar 2025 27 geneesmiddelen in 4 verschillende EHK-clusters mee te nemen. Hierbij stellen we voor om twee middelen (Binimetinib en Encorafenib) over te hevelen van een reguliere FKG-klasse naar een EHK. Voor één middel (Nusinersen) geldt dat niet alle indicaties van dit middel risicodragend zijn in 2025: één indicatie zit nog in de sluis, de overige indicaties zijn risicodragend. Dit betekent dat bij indeling in een EHK geldt dat een selectie op indicatie gemaakt moet worden.

#### Voorstel EHK-indeling vereveningsjaar 2025

ATC-code	Stofnaam	Huidige FKG (model 2024)	Voorstel FKG (model 2025)
B01AC09	EPOPROSTENOL	EC1	EC1
A16AA04	MERCAPTAMINE	-	EC1
A16AX06	MIGLUSTAT	EC1	EC1
A16AB02	IMIGLUCERASE	EC1	EC1

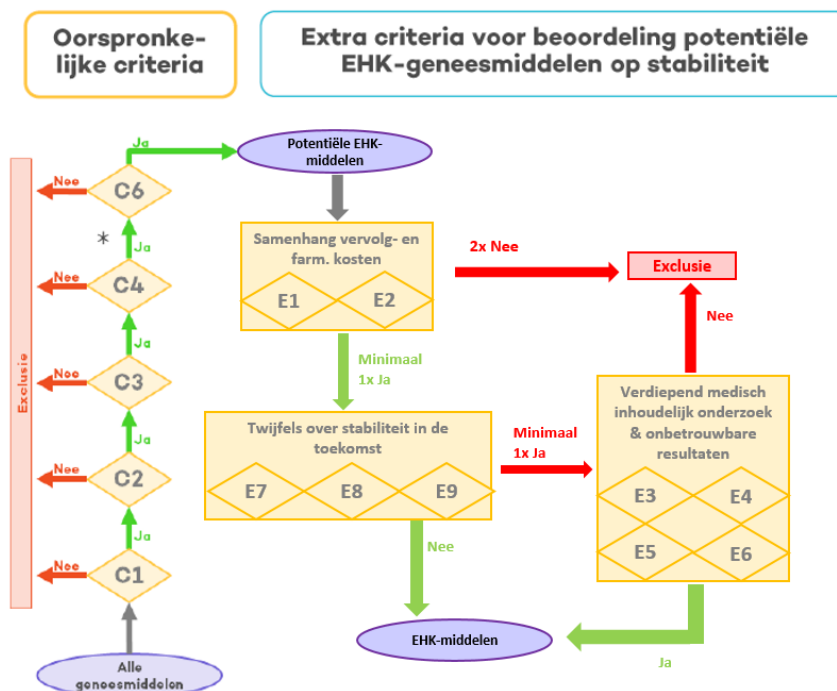
S01XA21	MERCAPTAMINE	-	EC1
L01XE41	BINIMETINIB	CAN	EC1
L01XE46	ENCORAFENIB	CAN	EC1
A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA	EC2	EC2
L04AC08	CANAKINUMAB	EC1	EC2
A16AB04	AGALSIDASE BETA	EC1	EC2
B01AC21	TREPROSTINIL	EC2	EC2
A16AA05	CARGLUMINEZUUR	EC2	EC2
C10AX12	LOMITAPIDE	EC1	EC2
A16AX10	ELIGLUSTAT	EC2	EC3
A16AB13	ASFOTASE ALFA	-	EC3
A16AB03	AGALSIDASE ALFA	EC1	EC3
L04AA25	ECULIZUMAB	EC2	EC3
M09AX07	NUSINERSEN	-	EC3
N07XX08	TAFAMIDIS	EC3	EC3
A16AB05	LARONIDASE	EC3	EC3
M05BX05	BUROSUMAB	EC3	EC4
A16AB09	IDURSULFASE	EC4	EC4
A16AB07	ALGLUCOSIDASE ALFA	EC3	EC4
N07XX12	PATISIRAN	EC4	EC4
A16AB08	GALSULFASE	EC4	EC4
A16AB17	CERLIPONASE ALFA	EC4	EC4
A16AB14	SEBELIPASE ALFA	EC4	EC4

---



## Bijlage 1

Figuur 1 Het beoordelingskader dat voor model 2024 is gebruikt



### Empirische criteria (beide voldoen)

C1. De gemiddelde vervolgcosten van gebruikers zijn minimaal € 100.000

C2. De gemiddelde meerkosten van gebruikers zijn minimaal € 50.000

### Medisch-inhoudelijke criteria (beide voldoen)

C3. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor een chronische aandoening

C4. De vervolgcosten worden met name veroorzaakt door de chronische aandoening

### Overige criteria (voldoen)

C6. Verzekeraars dragen risico over het geneesmiddel en het geneesmiddel zit niet meer in de trialfase in het jaar van analyse.

### Inclusiecriteria (minimaal 1x voldoen)

E1. De gemiddelde farmaceutische vervolgcosten van gebruikers zijn minimaal € 90.000

E2. De gemiddelde vergoeding per gebruiker is minimaal € 90.000 in jaar t-1, t en t+1<sup>1</sup>

### Signaleringscriteria (bij minimaal 1x voldoen volgt verdiepend onderzoek)

E7. Er is een sterke daling of stijging (+/- 25%) in de gemiddelde vergoeding per gebruiker in t+1 t.o.v. t

E8. Er is een verdubbeling of halvering van het aantal gebruikers in t+1 t.o.v. t

E9. Er is een sterke daling of stijging (+/- 25%) in de gemiddelde farmaceutische vervolgcosten per gebruiker in t t.o.v. t-1

### Onbetrouwbare resultaten (maximaal 1x voldoen)

E3. De gemiddelde vergoeding per gebruiker is lager dan € 50.000 in jaar t

- |   |
|---|
| E4. Het geneesmiddel is in jaar t-1 nieuw op de markt                               |
| E5. De prevalentie van het geneesmiddel is kleiner of gelijk aan 5 verzekerdenjaren |
| E6. De variantiecoëfficiënt <sup>2</sup> van de vervolgcosten is hoger dan 50%      |

<sup>1</sup> t is het kostenjaar van het regulier onderhoud.

<sup>2</sup> de variantiecoëfficiënt is per gebruikersgroep de standaarddeviatie van de vervolgcosten gedeeld door de gemiddelde vervolgcosten.