



Zorginstituut Nederland

201901590

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. mevrouw
Postbus 291
3700 AG ZEIST

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2019063420

Datum 23 december 2019
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2019059809

Onze referentie
2019063420

Uw brief van
28 november 2019

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 28 november 2019 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van levamisol.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het Zorginstituut brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 5 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het Zorginstituut kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulantie.

Farmacotherapeutische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het Zorginstituut dit dossier voor een farmacotherapeutische beoordeling voorgelegd aan zijn farmacotherapeutisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Situatie van verzekerde

Verzekerde is in 2015 gediagnosticeerd met idiopathisch nefrotisch syndroom. Hij heeft vijf recidieven gehad en werd meerdere malen behandeld met prednison. Na het vierde recidief, tijdens de afbouwperiode van de prednison, trad het vijfde

recidief op. Verzekerde is doorverwezen naar het UMC Utrecht. Verzoekster (moeder van verzekerde) geeft aan dat er toen onderzoeken zijn gedaan vanwege de hoge dosering en bijna chronisch gebruik van prednison. De behandelend arts in het UMC Utrecht beschrijft verzoeker als hebbende idiopathisch nefrotisch syndroom met frequente recidieven en tekenen van steroid toxiciteit. De behandelend arts heeft levamisol als tweedelijnsbehandeling voorgeschreven in november 2017. Verzoekster verklaart in een brief (datum onduidelijk, in ieder geval na 10 juli 2018) dat haar zoon sinds januari 2018 gestopt is met prednison en geen recidief meer heeft gehad.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
23 december 2019

Onze referentie
2019063420

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van levamisol afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat geen sprake is van rationele farmacotherapie.

Juridisch kader

Levamisol is een doorgeleverde apotheekbereiding. Op grond van het Besluit zorgverzekering (Bzv) komen (doorgeleverde) apotheekbereidingen voor vergoeding in aanmerking indien er sprake is van rationele farmacotherapie en er geen geregistreerd (nagenoeg) gelijkwaardig geneesmiddel is dat niet is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel.¹

Rationele farmacotherapie is een behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering.

Beoordeling

Ziektebeeld en eerstelijns behandeling

Idiopathisch nefrotisch syndroom (INS) is een zeldzame aandoening die kinderen treft. De oorzaak is niet bekend maar heeft mogelijk te maken met een defect in de functie van lymfocyten. De ziekte wordt gekenmerkt door o.a. proteïnurie, hypoalbuminemie en oedeem. De initiële behandeling is met corticosteroiden. De meeste kinderen zijn hiervoor gevoelig echter 70% krijgt één of meer recidieven. Van deze groep krijgt de helft van de patiënten frequente recidieven na het staken van corticosteroiden, of wordt afhankelijk van corticosteroiden.² De lange termijn prognose voor de meeste kinderen met sterioïde gevoelige INS is dat de ziekte overgaat met de tijd en dat normale nierfunctie wordt behouden. Het is dus belangrijk om te proberen de lange termijn ongunstige effecten van de behandeling te beperken. Langdurige behandeling met corticosteroiden is geassocieerd met belangrijke ongunstige effecten.³

Tweedelijns behandelopties

Als kinderen met sterioïde gerelateerde bijwerkingen frequente recidieven krijgen of afhankelijkheid worden van steroiden, beveelt een internationale richtlijn (KDIGO richtlijn) aan om sterioïde-sparende middelen te geven.³ Er zijn verschillende opties: cyclofosfamide, chloorambucil, levamisol, ciclosporine,

¹ Art. 2.8 lid 1 sub b onder 1 jo. lid 2 sub d Bzv

² Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2018; 93: 510-8.

³ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int., Suppl.* 2012 139-274. Geraadpleegd op 16 december 2019 via <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf>.

tacrolimus en mycofenolaat mofetil. De richtlijn, uit 2012, geeft aan dat er geen eerste keus middel is. Een tabel in de richtlijn beschrijft wat de voor- en nadelen van de verschillende middelen, om de arts en (ouders van) de patiënt te ondersteunen bij het beslissen over welk steroïd-sparend middel als eerste gebruikt zal worden. Naast de tabel bevat de richtlijn ook een weging van het wetenschappelijk bewijs voor het effect van deze middelen. De kwaliteit van het bewijs voor levamisol, cyclofosfamide en chloorambucil is gelijkwaardig (bewijsniveau 1B: 1=aanbevolen ('we recommend') en B=moderate kwaliteit van bewijs). Voor de andere middelen is de kwaliteit van het bewijs lager (C=lage kwaliteit van bewijs) en voor sommige is de aanbeveling zwakker ('we suggest').

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
23 december 2019

Onze referentie
2019063420

Levamisol is dus een van de opties voor steroïd sparende therapie met even sterke onderbouwing als cyclofosfamide en chloorambucil, ten tijde van het schrijven van deze richtlijn.

Samengevat: er is geen standaard eerstekeus optie voor steroïdsparende therapie. Levamisol is een van de opties. Arts en patiënt moeten de voor- en nadelen wegen.

Algemene informatie over levamisol

Levamisol is sinds 1969 in de handel (internationaal).⁴ In Nederland was levamisol 50 mg (het product Ergamisol®) opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas tussen 1994 en 2004 als adjuvante therapie bij een vorm van coloncarcinoom. De KNMP Kennisbank vermeldt dat levamisol op dit moment niet geregistreerd is.

Effectiviteit

Recent hebben Gruppen e.a. de resultaten gepubliceerd van een internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde trial met levamisol bij kinderen met frequente recidieven van INS, waarvan de meesten steroïde gevoelig waren (Gruppen e.a., 2018). 103 kinderen (leeftijd 2-18) zijn gerandomiseerd 1:1 naar levamisol of placebo. De behandeling met studiemedicatie (d.w.z. levamisol of placebo) startte tijdens de behandeling met prednison vanwege een recidief. Prednison werd afgebouwd volgens een gestandaardiseerd schema (dat minimaal 17 weken duurt). Studiemedicatie werd gegeven totdat een nieuw steroïde-behoevend recidief of een ernstige bijwerking optrad, of als de patiënt wilde stoppen. Tussen 100 dagen en 12 maanden na de start van de studiemedicatie was de tijd tot recidief langer in de levamisol groep dan in de placebo groep. Na 1 jaar hadden 26% van de met levamisol behandelde patiënten geen recidief gehad vergeleken met 6% van de placebo groep.

Samengevat: de studie van Gruppen e.a. ondersteunt de effectiviteit van levamisol ter voorkomen of uitstellen van nieuwe recidieven waarbij steroïden dus worden gespaard.

Risico's

De KDIGO richtlijn vermeldt dat levamisol weinig bijwerkingen heeft. De KNMP Kennisbank noemt overgevoeligheid als contra-indicatie en zegt verder dat voorzichtigheid geboden is bij leverfunctiestoornis vanwege het ontbreken van gegevens. In de studie van Gruppen e.a. was de vaakst voorkomende, ongunstige

⁴ KNMP Kennisbank. Levamisol (Informatorium Medicamentorum). 2019. Geraadpleegd op 12 december 2019 via https://kennisbank.knmp.nl/login?destination=article/Informatorium_Medicamentorum/.

uitkomst die mogelijk gerelateerd was aan levamisol asymptomatische moderate neutropenie (4/50 patiënten). Deze was reversibel spontaan of na staken van de behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Risico's van alternatieven voor levamisol

De KDIGO richtlijn meldt potentieel ernstige ongunstige effecten voor cyclofosfamide, chloorambucil en sommige andere alternatieven voor levamisol. Het Farmacotherapeutisch Kompas zegt dat de toxiciteit van cyclofosfamide verhoogd kan worden als het gelijktijdig met corticosteroiden worden gegeven.⁵ Chloorambucil gaat vaak (1-10%) gepaard met convulsies bij kinderen met nefrotisch syndroom.⁶

Datum
23 december 2019

Onze referentie
2019063420

Nader onderzoek

Om te kunnen beoordelen of sprake is van rationele farmacotherapie in het geval van verzekerde dient een verklaring van de behandelend arts te worden toegevoegd aan het dossier met daarin de volgende informatie:

1. Wanneer (maand & jaar) traden de vijf recidieven op?
2. Gedurende de periode waar dit geschil over gaat, hoe lang achtereen (in maanden of jaren) bleef verzekerde vrij van recidieven, nadat er gestart is met levamisol?
3. Gedurende de periode waar dit geschil over gaat, hoe lang (in maanden of jaren) kon verzekerde afzien van corticosteroiden, nadat er gestart is met levamisol?

Overige opmerking

Verweerder stelt dat een klinische studie nog loopt. Dat is vermoedelijk de LEARNS studie. De resultaten zijn inderdaad nog niet gepubliceerd maar wel het studieprotocol (Veltkamp e.a. 2019).⁷ Daaruit blijkt dat het gaat om de toepassing van levamisol eerder in de behandeling. LEARNS betreft behandeling tijdens de eerste episode van INS terwijl het bij de patiënt waar dit geschil om draait, en in de studie van Gruppen, ging om behandeling tijdens een recidief. Het behandeldoel is overigens wel vergelijkbaar, namelijk het voorkomen van recidieven.

Vragen SKGZ

Uw commissie heeft in de begeleidende brief bij het dossier de volgende vragen gesteld:

Bent u bekend met de lijst doorgeleverde bereidingen? En als dit het geval is, kunt u ons informeren over de status van deze lijst? Verzoekster heeft een versie van voornoemde lijst in de procedure gebracht. Deze versie is gepubliceerd door IAK. Volgens [verweerder] is deze versie echter een lijst specifiek van IAK. Beschikt u over de lijst van ZN uit 2016? En als dit het geval is, wilt u ons hiervan een kopie sturen?

⁵ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: cyclofosfamide. 2019. Geraadpleegd op 16 december 2019 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/cyclofosfamide>.

⁶ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: chloorambucil. 2019. Geraadpleegd op 16 december 2019 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/chloorambucil>.

⁷ Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, et al. Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNS study). *BMJ Open* 2019; 9: e027011.

Het Zorginstituut merkt naar aanleiding van de vragen het volgende op. Zorgverzekeraars stellen gezamenlijk vast welke apotheekbereidingen patiënten vergoed krijgen. Ze hebben hiervoor een landelijke vergoedingslijst van apotheekbereidingen vastgesteld. Op de lijst wordt de aanspraakstatus aangegeven met een 'Ja' (eventueel met voorwaarden) of 'Nee'. De 'lijst doorgeleverde bereidingen' is niet opgesteld om de aanspraak te duiden, maar met name bedoeld om het declaratieverkeer tussen apothekers en zorgverzekeraars te ondersteunen. De lijst heeft geen wettelijke status. In voorkomende gevallen moet de aanspraak ook individueel worden beoordeeld door de zorgverzekeraar, afhankelijk van de persoonlijke situatie van de verzekerde. Om die reden is in het gezamenlijke overleg ook afgesproken dat de 'Ja' een ja mits is en een 'Nee' een nee tenzij. Een nee kan ook bedoeld zijn als indicator voor een machtigingsvereiste, juist vanwege de individuele beoordeling.

Het Zorginstituut beschikt niet over de lijst van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) uit 2016.

Het advies

Het Zorginstituut heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert het Zorginstituut nader onderzoek te laten verrichten met inachtneming van het vorenstaande.

Hoogachtend,



Hoofd afdeling Zorg

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
23 december 2019

Onze referentie
2019063420