



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg II

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

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

2021025281

Datum 5 juli 2021
Betreft GVS advies Mavenclad® - uitbreiding nadere voorwaarden

Onze referentie
2021025281

Geachte mevrouw Van Ark,

In uw brief van 18 mei 2021 (CIBG-21-01867) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om te adviseren over een herbeoordeling van cladribine (Mavenclad®) in het kader van uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het herbeoordelingsrapport en de budgetimpactanalyse die als bijlagen zijn toegevoegd.

Huidige situatie

Cladribine is sinds maart 2018 opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in cluster 0L01BBCO V. De bijlage 2 voorwaarde luidt: *uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel (DMD) dat geregistreerd is voor de behandeling van MS.*

Conclusie herbeoordeling

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat de nieuwe gegevens voldoende reden geven om de bijlage 2 voorwaarden voor cladribine aan te passen door inclusie van een niet eerder behandelde populatie met zeer actieve RRMS met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar.

Conclusie budgetimpactanalyse

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, het huidige behandelingsalgoritme, doseringen, marktpenetratie, en therapietrouw zal uitbreiding van de huidige indicatie van cladribine (Mavenclad®) bij de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipole sclerose, in het realistisch scenario gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget in het derde jaar van €0,7 miljoen.

Advies

Cladribine is reeds opgenomen op lijst 1A in cluster 0L01BBCO V met nadere voorwaarden. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om de bijlage 2 voorwaarde van cladribine te wijzigen door *'therapie-naïeve patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar'* toe te voegen zoals hieronder geformuleerd. Deze wijziging van de nadere voorwaarden gaat gepaard met

meerkosten.

De ontwikkeling van het gebruik van cladribine in de dagelijkse praktijk zal, net als de andere middelen die worden toegepast bij multiple sclerose, regelmatig geanalyseerd worden. Die analyses zullen worden gepubliceerd in de Monitor MS-geneesmiddelen.

Nieuwe voorwaarde cladribine (Mavenclad®)

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS)

- *gedefinieerd door 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar bij therapienaïeve patiënten, of*
- *die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel (DMD) dat geregistreerd is voor de behandeling van MS.*

Hoogachtend,



Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
5 juli 2021

Onze referentie
2021025281



Zorginstituut Nederland

Herbeoordelingsrapport cladribine (Mavenclad®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 3 juni 2021
Status Definitief

Colofon

Uitgave	
Zaaknummer	2019038124
Volgnummer	2020015335
Contactpersoon	mw. Dr. J.M. van der Waal, plaatsvervangend secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw M.K. Schutte, apotheker.
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Bewegingsapparaat & Neurologie

Inhoud

Colofon—1

Afkortingen—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Cladribine (Mavenclad®)—7
- 1.2 Huidige status cladribine in GVS—8
- 1.3 Voorstel registratiehouder aanpassing bijlage 2 voorwaarden—8
 - 1.3.1 Claim registratiehouder—8

2 Beoordeling claim registratiehouder—9

- 2.1 Uitgangspunten herbeoordeling—9
 - 2.1.1 Vraagstelling—10
 - 2.1.2 Patiëntenpopulatie—11
 - 2.1.3 Interventie—11
 - 2.1.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken—11
 - 2.1.5 Relevante uitkomstmaten—12
 - 2.1.6 Follow-up duur—13
- 2.2 Beoordeling (geschiktheid) nieuw bewijs—13
 - 2.2.1 NMA's voor een indirecte vergelijking van cladribine met natalizumab en/of ocrelizumab—13
 - 2.2.2 Beschrijving van de nieuwe studies en gegevens—14
- 2.3 Resultaten nieuwe publicaties—16
 - 2.3.1 Vermersch, 2021—16
 - 2.3.2 Addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' bij de NVN richtlijn^[5]—18
 - 2.3.3 Nieuwe gegevens lange termijn studies:—19
- 2.4 Samenvatting klinisch relevante effecten van cladribine vs. natalizumab (en ocrelizumab)—20

3 Conclusie uitbreiding vergoedingsvoorwaarden cladribine—27

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—27
- 3.2 Beoordeling Budget Impact—28
- 3.3 Conclusie aanpassing bijlage 2 voorwaarden cladribine (Mavenclad®)—28

4 Voorstel voor een FK-advies—29

5 Literatuur—31

BIJLAGE A: Uitkomsten gunstige effecten van cladribine en natalizumab RRMS in diverse subpopulatie met actieve ziekte—33

BIJLAGE B: Netwerkdigram voor ARR—35

Afkortingen	
ARR	Vastgestelde exacerbaties op jaarbasis (Annualised Relapse Rate)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CDP3M	3 maanden aanhoudende ziekteprogressie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CNS	Centrale zenuwstelsel (Central Nervous System)
DAT	<i>ziekte activiteit tijdens behandeling met een DMD</i>
DMD	Ziektebeïnvloedend middel (Disease Modifying Drug)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Euro Quality of Life 5 Dimensions
Gd+	Gadolinium-enhancing
HDA	Hoge ziekte activiteit (High disease activity)
HRA	Hoge relapsing activiteit (High relapsing activity)
HR	Hazard ratio
IFNB	Interferon bèta
IM	Intramusculair
ITT	Intention to treat
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil
MS	Multipele sclerose
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54
NMA	Network Meta-analyse= MTC (Mixed Treatment Comparisons) = Multiple Treatment Comparisons
OR	Odds ratio
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (Randomised Controlled Trial)
REA	Relative Effectiveness Assessment
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis (RRMS + SPMS met superimposed relapses)
RR	Relative Risk
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SAE	Severe Adverse Event
SAG	Scientific Advisory Group
SC	Subcutaan
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad; Scientific Advisory Board
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

In de brief van 18 mei 2021 verzoekt de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing (herbeoordeling) voor het geneesmiddel cladribine (Mavenclad®) uit te voeren over uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden naar aanleiding van recente resultaten van klinisch onderzoek.

1.1 Cladribine (Mavenclad®)

Samenstelling

Cladribine (Mavenclad®) 10 mg tablet.

Eigenschappen

Cladribine (Mavenclad®) heeft als ATC-code L04AA40.

Cladribine wordt door het enzym deoxycytidinekinase in cellen waar veel van dit enzym aanwezig is (zoals lymfocyten), omgezet in het actieve cladribinetrifosfaat, dat in de cel cumuleert en ten slotte celdood veroorzaakt. Dit veroorzaakt selectieve depletie van delende en rustende T- en B-cellen. Het remt zowel de DNA-synthese als het DNA-herstel. Het werkingsmechanisme bij MS is niet helemaal duidelijk; men vermoedt dat de effecten op de T- en B-lymfocyten zorgen voor onderbreking van de cascade van immuunvoorvallen die centraal staan bij MS. Cladribine vermindert CD4+-T-cellen sterker dan CD8+-T-cellen, CD19+-B-cellen en CD16+/CD56+ natuurlijke killercellen.

Geregistreerde indicatie

Cladribine tabletten zijn geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve ('highly active') relapsing multiple sclerose (RMS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormings-kenmerken.^[1]

In paragraaf 5.1 van de SmPC is zeer actieve ('highly active') RMS (= HDA RMS) gedefinieerd door de volgende groepen patiënten met een hoge ziekteactiviteit ('high disease activity'):

- 1) patiënten met één relaps in het voorafgaande jaar en tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer nieuwe en/of significant groter wordende T2-laesies ondanks een behandeling met tenminste één ziekte modifierend middel óf
- 2) patiënten met twee of meer relapsen in het voorafgaande jaar, al dan niet tijdens behandeling met een ziekte modifierend middel.

Dosering

De aanbevolen cumulatieve dosering van cladribine tabletten is 3,5 mg/kg lichaamsgewicht over een periode van twee jaar, toegediend als een behandelingskuur van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht per jaar. Elke kuur bestaat uit twee weken behandeling: één week aan het begin van de eerste maand en één week aan het begin van de tweede maand van het betreffende jaar. Elke behandelingsweek bestaat uit vier of vijf dagen waarop een patiënt, afhankelijk van het lichaamsgewicht, 10 of 20 mg (één of twee tabletten) inneemt als een enkele dagelijkse dosis.

Na voltooiing van de twee behandelingskuren is er geen verdere behandeling met cladribine tabletten nodig in jaar drie en vier.

1.2 Huidige status cladribine in GVS

Cladribine (Mavenclad®) is in 2018, na advies van het Zorginstituut^[2], opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in cluster 0L01BBCO V. Naast cladribine bevat dat cluster de geneesmiddelen fingolimod en siponimod. Aan de aanspraak op deze geneesmiddelen zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden. Per middel verschillen de voorwaarden.

Cladribine heeft als bijlage 2 voorwaarde:
uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel (DMD) dat geregistreerd is voor de behandeling van MS.

Sinds maart 2018 wordt cladribine voor deze patiënten vergoed. Er is binnen de geregistreerde indicatie een kleine subgroep met zeer actieve RRMS die nu niet voor vergoeding in aanmerking komt. Het gaat om:

- therapie-naïeve patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar

1.3 Voorstel registratiehouder aanpassing bijlage 2 voorwaarden

1.3.1 Claim registratiehouder

De registratiehouder van cladribine verzoekt om aanpassing van de bijlage 2 voorwaarden voor cladribine, nl door uitbreiding van de vergoeding van cladribine tabletten met de subgroep onbehandelde (naïeve) patiënten met zeer actieve relapsing multipiele sclerose (RMS). De registratiehouder stelt voor om vervolgens de voorwaarden te laten vervallen.

2 Beoordeling claim registratiehouder

2.1 Uitgangspunten herbeoordeling

Bij de initiële beoordeling van cladribine in 2018 heeft het Zorginstituut vastgesteld dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen cladribine en fingolimod.^[2] Deze conclusie was gebaseerd op een indirecte vergelijking van cladribine met fingolimod bij patiënten met zeer actieve R(R)MS. Door verschillen in patiëntenpopulaties, uitkomstmaten en gebruik van post-hoc subgroep analyses werd deze indirecte vergelijking als 'lastig' getypeerd. De conclusies van de indirecte vergelijking waren:

- Er is geen bewijs of aanwijzing dat de gunstige effecten van cladribine en fingolimod wezenlijk van elkaar verschillen bij de behandeling van patiënten met zeer actieve R(R)MS.
- De ongunstige effecten van cladribine en fingolimod leiden niet tot een duidelijke voorkeur voor een van de twee middelen.

Bij de eerste beoordeling van cladribine was cladribine in een RCT alleen vergeleken met placebo en was er geen netwerkmeta-analyse (NMA) beschikbaar waarin cladribine was meegenomen. Bij de indirecte vergelijking van cladribine en fingolimod bij patiënten met zeer actieve R(R)MS is in 2018 gebruik gemaakt van de volgende studies, nl

- voor de cladribine-arm: een posthoc-subgroep-analyse van de CLARITY studie beschreven in de EPAR. Het betreft de High disease activity (HDA)-4 subgroep uit de EPAR, nl patiënten met één relaps in het voorafgaande jaar en tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer T2-laesies ondanks een behandeling met tenminste één DMD óf patiënten met twee of meer relapsen in het voorafgaande jaar, al dan niet tijdens behandeling met een ziekte modificerend middel. Dit is tevens de subgroep waar EMA de geregistreerde indicatie van cladribine op heeft gebaseerd.^[3] Deze posthoc-subgroep-analyse is na de eerste beoordeling gepubliceerd als Giovannoni, 2019^[4]; deze posthoc-subgroep-analyse is gericht op de geregistreerde indicatie en wordt in Giovannoni, 2019 gespecificeerd als HRA+DAT-subgroep.
- Voor de fingolimod-arm: de meta-analyse van La Mantia, 2016. [2 RCT's, nl Calabresi, 2014 en Kappos 2010].

Bij deze initiële beoordeling in 2018 is echter niet specifiek ingegaan op een klein deel van de geregistreerde indicatie, nl. op therapie-naïeve HDA-patiënten met twee of meer relapsen in het voorafgaande jaar. De reden dat dit destijds niet specifiek in de beoordeling is meegenomen was dat de registratiehouder in 2018 dit deel van de geregistreerde indicatie niet heeft geclaimd en daar geen gepubliceerde gegevens over had.

Tabel 1: relevante definities bij deze herbeoordeling

RRMS	Relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) is de aanvalsgewijze vorm, waarmee MS bij 80–90% van de patiënten begint. Een relaps wordt gevolgd door volledig of gedeeltelijk herstel. Onvolledig herstel van recidieven leidt tot de toename van invaliditeit in de loop van de tijd. Tussen recidieven zijn patiënten klinisch stabiel en hebben geen tot een geringe verergering van de ziekteprogressie.
Actieve RRMS*	= RRMS met ≥ 1 klinische exacerbatie/relapse in het

	afgelopen jaar en/of met ontstekingsactiviteit op de MRI (tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer nieuwe en/of significant groter ^a wordende T2-laesies)
Zeer actieve RRMS* = HDA-RRMS	= RRMS met ≥ 1 relaps in het voorafgaande jaar en tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer nieuwe en/of significant groter ^a wordende T2-laesies ondanks een behandeling met ≥ 1 DMD óf patiënten met ≥ 2 relapsen in het voorafgaande jaar, al dan niet tijdens behandeling met een ziekte modificerend middel.
HRA-RRMS*	= RRMS met ≥ 2 relapsen in het voorafgaande jaar, al dan niet tijdens behandeling met een ziekte modificerend middel (High relapsing activity)
DAT-RRMS*	RRMS met <i>ziekte activiteit tijdens behandeling met een DMD</i> (Disease Activity on Treatment) = RRMS met ≥ 1 relaps in het voorafgaande jaar en tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer nieuwe en/of significant groter ^a wordende T2-laesies ondanks een behandeling met ≥ 1 DMD
SPMS	Bij een deel van de patiënten met RRMS gaat RRMS na ongeveer 10-30 jaar over in Secundair progressieve MS (SPMS). Bij SPMS is er een geleidelijke, onomkeerbare verslechtering van invaliditeit onafhankelijk van exacerbaties/relapsen.
RMS	RRMS en/of SPMS met klinische relapsen en/of ontstekingsactiviteit
eerstelijns middelen ^b	(peg)interferonen bèta, glatirameeracetaat, ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat (DMF). Het zijn over het algemeen iets minder doeltreffende ziektemodulerende middelen, maar met een relatief geringer risico op complicaties
tweedelijns middelen ^b	fingolimod, cladribine, ocrelizumab, natalizumab en alemtuzumab. Het zijn meer doeltreffende ziektemodulerende middelen met ook een relatief groter risico op complicaties.

* de invulling/specificering voor de definities gericht op de registratie van cladribine; bij de registraties van DMDs zijn verschillende invullingen gegeven aan de term actief of zeer actief.

^a ≥ 50 procent toename maximale diameter

^b de onderverdeling eerste en tweedelijns is een algemeen gevolgde indeling, ook in de NVN richtlijn. De verdeling is op basis van arbitraire vergelijkingen in doeltreffendheid en veiligheid zoals gerapporteerd in verschillende studies, en zoals vergeleken in de netwerk meta-analyse in de richtlijn. Derhalve vindt de MS-commissie dat bij gunstige prognostische factoren en niet-zeer actieve MS, behandeling met een veiliger middel dat wat minder effectief is, een doeltreffende behandeling is. Maar ook dat bij zeer actieve RRMS direct met een meer effectieve maar meer risicovolle tweedelijns ziektemodulerende therapie gestart moet kunnen worden.

2.1.1 Vraagstelling

De claim is uitsluitend gericht op uitbreiding van de voorwaarden voor cladribine en niet op ontclustering van cladribine uit het huidige cluster met fingolimod en siponimod.

Dit is vertaald in de vraagstelling:

1. Heeft cladribine bij therapienaïeve patiënten met ten minste 2 exacerbaties in het afgelopen jaar een gelijke waarde, minderwaarde of wellicht meerwaarde t.o.v. van andere (tweedelijns) ziektemodulerende middelen (DMDs), die nu worden ingezet

bij deze naïeve hoog relapsing (HRA) subgroep?

Tabel 2: PICO

Patiëntenpopulatie	Therapienaïeve zeer (hoog) actieve RRMS (≥ 2 relapsen/jaar)
Interventie	Cladribine 3,5 mg/kg lichaamsgewicht (cumulatief over 2 jaar)
Controle-interventie	-2 ^e lijns middelen: Ocrelizumab Natalizumab -Eerstelijnsmiddelen niet specifiek voor zeer actieve populatie: Interferon bèta (INFB) 1 x/ week 20 µg (Avonex® - intramusculair) of 3 x/ week 44 µg (Rebif® - subcutaan); peginterferon bèta Dimethylfumaraat 2 maal daags 240 mg Teriflunomide 1 x/ dag 14 mg Ozanimod 1x/dag mg
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: • Exacerbaties/relapsen: Frequentie van exacerbaties/relapsen op jaarbasis (Annualised Relapse Rate, ARR); vrij van relaps • Ziekteprogressie (CDP3M; CDP6M) Ongunstige effecten • Veiligheid: a. Incidentie van (ernstige) ongunstige effecten gerelateerd aan studiemedicatie; b. Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	minimaal 2 jaar
Studiedesign	Een direct vergelijkende gerandomiseerde studie tussen cladribine en andere 2 ^e lijns DMDs is wenselijk. Indien deze ontbreekt dan komen gerandomiseerde studies met dezelfde controle-interventie in aanmerking om een indirecte vergelijking te kunnen maken, bv in een netwerkmetaanalyse (NMA).

2.1.2 *Patiëntenpopulatie*

De vergelijking in de vraagstelling is gericht op therapienaïeve patiënten met zeer actieve relapsing (remitting) MS gedefinieerd door de aanwezigheid van twee of meer relapses/exacerbaties in het voorafgaande jaar. Dit is de populatie waar de claim op is gericht; het betreft slechts een deel van populatie met zeer actieve RRMS.

2.1.3 *Interventie*

Cladribine 3,5 mg/kg lichaamsgewicht (cumulatief over 2 jaar)

2.1.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

De Nederlandse richtlijn geeft aan dat bij gunstige prognostische factoren en niet-zeer actieve MS, behandeling met een veiliger middel, dat wat minder effectief is,

een doeltreffende behandeling is. Maar dat bij zeer actieve RRMS een meer effectieve maar meer risicovolle tweedelijns ziektemodulerende therapie overwogen moet worden en dat daar direct mee gestart moet kunnen worden. De vergelijking in de vraagstelling is daarom in eerste instantie gericht op vergelijking met de andere tweede lijnsmiddelen die de Nederlandse richtlijn over Ziektemodulerende middelen^[5] bij deze populatie in overweging geeft en die tevens voor vergoeding in aanmerking komen. Dit betreft dan ocrelizumab en natalizumab. De andere 2^e lijns middelen komen niet in aanmerking; alemtuzumab niet omdat het volgens de registratietekst alleen bij zeer actieve RRMS na falen van een ander DMD mag worden gegeven en fingolimod omdat inzet bij therapienaïeve patiënten in de voorwaarden van vergoeding is uitgesloten. In tweede instantie kunnen alle niet specifieke eerstelijnsmiddelen in aanmerking komen.

2.1.5 *Relevante uitkomstmaten*

Het betreffen de cruciale uitkomstmaten uit de eerste beoordeling van cladribine; deze zijn ook bij de beoordeling van de andere MS middelen zijn gebruikt: exacerbaties/relapsen en ziekteprogressie.

Richtlijnen

Volgens de EMA richtlijn^[6] is de ARR een geschikte primaire uitkomstmaat voor RMS en moet de invaliditeitsprogressie bij RMS aanvullend op de ARR als secundaire of primaire uitkomstmaat gemeten worden. Het percentage patiënten met drie of zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is een uitkomstmaat om de invloed op het ziektebeloop weer te geven.

Zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als een toename op de Expanded Disability Status Scale (EDSS)-schaal met ten minste 1 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van 1,0 - 5,5; een toename van een 1,5 punt bij een uitgangswaarde van 0 en een toename van 0,5 punt bij een uitgangswaarde > 5,5. De EDSS moet door dezelfde arts met een tussenperiode van ten minste 6 maanden worden gemeten. Voor de drie maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie wordt na een tussenperiode van 3 maanden gemeten.

De EDSS is de meest gebruikte schaal om invaliditeitsprogressie bij MS te meten, al heeft deze wel beperkingen. De EDSS-score is gebaseerd op metingen van de beperkingen van 6 neurologische gebieden (piramidaal, cerebellair, hersenstam, sensorisch darm en blaas en visueel) in het CZS. De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS), waarbij kleine verschillen hoger op de schaal een veel groter effect op de functionaliteit en de 10 kwaliteit van leven weergeven dan dezelfde verschillen lager op de schaal. Bij een EDSS van 4,5 kan de patiënt nog een hele dag werken en zonder hulp en zonder rusten 300 m lopen, terwijl de patiënt bij een EDSS van 7 gebonden is aan een rolstoel. De gemiddelde verandering in EDSS is om deze reden geen geschikte uitkomstmaat.

Ook in Nederlandse en Europese richtlijnen voor multiple sclerose zijn relaps/exacerbaties en ziekteprogressie geaccepteerde uitkomstmaten.^[7, 5]

Klinisch relevante verschillen

In eerdere beoordelingen is door ZIN voor een effect op het aantal jaarlijkse exacerbaties (ARR) een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) van 30% aangehouden. Voor de andere uitkomstmaten ontbreekt een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID); hiervoor hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) en bij een relatief risico (HR of RR) 0,75 en 1,25.

In het addendum uit 2020 van de NVN-richtlijn over de DMD's worden geen harde klinische relevantie grenzen aangegeven.^[5] De absolute risicoreductie die bereikt kan worden met medicatie moet afgewogen worden tegen mogelijke nadelen van dagelijks medicatie gebruik en kans op bijwerkingen. Hierdoor kan, aldus de richtlijn, een hogere of een lagere absolute risicoreductie relevant zijn. In de GRADE beoordeling houdt de richtlijn defaultwaarden aan van 25% toe-of afname -als een klinische relevantiegrens- voor het afwaarderen op mogelijke onnauwkeurigheid van de schatting.

2.1.6 *Follow-up duur*

Volgens de 'guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis' van de EMA is een follow-up van minimaal 2 jaar vereist.^[6]

2.2 **Beoordeling (geschiktheid) nieuw bewijs**

De nieuwe gegevens om dit verzoek voor herbeoordeling te onderbouwen en die voor ZIN voldoende reden waren om dit in behandeling te nemen:

- bij de eerste beoordeling is de subgroep therapie-naïeve HDA-patiënten met twee of meer relapsen in het voorafgaande jaar niet in de beoordeling meegenomen;
- herziening van de Nederlandse richtlijn over MS met een uitgebreid addendum (incl. een NMA) over de DMDs ^[5], waarin ook cladribine is meegenomen;
- de publicatie van Vermersch, 2021 over een posthoc analyse van de effectiviteit bij deze subgroep uit de CLARITY studie.^[8] De analyse is specifiek gericht op naïeve patiënten met zeer actieve R(R)MS met twee of meer relapsen in het voorafgaande jaar (HRA); dit is de P uit de PICO.
- nieuwe langetermijn veiligheidsdata voor cladribine (Cook, 2019; Leist, 2020)^[9, 10], ook voor de subgroep met de zeer actieve RMS-patiënten die niet eerder met DMDs zijn behandeld.

2.2.1 *NMA's voor een indirecte vergelijking van cladribine met natalizumab en/of ocrelizumab*

Er zijn geen direct vergelijkende studies van cladribine versus ocrelizumab of natalizumab en evenmin versus eerstelijns DMDs.

Er zijn diverse gepubliceerde (Netwerk) meta-analyses (NMA's/ MTC's) waarin een *indirecte* vergelijking wordt gemaakt tussen cladribine, ocrelizumab of natalizumab (en eerstelijns DMDs) bij patiënten met actieve RRMS.^{[11-14],[15, 16]} De meeste NMA's (incl. de NMA uit het Addendum bij de Nederlandse richtlijn) betreffen RRMS-patiënten in het algemeen. Er is geen NMA gericht op de subpopulatie uit de PICO vraagstelling, nl therapie-naïeve patiënten met R(R)MS met twee of meer relapses/exacerbaties in het voorafgaande jaar.

Slechts in één van de NMA's is geprobeerd ook een subgroepanalyse van HDA-RRMS-patiënten mee te nemen, nl in Siddiqui, 2018; geen van de subgroepen bij Siddiqui was echter specifiek gericht op naïeve HRA patiënten.

Siddiqui, 2018^[16] is een NMA uitgevoerd rondom cladribine. De hoofdanalyse van deze NMA is gericht op actieve RRMS; hierin zijn 41 studies meegenomen. 11 studies rapporteerden data over de subgroepen HDA, HRA of DAT (voor de definities zie tabel 1). 2 studies over HDA =(HRA+DAT) subgroepen, nl de CLARITY en een INFB studie; 8 studies over HRA- subgroepen, waaronder 1 studie met natalizumab en 1 studie met een DAT-subgroep. Over de specifieke subgroepen en over de uitgevoerde subgroepanalyse wordt door Siddiqui slechts summier, niet kwantitatief, onvolledig en niet transparant gerapporteerd; zo ontbreken tabellen met gegevens

over de uitkomsten en patiëntkarakteristieken van de subgroepen. Siddiqui motiveert een subgroepanalyse over ocrelizumab niet te hebben gedaan vanwege het ontbreken van gepubliceerde data.

De studie van **Berardi, 2019^[17]** is een vervolg op de -in feite gefaalde- poging van Siddiqui, 2018 om een NMA bij de HDA subgroep op te stellen en om desondanks cladribine in deze subgroep te vergelijken met andere ziektemodulerende middelen als comparators. Omdat voldoende gepubliceerde gegevens over de HDA of HRA subgroepen bij de 'comparators' ontbreken, bleek een NMA voor deze subgroep niet mogelijk. Berardi probeert vervolgens via een meta-regressie analyse voor de HDA subpopulaties een relatieve schatting van de effecten van de DMDs vs. cladribine te maken. Het gaat om de subgroepen HDA, DOT en HRA; HRA valt in deze studie waarschijnlijk onder de subgroep RES ('rapidly evolving severe'). Berardi is uitgegaan van de DMDs die al door Siddiqui waren meegenomen en richt zich daarbinnen op de hoogactieve tweedelijns DMDs als natalizumab en ocrelizumab. Uitgaande van een via meta-regressie bepaalde relatieve schatting van de effecten in de HDA subpopulaties was het plan van Berardi om vervolgens via een MAIC een indirecte vergelijking met cladribine vs. de 'comparators' als natalizumab en ocrelizumab bij de HDA subgroep maken. Berardi et al concluderen dat een MAIC voor de 'comparators' als natalizumab en ocrelizumab niet mogelijk is omdat de nodige patiëntkarakteristieken en baseline gegevens voor de hoogrisico-populaties (HDA) in de studies met natalizumab en ocrelizumab niet beschikbaar zijn.

Omdat de subgroepanalyse in de NMA van Siddiqui, 2018 ondanks de genoemde kritiekpunten de subgroep in de PICO vraagstelling het best benadert, en dus het meest relevant is, is deze NMA als de beste fit/best passend genomen voor de indirecte vergelijking van cladribine vs. natalizumab en ocrelizumab. Als ondersteunend bewijs willen we daarnaast de algemene NMA's uit de Nederlandse richtlijn en van Giovannoni, 2020 en de meta-regressie analyse van Berardi, 2019 meenemen.

2.2.2 *Beschrijving van de nieuwe studies en gegevens*

Posthoc subgroep van de CLARITY-studie

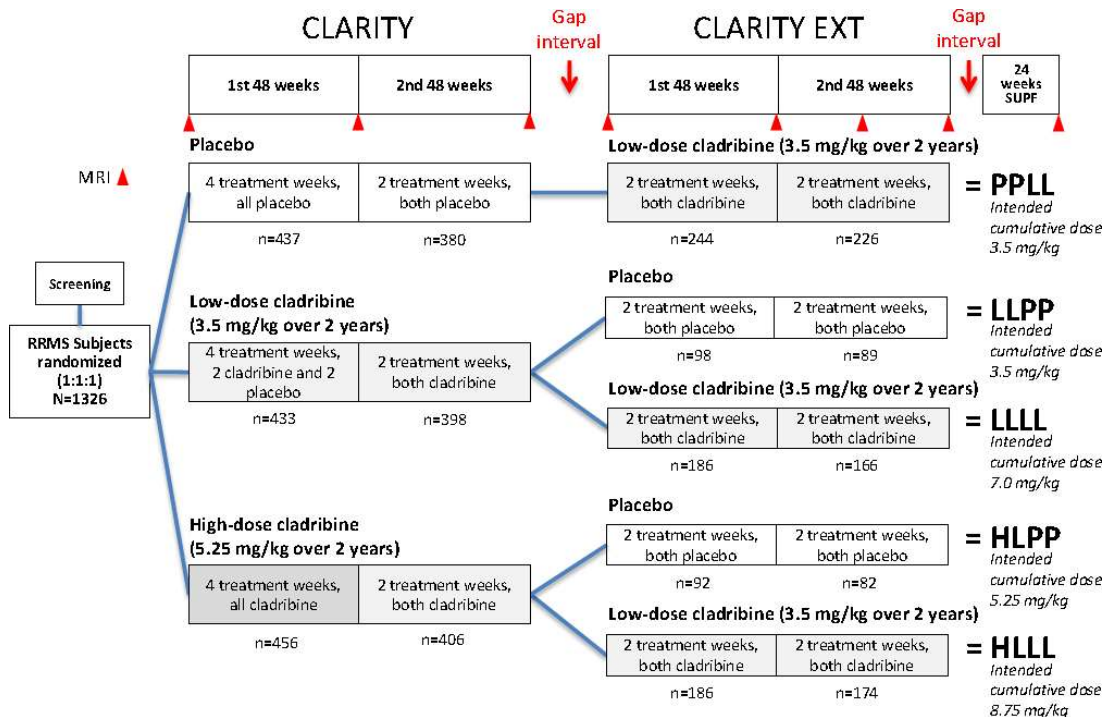
Vermersch, 2021 is een posthoc analyse van de CLARITY studie gericht op de subgroep therapie-naïeve patiënten met zeer actieve R(R)MS met twee of meer relapsen in het voorafgaande jaar.^[8] In deze analyse wordt binnen de subgroep van patiënten met een hoge ziekteactiviteit (HRA) onderscheid gemaakt tussen DMD-naïeve (n=187) en Prior-DMD (n=102) subgroepen. De DMD-naïeve subgroep is voor deze herbeoordeling relevant. De analyse was op de ITT populatie. Er is beperkte informatie over de patiëntkenmerken van de subgroep; hieruit blijkt dat er meer oudere patiënten (> 40 jaar) in de placebo arm zitten dan in de cladribine arm, nl 41% vs. 30% en ook meer mannen nl 42% vs. 27%.

De *CLARITY studie*^[18] is een dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT bij 1326 patiënten met RRMS met een vervolgduur van 96 weken waarin 2 doses cladribine zijn bestudeerd, nl de geregistreerde dosis van cumulatief 3,5 mg/kg (n=433) en een hogere dosis van cumulatief 5,25 mg/kg (n=456) vs. placebo (n=437). Patiënten in de arm met een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg kregen 2 behandelkuren: de eerste in week 1 en 5 van het eerste jaar en de tweede in week 1 en 5 van het tweede jaar. Na week 24 was 'rescue' behandeling met s.c. INFB mogelijk bij optreden van ≥ 1 relaps of bij toename van de EDSS score. De primaire uitkomstmaat was de exacerbatie/relaps-frequentie (ARR) na 96 weken. Het percentage zonder exacerbaties en de tijd tot 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie waren secundaire uitkomstmaten.

Inclusie: De patiënten moesten minstens 1 relaps hebben gehad in de voorafgaande 12 maanden. Patiënten die hadden gefaald op 2 of meer eerdere DMDs waren uitgesloten, evenals eerder gebruik van immunosuppressiva. 87,0% in de placebogroep en 91,9% in de arm met cladribine 3,5 mg/kg voltooid de volledige 96 weken van het onderzoek. De CLARITY studie is ook in de eerste beoordeling meegenomen.

CLARITY extensie studie en Monotherapy Oral cohort^[19, 9, 10]

De CLARITY Extension studie is een niet-vooraf geplande vervolgstudie.^[19] In dit vervolgonderzoek kregen 806 patiënten -van de 1323 patiënten die in de CLARITY studie waren geïncludeerd- gedurende een onderzoeksperiode van 96 weken hetzij placebo of een cumulatieve dosis van cladribine 3,5 mg/kg (in een schema dat vergelijkbaar was met het schema dat in CLARITY werd gebruikt). De primaire doelstelling van dit onderzoek was veiligheid, terwijl de eindpunten voor werkzaamheid verkennend waren.



Figuur 1: Overzicht opzet CLARITY en CLARITY extensie studie

Afkortingen: P= placebo, L= low dose (standaarddosering van 3,5 mg/kg in 2 jaar), H= high dose (5,25 mg/kg in 2 jaar), PPLL= twee jaar placebobehandeling gevolgd door twee jaar met de standaarddosering. De geregistreerde dosering komt overeen met LLPP zonder het tusseninterval, nl. 3,5 mg/kg in 2 jaar gevolgd door twee jaar geen behandeling.

Omdat het vervolgonderzoek niet vooraf was gepland zijn patiënten die het CLARITY-onderzoek hadden voltooid, niet gelijk opgenomen in het CLARITY Extension onderzoek, maar pas na een in duur variërende tussenperiode van mediaan 40,3 weken; zie fig. 1. In deze tussenperiode zijn patiënten met andere DMDs (INFB, glatirameer) behandeld. Na de tussenperiode zijn de patiënten voor CLARITY Extension opnieuw gerandomiseerd, waardoor de meeste patiënten in de vervolgstudie een hogere cumulatieve dosis dan geregistreerd hebben ontvangen. De CLARITY extensie studie is ook in de eerste beoordeling meegenomen en is daar uitgebreider beschreven.^[2]

De publicaties van Cook, 2019^[9] en Leist, 2020^[10] geven een update van de

gegevens verkregen uit extra patiënten jaren vervolgoobservatie van cladribine o.a. uit de CLARITY extension studie en nemen daarin ook de einddata van het prospectieve, observationele PREMIERE register (looptijd van november 2009 tot oktober 2018) mee. Deze studies rapporteren over een uit deze samengestelde data geëxtraheerd 'Monotherapie cohort' van 923 patiënten die zijn behandeld met cladribine 3.5 mg/kg en 641 met placebo. Dit geëxtraheerde cohort is voor onze vraagstelling het meest relevant. De rapportages -ook over dit cohort- zijn gericht op aanvullende data over veiligheid en niet op effectiviteit.

Addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' bij de NVN richtlijn^[5]

[In de herziene richtlijn van de beroepsgroep^[5] wordt geadviseerd om bij patiënten met zeer actieve RMS te overwegen direct te starten met een meer effectief maar meer risicovol ziektemodulerend middel, ofwel een tweedelijns middel, waaronder cladribine.] De MS werkgroep heeft in het nieuwe addendum over DMDs bij de MS richtlijn een netwerkmetaanalyse (NMA) uitgevoerd. Hierbij is de werkgroep uitgegaan van de in de Europese richtlijn samengevatte studies^[7] en de Cochrane NMA van Tramacere, 2015.^[20] In deze NMA van de NVN zijn daarnaast ook de studies over cladribine en ocrelizumab meegenomen. Uitkomstmaten waren de ARR, vrij van relapse, toename invaliditeit, stoppen vanwege bijwerking.

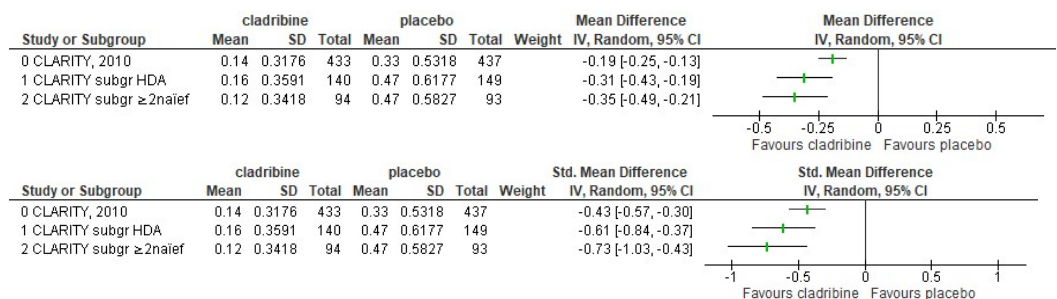
2.3 Resultaten nieuwe publicaties

2.3.1 Vermersch, 2021

Vermersch, 2021^[8] beschrijft een posthoc subgroepanalyse van de CLARITY studie over therapienaïeve RRMS patiënten met ≥ 2 relapsen/jaar); dit betreft de populatie uit de PICO vraagstelling.

- ARR

In de posthoc subgroepanalyse van de CLARITY studie is een klinisch relevant en statistisch significant verschil gevonden op het aantal exacerbaties/relapsen op jaarbasis (ARR) tussen cladribine en placebo in de subgroep van therapie-naïeve patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar (HRA-therapie-naïef).



Figuur 2 Forest-plots frequentie relapsen per jaar (ARR) van cladribine vs. placebo in de CLARITY studie en in 2 subgroepen.

Afkortingen: HDA=hoge ziekte activiteit als in geregistreerde indicatie ;

≥ 2 naïef= therapie-naïeve patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar

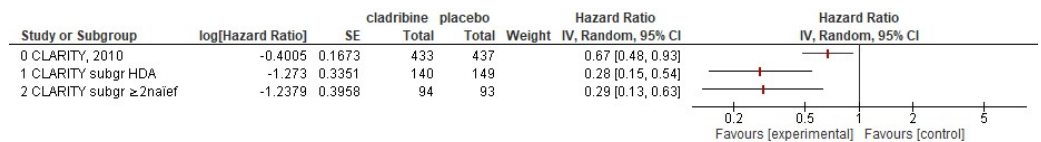
- In de posthoc subgroep analyse van de CLARITY studie van HRA-therapie-naïeve patiënten met RRMS (met tenminste 2 relapsen in het afgelopen jaar) was de ARR statistisch significant lager in de cladribine 3,5 mg/kg groep dan placebogroep (0,12

vs. 0,47). De ARR (rate ratio) was in de behandelarm met cladribine 74% lager ten opzichte van placebo (RR: 0,26 (0,16-0,42) $P < 0,0001$) vs. 45% reductie op de ARR (rate ratio) in de behandelarmen (HRA +DOT) die eerder met een DMD was behandeld.

- Dit effect is in de subgroep HRA-therapie-naïef op de puntschatter groter dan in de gehele CLARITY studie^[18], maar de BI's overlappen. (fig. 2; bijlage A)

- 3 of 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP3M; CDP6M)

Uit een posthoc subgroepanalyse van de CLARITY studie is een klinisch relevant en statistisch significant verschil gevonden op de 3 of 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP3M) tussen cladribine en placebo in de subgroep van therapie-naïeve patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar (HRA-therapie-naïef).

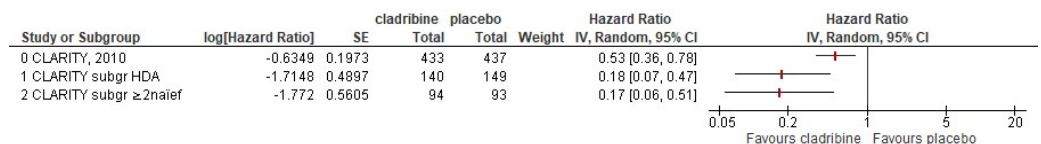


Figuur 3: Forest-plot CDP3M van cladribine vs. placebo in de CLARITY studie en in 2 subgroepen.

Afkortingen: HDA=hoge ziekte activiteit als in geregistreerde indicatie ;

≥ 2 naïef= therapie-naïeve patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar

- Het risico op een 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie was in de therapie-naïeve HRA-subgroep (≥ 2 relapsen/jaar) in de arm met cladribine 3,5 mg/kg 71% lager dan met placebo; HR: 0,29 (0,14-0,63) $P = 0,0016$).



Figuur 4: Forest-plot CDP6M van cladribine vs placebo in de CLARITY studie en in 2 subgroepen.

Afkortingen: HDA=hoge ziekte activiteit als in geregistreerde indicatie ;

≥ 2 naïef= therapie-naïeve patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar

- Het risico op een 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie was in de therapie-naïeve HRA subgroep in de cladribine 3,5 mg/kg arm 83% lager dan met placebo; HR: 0,17 (0,06-0,51); ($P = 0,0015$).
- Deze effecten op de ziekteprogressie (CDP3M en -6M) zijn in de therapie-naïeve HRA subgroep (≥ 2 relapsen/jaar) op de puntschatter groter dan in de gehele CLARITY studie, maar de BI's overlappen; zie fig. 3 en 4).

Discussie

De gunstige effecten op de afname van de ARR en op vermindering van de 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie in de subgroep naïeve patiënten met ≥ 2 relapsen/jaar zijn vergelijkbaar met de effecten in de HDA subgroep^[4]. Vergeleken met de totale studie populatie van de CLARITY studie^[18] gaat het op de puntschatter om een groter effect; zie fig. 2-4 en Bijlage A. Alle betrouwbaarheidsintervallen

overlapten elkaar echter.

2.3.2

Addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' bij de NVN richtlijn^[5]

In de herziene richtlijn van de beroepsgroep^[5] wordt geadviseerd om bij patiënten met een eerste relapse op basis van zeer actieve RRMS te overwegen direct te starten met een meer effectief maar meer risicovol ziektemodulerend middel, ofwel een tweedelijns middel, waartoe ook cladribine wordt gerekend. Bij niet-zeer actieve RRMS zijn eerstelijnsmiddelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat) het eerst aangewezen omdat deze minder risicovol zijn dan tweedelijnsmiddelen (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine). De rationale is dat bij zeer actieve RRMS de grotere effectiviteit van tweedelijnsmiddelen zwaarder weegt dan de grotere bijwerkingen van tweedelijnsmiddelen.

De MS werkgroep heeft in het nieuwe addendum over DMDs bij de MS richtlijn een netwerkmeta-analyse (NMA) uitgevoerd; de NMA is echter niet gericht op de subgroep met HDA of HRA. Studies met een minimale vervolgduur van 1 jaar zijn meegenomen: het betrof de studies die de Europese richtlijn^[7] had meegenomen aangevuld met studies over cladribine en ocrelizumab.

Uitkomstmaten waren de ARR, vrij van relapse, toename invaliditeit, stoppen vanwege bijwerking. Per uitkomstmaat is een gewogen gemiddeld verschil (WMD) weergegeven. De MS werkgroep wijst erop dat de ranking van de verschillende DMDs naast verschillen in effectiviteit ook wordt beïnvloed door verschillen tussen de onderzochte studie populaties. De kwaliteit van bewijs is met de GRADE benadering geanalyseerd.

In deze netwerkmeta-analyse is het indirecte relatieve verschil in ARR geschat als gestandaardiseerd gemiddeld verschil.

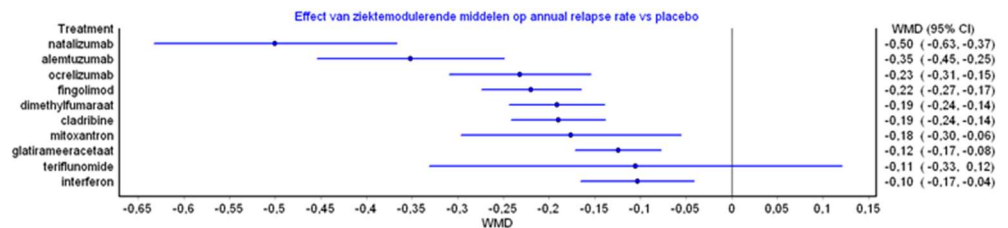
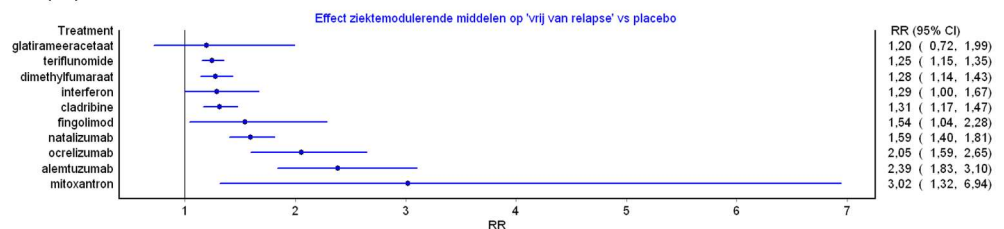


Fig. 5. Effect van ziektemodulerende middelen op de annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-108 weken (bron: Addendum, NVN richtlijn)

Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.



Figuur 6. Effect van ziektemodulerende middelen op 'vrij zijn van relapse' bij een follow-up duur van 48-156 weken (bron: Addendum, NVN richtlijn_in 3.2 van Onderbouwing: samenvatting literatuur)

Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte

studiepopulaties.

De figuur uit de richtlijn over de toegenomen invaliditeit of ziekteprogressie is hier niet overgenomen, omdat cladribine op deze uitkomstmaat niet in de NMA is meegenomen. De opgegeven reden is dat de studie een HR gebruikt i.p.v. een RR en een HR niet naar een RR kon worden geconverteerd. In andere NMA's wordt cladribine wel meegenomen bij ziekteprogressie.

Discussie

De conclusie van de MS werkgroep in de NMA over RRMS is:

- Natalizumab en alemtuzumab zijn middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op de 'annualized relapse rate' (ARR). Glatirameeracetaat en interferon bèta zijn middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief geringe impact op de ARR.
- Er is redelijk tot hoge kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op de uitkomst 'vrij van relapses' voor ocrelizumab. Er is redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs dat natalizumab, fingolimod en cladribine in vergelijking met placebo een 30 tot 60 procent grotere kans geven op 'vrij zijn van relapses'.

De richtlijn wijst er op dat de doeltreffendheid van starten met een 'high-efficacy ziektemodulerende therapie' beperkt is onderzocht en verwijst voor de onderbouwing van deze aanbeveling naar Merkel, 2017 waarin voor o.a. natalizumab de conclusie was dat vroeg starten met dit hoog effectief middel bij patiënten met een hoog risico een betere controle van relapses geeft dan later starten. De richtlijn geeft verder als toelichting (2.2. bij conversie naar definitieve MS) dat bij de behandeling van een eerste relapse van RRMS cladribine als enige tweedelijnsmiddel is onderzocht en dat een vergelijking met andere tweedelijnsmiddelen niet mogelijk is.

Relevante kennislacunes die de richtlijn constateert:

- gegevens ontbreken om verschillende behandlungsstrategieën voor de initiële behandeling van MS te vergelijken (bv therapie met een hoge potentie versus standaardtherapie)
- over de definitie van zeer actieve MS is geen internationale consensus; dit is nodig om studies beter te kunnen vergelijken;

De MS werkgroep is van mening dat alle tweedelijns middelen direct inzetbaar moeten kunnen zijn bij patiënten met zeer actieve RRMS, ook cladribine. In overleg en rekening houdend met de voorkeur van de patiënt kan dan tot een keuze worden gekomen. Bij het opstellen van de aanbevelingen zijn de beschikbare gegevens per middel leidend. Gezien de twijfel over de vergelijkbaarheid van trialpopulaties komt men in de richtlijn niet tot specifieke voorkeuren per middel in de categorie eerstelijnsmiddelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat) en tweedelijnsmiddelen (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine).

2.3.3 *Nieuwe gegevens lange termijn studies:*

De uitkomsten van de CLARITY extensie studie en Monotherapy Oral cohort^[9, 10] zijn met name relevant voor de ongunstige effecten.

Het *Monotherapy Oral cohort* bevat 923 patiënten die werden behandeld met cladribine 3,5 mg/kg en 641 patiënten met placebo. Het aantal patiënten met tenminste 1 ernstige bijwerking was 14,4% in de cladribine arm vs. 10,6% bij placebo. Bij 4 patiënten die cladribine gebruikten werd ernstige lymfopenie

waargenomen (0,1 per 100 patiëntjaren) en bij 2 patiënten ernstige herpes zoster; deze ernstige bijwerkingen werden niet gezien in de placebo arm. Maligniteiten traden niet statistisch significant vaker op bij cladribine dan bij placebo, maar werden wel numeriek vaker gezien, nl bij 0,26 per 100 patiëntjaren met cladribine vs. 0,12 per 100 patiëntjaren bij placebo. De frequentie maligniteiten week niet af van de frequentie die in de GLOBOACN referentie populatie verwacht wordt. Ernstige huidreacties als generaliseerde huiduitslag traden op bij cladribine 3,5 mg/kg (0,03 per 100 patiëntjaren) en niet bij placebo.^[10]

In een cohort studie van 239 patiënten trad bij 32% ≥ 1 huidreactie op, waaronder bij 14,6 % herpesinfectie van de huid, bij 12% dunner worden van het haar, en 8% huiduitslag ('rash') of erytheem.^[21]

De extensie studie over cladribine laat geen duidelijk verschil zien tussen de verschillende behandelgroepen (cladribine gevolgd door cladribine, cladribine gevolgd door placebo, placebo gevolgd door cladribine waarvan 2 jaar in fase drie studieverband gevolgd door 2 jaar extensie fase) ten aanzien van aantal studiedeelnemers die relapse vrij waren of kans op bevestigde ziekteprogressie uitgedrukt als bevestigde EDSS progressie.^[19]

2.4 Samenvatting klinisch relevante effecten van cladribine vs. natalizumab (en ocrelizumab)

Uit de indirecte vergelijking van cladribine met de andere 2^e lijns DMDs natalizumab en ocrelizumab bij zeer actieve RRMS in de NMA van Siddiqui, 2018^[16] blijken de volgende klinisch relevante effecten.

Gunstige effecten

ARR

Tabel 3: ARR na een vervolgduur van 24 maanden (ITT populatie)^c

DMD	Vs cladribine		Vs placebo		
	RR ^a	95%BI	NNT	95%BI	Rank ^b
Natalizumab 300mg 1x/4 wk	1.22	0.89, 1.68	2	2, 3	2
Ocrelizumab 600mg 1x/6 mnd	1.14	0.81, 1.6	3	2, 3	3
Cladribine tabletten	NA	NA	3	2, 3	4

^a Rate ratio versus cladribine 3,5 mg/kg; random-effects model.

^b rangorde is gebaseerd op RR (op nr. 1 =alemtuzumab 12 mg/dag) ^c bron: Siddiqui, 2018 afkortingen: NNT= number needed to treat met actieve therapie i.p.v. placebo

Aan het Netwerk voor de ARR hebben 41 studies bijgedragen. Natalizumab en ocrelizumab geven vergeleken met cladribine numeriek een grotere reductie in ARR, maar het gaat niet om statistisch significante verschillen; zie tabel 3.

In de actieve RRMS populatie (ITT) vermindert cladribine de ARR met 58% vs. placebo (RR 0,424 vs. placebo)^[2]; en vermindert natalizumab de ARR afhankelijk van de wijze van berekening met 58% of 68% vs. placebo.^[22]; zie bijlage A.

In de *HDA subgroep* vermindert cladribine de ARR met 67% vs. placebo; en vermindert natalizumab de ARR met 75% vs. placebo.^[23] In de therapienaïeve HRA subgroep vermindert cladribine de ARR met 74% en natalizumab afhankelijk van de

wijze van berekening met 75% of 81% vs. placebo; zie bijlage A. In de NMA van Siddiqui, 2018 rapporteerden 11 studies data over de ARR in de subgroepen HDA, HRA of DAT. 2 studies met HDA =(HRA+DAT) subgroepen, nl de CLARITY en een INFB studie; 8 studies met HRA- subgroepen, waaronder 1 studie met natalizumab en 1 studie met een DAT-subgroep. In de NMA was een indirecte vergelijking voor de *HDA subgroep* alleen mogelijk met natalizumab; de uitkomst van de indirecte vergelijking wordt alleen kwalitatief en niet kwantitatief numeriek beschreven: de NNT om een relapse te vermijden in de *HDA subgroep* is volgens Siddiqui vergelijkbaar met de uitkomst bij actieve RRMS waarin alle DMD's zijn meegenomen (de ITT populatie). De rangorde van cladribine in de HDA subgroep is op plaats 2 nl achter natalizumab.

3 of 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP3M; CDP6M)

Aan het Netwerk voor de 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie hebben 18 studies bijgedragen.^[16]

Natalizumab en ocrelizumab geven vergeleken met cladribine numeriek een grotere reductie in invaliditeitsprogressie, maar het gaat niet om statistisch significante verschillen; zie tabel 4. De rangorde van cladribine is op plaats 4 nl achter alemtuzumab, ocrelizumab en natalizumab.

In de actieve RRMS populatie (ITT) vermindert cladribine het risico op invaliditeitsprogressie met 33% vs. placebo (HR = 0,67; 95% BI 0,48-0,93); en natalizumab vermindert de CDP3M met 42% vs. placebo (HR = 0,58; 95% BI 0,43-0,77).^[22]; zie bijlage A.

In de *HDA subgroep* vermindert cladribine de 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie met 72% vs. placebo, in de therapie-naïeve HRA subgroep met 71%; en natalizumab met 53% vs. placebo; zie bijlage A.

In de NMA van Siddiqui, 2018 wordt voor deze uitkomstmaat niet ingegaan op de mogelijkheid van een subgroepenanalyse en evenmin wordt melding gemaakt of data over de 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie in de subgroepen HDA, HRA of DAT al dan niet aanwezig waren.

Tabel 4: CDP3M na een vervolgduur van 24 months (ITT population)^c

DMD	Vs cladribine		Vs placebo		
	HR ^a	95%BI	NNT	95%BI	Rank ^b
Ocrelizumab 600mg 1x/6 mnd	1.50	0.7, 3.26	7	5, 16	2
Natalizumab 300mg 1x/4 wk	1.10	0.58, 2.07	9	6, 25	3
Cladribine tablets	NA	NA	11	6, 39	4

^a Hazard ratio versus cladribine 3,5 mg/kg; random-effects model.

^b rangorde is gebaseerd op HR (op nr 1 =alemtuzumab 12 mg/dag)

^c bron: Siddiqui, 2018; Supplementary File 1

afkortingen: NNT= number needed to treat met actieve therapie i.p.v. placebo

Aan het Netwerk voor de 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie hebben 20 studies bijgedragen.^[16] Natalizumab en ocrelizumab geven vergeleken met cladribine numeriek een grotere reductie in invaliditeitsprogressie, maar het gaat niet om statistisch significante verschillen; zie tabel 5. De rangorde van cladribine is plaats 6 nl achter INFB 1b , alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab en daclizumab.

In de actieve RRMS populatie (ITT) vermindert cladribine het risico op invaliditeitsprogressie met 47% vs. placebo (HR = 0,53; 95% BI 0,36-0,79)^[2]; en natalizumab verminderde de CDP6M met 54% vs. placebo (HR = 0,46; 95% BI 0,33-0,64).^[22]

In de *HDA subgroep* vermindert cladribine de 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie met 82% vs. placebo, in de therapienaïeve HRA subgroep met 83%; en natalizumab met 64%; zie bijlage A. In de NMA van Siddiqui, 2018 rapporteerden 4 studies data over de 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie in de subgroepen HDA, HRA of DAT. 2 studies met HDA =(HRA+DAT) subgroepen, nl de CLARITY en een INFB studie. Een indirecte vergelijking voor de *HDA subgroep* met natalizumab of ocrelizumab was volgens Siddiqui niet mogelijk omdat gegevens hiervoor ontbraken.

Tabel 5: CDP6M na vervolgduur van 24 months (ITT population)^c

DMD	Vs cladribine		Vs placebo		
	HR ^a	95%BI	NNT	95%BI	Rank ^b
Ocrelizumab 600mg 1x/6 mnd	1.26	0.51, 2.98	9	7, 26	3
Natalizumab 300mg 1x/4 wk	1.21	0.52, 2.77	10	7, 24	4
Cladribine tablets	NA	NA	11	6, 49	6

^a Hazard ratio versus cladribine 3,5 mg/kg; random-effects model.

^b rangorde is gebaseerd op HR (op nr 1 en 2 = INFB-1b 250 mcg om de dag alemtuzumab 12 mg/dag) ^c bron: Siddiqui, 2018;

afkortingen: NNT= number needed to treat met actieve therapie i.p.v. placebo

Discussie gunstige effecten

Tussen cladribine 3,5 mg/kg vs. natalizumab i.v. 300 mg 2x/4 wk of ocrelizumab i.v. 600 mg 1x/6 mnd komen in de indirecte vergelijking in de NMA van Siddiqui, 2018 geen statistisch significante verschillen naar voren in ARR of 3/6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. De meta-regressie analyse van Berardi, 2019 (een vervolg op de NMA van Siddiqui gericht op alleen de tweedelijnsmiddelen alemtuzumab, cladribine, ocrelizumab en fingolimod bevestigt dit voor de subpopulaties met HDA en HRA: zowel op het risico van relapses bij patiënten met hoge ziekteactiviteit (suppl. fig. 2), als op invaliditeitsprogressie na zes maanden (suppl. fig. 1)^[17] overlappen alle betrouwbaarheidsintervallen elkaar. Een beperking van deze ondersteunende analyse is dat er geen aparte analyse plaatsvond van de resultaten in de subgroep van niet eerder behandelde patiënten.

Uit bijlage A blijkt echter dat de uitkomsten van cladribine en natalizumab in de therapie-naïeve HDA subgroepen voor de 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie brede BI's hebben en dat deze elkaar ruim overlappen. Een indirecte vergelijking in bijlage A voor de ARR is lastig omdat het effect van cladribine is uitgedrukt in rate ratio en dat van natalizumab in HR.

In het algemeen zijn er in de NMAs bij RRMS grotere onderlinge verschillen in de gemeten uitkomsten van de verschillende DMDs op de ARR dan gemeten op de 3 of 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie, waar er veel grotere overlap in BI's wordt gezien. Maar ook op de ARR zijn er in de indirecte vergelijking in NMAs weinig statistisch significante verschillen tussen de DMDs onderling. Vergeleken met andere DMD's is de plaats van cladribine in de rangorde (in die van Siddiqui, 2018 maar ook

in die van andere NMA's) meestal na die van alemtuzumab, natalizumab en ocrelizumab, en vóór die van fingolimod en de eerstelijnsmiddelen. Een uitzondering hierop is de NMA in het addendum van de richtlijn van de NVN: daar komt gemeten op de ARR cladribine op een lagere plaats in de rangorde en lijken er in een indirecte vergelijking met cladribine aanwijzingen voor een statistisch significant verschil op de ARR t.o.v. placebo in het voordeel van natalizumab (fig. 5): de MWD t.o.v. placebo is -0,19 (-0,24, -0,14) voor cladribine vs. -0,50 (0,63, 0,37) voor natalizumab. Een dergelijk verschil in ARR zien we niet terug in andere NMA's waarin cladribine is meegenomen; zie fig. 7 uit de NMA van Giovannoni, 2020 bij RRMS; hierin heeft de ARR van cladribine t.o.v. placebo een rate ratio van 0,42 (0,32-0,55) vs. 0,31 (0,23-0,43) bij natalizumab. Deze rangorde op de ARR bij Giovannoni komt ook naar voren in andere NMA's zoals die van Samjoo, 2020^[13] rondom ofatumumab; of Luchetta, 2018^[12].

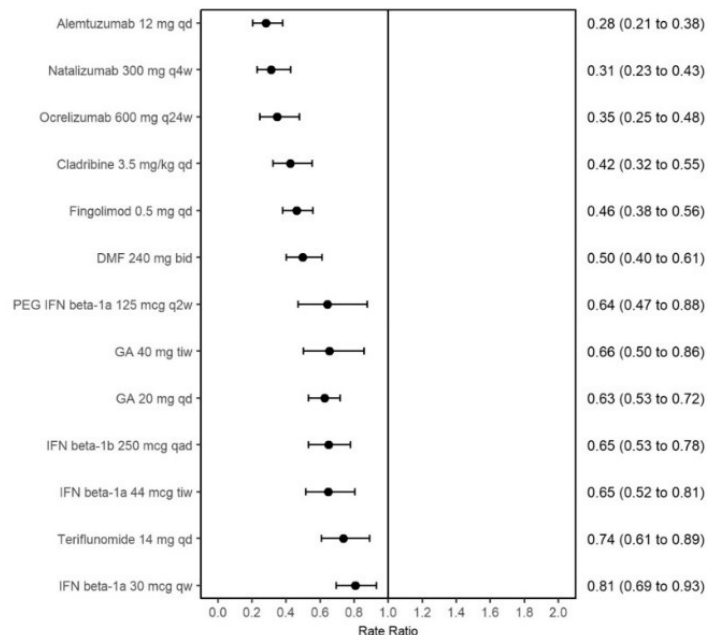


Fig 7: ARR van DMDs vs. placebo bij RRMS (Giovannoni, 2020)^[11]

Een verklaring is dat andere NMA's de uitkomst op de ARR weergeven als de rate ratio en niet als MWD zoals in de NMA bij de Nederlandse richtlijn. In de Nederlandse richtlijn hebben de genoemde aspecten uit de figuur over de ARR in de NMA echter geen gevolg voor de plaatsbepaling van cladribine: de plaats van cladribine als tweedelijnsmiddel is niet verschillend van die van natalizumab of ocrelizumab. Als disclaimer staat in de richtlijn bij elke NMA-figuur dat de ranking naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties. Ook wordt gezegd dat de indeling willekeurig is. Mogelijk heeft ook de uitkomst 'vrij zijn van relapses' (fig.6) een grotere rol gespeeld, waaruit de conclusie is 'Er is redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs dat natalizumab, fingolimod en cladribine in vergelijking met een placebo een 30 tot 60 procent grotere kans geven op 'vrij zijn van relapses'".

Ongunstige effecten

In de NMA van Siddiqui, 2018 is geen analyse gemaakt op ernstige bijwerkingen of staken vanwege bijwerkingen.

Conclusies in de NMA van de Nederlandse richtlijn:

- Gebruik van teriflunomide en interferon- β /peginterferon- β laat bij patiënten met een eerste relapse voor *stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen* een vermindering van het relatieve risico zien met maximaal 9% en een risicoverschil van maximaal 8 patiënten per 1000; voor cladribine is er evenwel een toename van het relatieve risico, namelijk met 100% en 300%, afhankelijk van de dosering (3.5 of 5.25 mg/kg), en een risicoverschil van 24 respectievelijk 74 patiënten meer per 1000 in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: laag tot zeer laag; voor alle middelen geldt dat het werkelijke effect (waarschijnlijk) aanzienlijk verschilt van het geschatte effect).
- Bij een eerste relapse op basis van zeer actieve relapsing remitting MS weegt de grotere effectiviteit van tweedelijnsmiddelen echter zwaarder dan de grotere bijwerkingen van tweedelijnsmiddelen.
- Gebruik van cladribine bij RRMS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor '*studieuitval vanwege bijwerkingen*' een toename van het relatieve risico zien met 13% (RR: 1.13; 95% BI: 0.43; 2.94) en een risicoverschil van 2 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 8 minder tot 27 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs is laag: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect); zie tabel 6. Er is voor natalizumab een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief geringe impact op '*studieuitval vanwege bijwerkingen*'; tabel 6. De richtlijn wijst er op dat voor alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine de uitkomsten een vertekend beeld geven voor deze uitkomstmaat omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen.

Tabel 6. Risico op 'studieuitval vanwege bijwerkingen van DMDs t.o.v. placebo' in NMA van het Addendum bij de NVN richtlijn.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo Relatief risico (95% BI)*
Alemtuzumab**	Redelijk	0.54 (0.25; 1.16)
Ocrelizumab**	Laag	0.78 (0.40; 1.52)
Dimethylfumaraat	Redelijk	0.97 (0.78; 1.21)
Cladribine**	Redelijk	1.13 (0.43; 2.95)
Natalizumab	Redelijk	1.26 (0.49; 3.21)
Fingolimod	Laag	1.41 (0.92; 2.16)
Interferon-b	Laag	1.72 (1.04; 2.86)
Teriflunomide	Laag	1.85 (1.01; 3.38)
Glatirameeracetaat	Laag	1.88 (1.09; 3.25)
Mitoxantron	Zeer laag	9.82 (0.57; 168.8)

Noten: * RR<1 wijst op minder risico op studieuitval bij gebruik van een ziektemodulerend middel; ** Het relatief geringe risico op studieuitval is een artefact omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen.

Naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen wordt de uitkomst ook beïnvloed door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties, en door verschil in toedieningsfrequentie

In de NMA van Giovannoni, 2020 blijkt dat gegevens over ernstige bijwerkingen niet beschikbaar waren voor alle DMDs om in de NMA mee te nemen; wel voor o.a. cladribine en natalizumab maar niet voor ocrelizumab. De OR's voor cladribine en natalizumab vs. placebo zijn numeriek vergelijkbaar (1,24 en 1,32) met een zeer grote overlap in BI's (fig. 8).

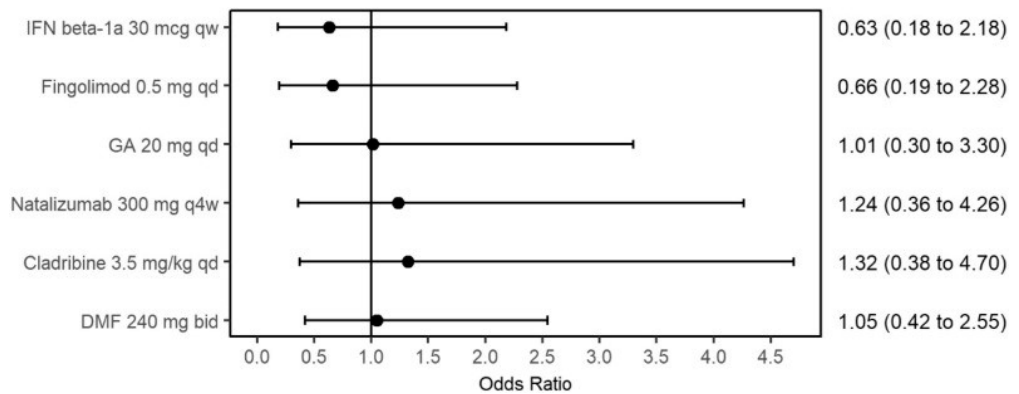


Fig. 8: Ernstige bijwerkingen van DMDs bij RRMS t.o.v. placebo (Giovannoni, 2020)^[11]

Discussie

Uit de NMA's komen geen significante verschillen in ongunstige effecten naar voren tussen cladribine aan de ene kant en natalizumab en ocrelizumab aan de andere kant. Een grote beperking is dat de gegevens in de NMA's afkomstig zijn uit de relatief kortdurende RCT's met een vervolgduur van meestal niet langer dan 2 jaar. Hierdoor zijn de ernstige bijwerkingen zoals die zijn gemeld in post marketing onderzoek van bv natalizumab niet meegenomen in de indirecte vergelijking.^[24]

Ernstige bijwerkingen gemeld bij natalizumab zijn: anafylactische reacties; progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (met fataal verloop), ernstige gevallen van herpesencefalitis.

Ernstige bijwerkingen van cladribine: ernstige lymfopenie (0,1 per 100 patiëntjaren), ernstige herpes zoster, ernstige huidreacties (0,03 per 100 patiëntjaren). Maligniteiten traden niet statistisch significant vaker op dan bij placebo, maar wel numeriek, nl bij 0,26 per 100 patiëntjaren vs. 0,12 per 100 patiëntjaren bij placebo.

De aard van de ernstige bijwerkingen van cladribine en natalizumab is verschillend, maar het is lastig om deze verschillen te wegen vanwege de verschillen in ervaring en de tijd dat de middelen op de markt zijn. Zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die pas later optreden zijn nog niet van alle middelen even duidelijk. De ervaring met natalizumab (2006) is veel langer en groter dan met cladribine (2018) en ocrelizumab (2020).

Vanuit het CBG/EMA zijn tot nu toe geen alerts verschenen over cladribine of ocrelizumab, wel over natalizumab. Wat betreft veiligheid heeft natalizumab het nadeel van de ernstige bijwerking progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML is tot nu toe niet gemeld bij cladribine.

3 Conclusie uitbreiding vergoedingsvoorwaarden cladribine

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De beoordeling van de therapeutische waarde van cladribine (Mavenclad®) voor therapie-naïeve patiënten met RRMS met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar is gebaseerd op de bevindingen in hoofdstuk 2 van dit rapport.

Conclusie:

Cladribine 3,5 mg/kg heeft voor therapie-naïeve patiënten met RRMS met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar een gelijke therapeutische waarde als natalizumab en ocrelizumab en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Toelichting:

De gunstige en ongunstige effecten van cladribine lijken in indirecte vergelijkingen vergelijkbaar met die van natalizumab (en ocrelizumab). Er is in deze indirecte vergelijking grote onzekerheid/lage kwaliteit:

- Het gaat bij de weging van de gunstige effecten om de extrapolatie van de indirecte vergelijking van cladribine met natalizumab en ocrelizumab in de populatie met actieve RRMS naar de populatie van de PICO vraagstelling, nl therapie-naïeve patiënten met RRMS met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar. In GRADE zou dan afgewaardeerd worden voor indirect bewijs en/of intransiviteit. Ook dat hier geen head-to-head vergelijking is gemaakt, is een reden om het vertrouwen te verlagen bij indirect bewijs.
- De gegevens van cladribine bij de P van de PICO en van natalizumab bij overeenkomstige subgroepen met een hoge ziekteactiviteit (HDA) zijn afkomstig uit posthoc subgroepanalyses. Dit geeft extra onzekerheid. In GRADE zou afwaardering voor onnauwkeurigheid vanwege de grote betrouwbaarheidsintervallen en mogelijk ook voor bias (of bij overige) overwogen moeten worden omdat het bewijs is gebaseerd op posthoc subgroepanalyses.
- Er is onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de ongunstige effecten.

ZIN heeft toch voldoende vertrouwen in een gelijke therapeutische waarde bij deze subgroep vanwege de volgende redenen:

- Er zijn voor cladribine 3,5 mg/kg gepubliceerde gegevens specifiek voor de populatie van de PICO vraagstelling. De reden dat een NMA voor de subgroep met een hoge ziekteactiviteit niet kon worden gemaakt was omdat er voor de vergelijkende behandelingen natalizumab en ocrelizumab geen tot onvoldoende gepubliceerde gegevens bij de gewenste subgroep voor de PICO vraagstelling beschikbaar waren.
- Cladribine 3,5 mg/kg bij therapie-naïeve patiënten met RRMS met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar, zorgt voor een afname van de ARR en een vermindering van de 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. Deze gunstige effecten zijn klinisch relevant en vergelijkbaar met die van cladribine in de HDA subgroep^[4] en tenminste vergelijkbaar met de populatie met actieve RRMS (de totale studie populatie van de CLARITY studie^[18]).
- Het ondersteunend bewijs, nl de meta-regressie analyse van Berardi, de algemene NMA van Giovannoni, 2020 t.o.v. placebo en ook de uitkomsten op bijlage A wijzen allen in dezelfde richting, nl dat de gunstige en ongunstige effecten van cladribine vergelijkbaar lijken met die van de natalizumab (en ocrelizumab).
- Dit sluit aan bij de Nederlandse richtlijn over MS, die qua plaatsbepaling geen

onderscheid maakt binnen de 2^e lijnsmiddelen. De NVN adviseert in het *Addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' bij de NVN richtlijn^[5]* om bij patiënten met een zeer actieve RRMS te overwegen direct te starten met een meer effectief maar meer risicovol ziektemodulerend middel, ofwel een tweedelijns middel, waaronder ook cladribine wordt gerekend.

3.2 **Beoordeling Budget Impact**

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, het huidige behandelingsalgoritme, doseringen, marktpenetratie, en therapietrouwheid zal uitbreiding van de huidige indicatie van cladribine (Mavenclad®) bij de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipale sclerose, zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken, in het realistisch scenario gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget in het derde jaar van €0,7 miljoen.

Daarnaast is er een maximaal scenario berekend, waarbij is uitgegaan van een situatie waarin therapienaïeve HDA-RRMS patiënten enkel tweedelijns geneesmiddelen voorgeschreven krijgen. Uitbreiding van de huidige indicatie van cladribine zal in het maximale scenario gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op €1,3 miljoen in het derde jaar na opname.

Er zal binnen het farmaciebudget geen substitutie plaatsvinden omdat cladribine intramurale geneesmiddelen zal vervangen (natalizumab en ocrelizumab). Het bedrag dat intramuraal (in het ziekenhuis) mogelijk bespaard zou kunnen worden in het derde jaar na opname bij uitbreiding van de indicatie van cladribine is €0,5 miljoen in het realistisch scenario respectievelijk €1,0 miljoen in het maximale scenario.

Hierbij bestaat onzekerheid over de patiënt aantallen, de marktpenetratie en de te substitueren behandeling.

3.3 **Conclusie aanpassing bijlage 2 voorwaarden cladribine (Mavenclad®)**

Er is op grond van de nieuwe gegevens voldoende reden om de bijlage 2 voorwaarden voor cladribine aan te passen door inclusie van een niet eerder behandelde populatie met zeer actieve RRMS met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar.

Deze tekst is vastgesteld na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in de vergadering van 31 mei 2021.

4 Voorstel voor een FK-advies

OUDE ADVIES

(Peg)interferon β , glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat en ozanimod zijn eerstelijns ziekte-modificerende behandelingen (DMT's, disease modifying therapies) voor de onderhoudsbehandeling van ambulante patiënten (EDSS 0–5) met 'relapsing remitting' multipele sclerose (RRMS). Ze verminderen de frequentie van de exacerbaties, nieuwe laesies gezien bij beeldvormend onderzoek en hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.

Alemtuzumab, cladribine, fingolimod en natalizumab zijn tweedelijns DMT's bij RRMS. Ze zijn over het algemeen werkzaamere dan de eerstelijnsmiddelen. De toepassing is echter risicovoller.

Fingolimod, cladribine en natalizumab moeten vanwege het risico op mogelijke (ernstige) bijwerkingen gereserveerd worden voor toepassing bij zeer actieve RRMS die niet heeft gereageerd op ten minste één DMT. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.

NIEUW ADVIES

(Peg)interferon β , glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat en ozanimod zijn eerstelijns ziekte-modificerende behandelingen (DMT's, disease modifying therapies) voor de onderhoudsbehandeling van ambulante patiënten (EDSS 0–5) met 'relapsing remitting' multipele sclerose (RRMS). Ze verminderen de frequentie van de exacerbaties, nieuwe laesies gezien bij beeldvormend onderzoek en hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.

Alemtuzumab, cladribine, fingolimod en natalizumab zijn tweedelijns DMT's bij RRMS. Tweedelijns DMT's zijn over het algemeen werkzaamere dan de eerstelijnsmiddelen. De toepassing is echter risicovoller.

Cladribine wordt vanwege het risico op mogelijke (ernstige) bijwerkingen gereserveerd voor toepassing bij zeer actieve RRMS; en wel actieve RRMS die niet heeft gereageerd op ten minste één DMT en bij therapie-naïeve patiënten met ≥ 2 exacerbaties per jaar. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC Mavenclad. last updated: 23/04/2021.2021. Geraadpleegd op mei 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_nl.pdf.
2. ZIN. GVS-advies cladribine (Mavenclad®) bij Relapsing Remitting Multiple Sclerose (RRMS). 2018. Geraadpleegd op april 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/01/24/gvs-advies-cladribine-mavenclad>.
3. CHMP. EPAR Cladribine (Mavenclad). 22 June 2017 EMA/435731/2017.2017. Geraadpleegd op mei 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019; 25: 819-27.
5. NVN. addendum 'Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' 2020. Geraadpleegd op april 2021 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/ziektemodulerende_behandeling_van_multiple_sclerose_bij_volwassenen/behandeling_van_patienten_met_relapsing_remitting_ms/ziektemodulerende_middelen_bij_relapsing_remitting_ms_en_behandelindicatie.html.
6. European Medicines A. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis Rev 2. 2015. Geraadpleegd op maart 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: 96-120.
8. Vermersch P, Galazka A, Dangond F, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Curr Med Res Opin* 2021: 1-10.
9. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29: 157-67.
10. Leist T, Cook S, Comi G, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46: 102572.
11. Giovannoni G, Lang S, Wolff R, et al. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 2020; 9: 359-74.
12. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2018; 32: 813-26.
13. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020; 9: 1255-74.
14. Pia Sormani M, Wolff R, Lang S, et al. Overview of Differences and Similarities of Published Mixed Treatment Comparisons on Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 2020; 9: 335-58.

15. Bartosik-Psujek H, Kaczyński Ł, Górecka M, et al. Cladribine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 49: 102769.
16. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1361-71.
17. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, et al. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1371-8.
18. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-26.
19. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018; 24: 1594-604.
20. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
21. Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, et al. Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8.
22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
23. Kappos L, O'Connor PW, Polman CH, et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol* 2013; 260: 1388-95.
24. Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, et al. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 7-15.
25. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256: 405-15.

BIJLAGE A: Uitkomsten gunstige effecten van cladribine en natalizumab RRMS in diverse subpopulatie met actieve ziekte

	CLARITY ^[18] 96 weken	CLARITY subgroep HDA (=HRA+DAT) 96 weken (Giovannoni, 2018 ^[19] ;EPAR	CLARITY subgroep therapie- naïef én ≥ 2 relaps/jaar; 96 weken ^[4]	AFFIRM Polman, 2006; 2 jr ^[22]	AFFIRM, subgroep HDA* ; 2 jr ^[25, 23]
Behandelarmen	Cladribine 3,5 mg (N=433) vs placebo (n=437)	Cladribine 3,5 mg (N=140) vs placebo (n=149)	Cladribine 3,5 mg (N=94) vs placebo (n=93)	natalizumab (N=627) vs placebo (n=315)	natalizumab (N=148) vs placebo (n=61)
ARR (95%BI) - cladribine /natalizumab - placebo	0,14 (0,12-0,17) 0,33 (0,29-0,38) Rate Ratio: 0,424 (onbekend) P<0,001 57,6% reductie ten opzichte van placebo	0,16 (0,12-0,22) 0,47 (0,40-0,57) Rate Ratio: 0,33 (0,23-0,48) P<0,001 67% reductie ten opzichte van placebo	0,12 (0,08-0,19) 0,47 (0,37 -0,59) Rate Ratio: 0,26 (0,16-0,42) P<0,0001 74% reductie ten opzichte van placebo	Na 1 jr na 2 jr 0,26 0,23 0,81 0,73 HR = 0.42, 95% CI 0.34–0.52 p < 0.0001. 58% reductie Hutchinson: Reductie ARR met 68% vs. placebo na 2 jr	0.28 1,46 HR kans op relaps over 2 jr: 0,25 (0,16-0,39), 75% reductie 81% reductie ARR vs. placebo
% zonder relaps - cladribine /natalizumab - placebo	79,7% (345/433) 60,9% (266/437) OR: 2,53 (1,87-3,43) RR: 1,30 (1,19-1,43) P<0,0001	NEDA: OR: 7,82 (4,03- 15,19) (n=279)	-	Na 1jr: Na 2 jr: 77% 67% 56% 41%	
% CDP3M	14,3% (62/433) ^a			17%	14%

(95%BI) - cladribine /natalizumab - placebo	20,6% (90/437) ^a [OR: 1,55 (1,09-3,43) RR: 1,30 (1,19-1,43) P<0,0001] Risico op CDP3M: HR = 0,67; 95% BI 0,48-0,93 p=0,018; 33% reductie (smpc); publicatie ^[18]	Risico op CDP3M: HR 0,28 (0,15-0,54) 72% reductie	9,84% (3.73-15,95)(9/94) 29,85%(20,17-39,54) (28/93) HR: 0,29 (0,14-0,63) (P=0,0016) 71% reductie	29% (HR = 0,58; 95% BI 0,43-0,77) natalizumab verminderde de CDP3M met 42% vs. placebo	29% HR: 0,47 (0,24-0,93) (P=0,0029) natalizumab verminderde de CDP3M met 53%
% CDP6M (95%BI) - cladribine /natalizumab - placebo	HR = 0,53; 95% BI 0,36-0,79 p<0,05; een 47% reductie (smpc, posthoc)	HR = 0,18; 95% BI 0,07-0,43 HR = 0,18; 95% BI 0,07-0,47 82% reductie (Smpc)	4,37%(0,18-8,57) (4/94) 22,67%(13,88-31,46) (21/93) HR: 0,17 (0,06-0,51) (P=0,0015) 83% reductie	(HR = 0,46; 95% BI 0,33-0,64) 54% reductie vs. placebo	HR: 0,36 (0,17-0,756) (P=0,008) 64% reductie vs. placebo

*definitie van HDA in AFFIRM: ≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar en ≥ 1 GD+ laesie op T1 in therapie-naïeve populatie

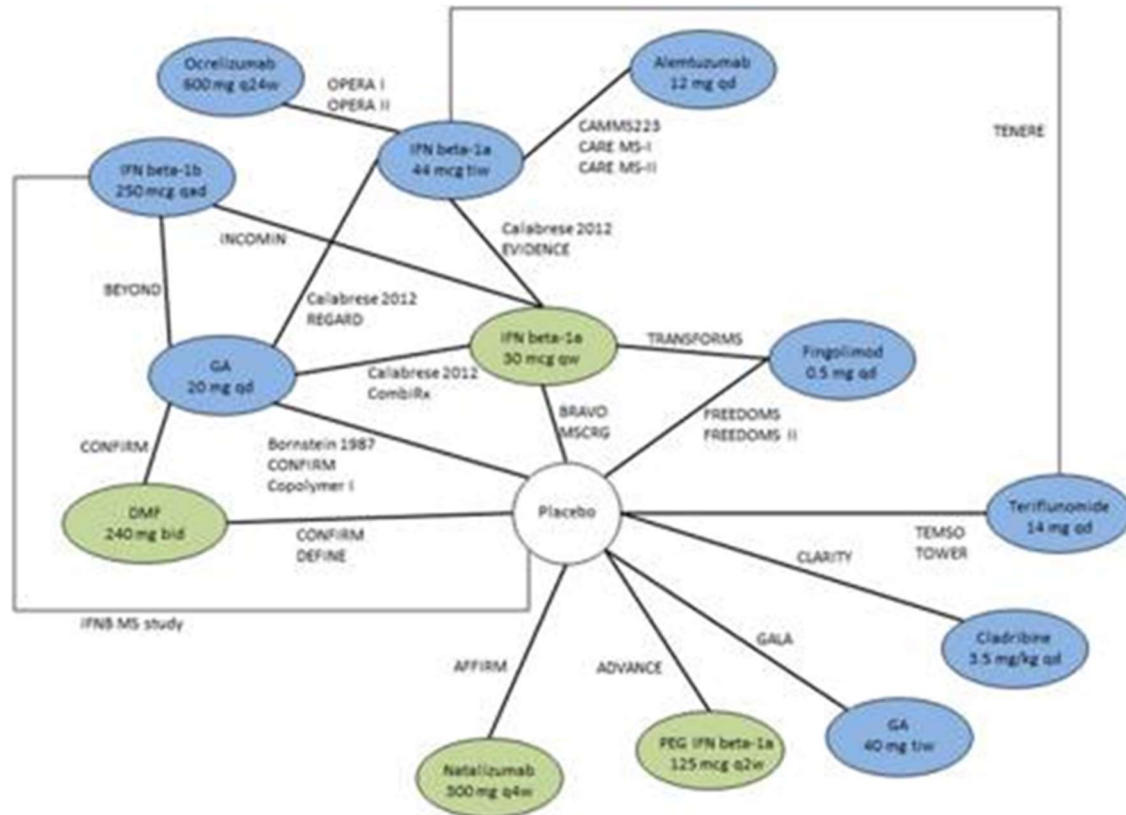
– Geen gegevens, CDP3M=% met 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie CDP6M = % met 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie

HDA= hoge ziekte activiteit (=HRA+DAT); HRA= ≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar al dan niet tijdens behandeling met een DMD;

DAT= ziekte activiteit tijdens behandeling met een DMD, gedefinieerd als ≥ 1 relaps in het voorafgaande jaar en tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer T2-laesies ondanks een behandeling met tenminste één ziekte modifierend middel; NEDA: No Evidence of Disease Activity.

^a teruggerekend uit, GRADE tabel vorig FT; daar ging het om het percentage zonder 3 mnd aanhoudende ziekte progressie.

BIJLAGE B: Netwerkdigram voor ARR



Bron: NMA van Giovannoni, 2020



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van cladribine
(Mavenclad®) bij therapienaïeve zeer actieve
RRMS

Datum 3 juni 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019038124
Volgnummer	2021019210
Contactpersoon	mw. Dr. J.M. van der Waal, plaatsvervangend secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe mw. Dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Merck

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de huidige vergoede indicatie voor cladribine (Mavenclad®) wordt uitgebreid naar de volledige geregistreerde indicatie: “de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (HDA-RRMS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken”.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Cladribine (Mavenclad®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve ('highly active') relapsing multiple sclerose, zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken.

In sectie 5.1 van de SmPC is zeer actieve ('highly active') RMS gedefinieerd door de volgende groepen patiënten met een hoge ziekteactiviteit ('high disease activity'):

Onder zeer actieve RMS (= HDA RRMS) wordt verstaan:

- 1) patiënten met één relaps in het voorafgaande jaar en tenminste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer T2-laesies ondanks een behandeling met tenminste één ziekte modifierend middel óf
- 2) patiënten met twee of meer relapsen in het voorafgaande jaar, al dan niet tijdens behandeling met een ziekte modifierend middel.

In 2017 is vergoeding aangevraagd voor een beperkte groep patiënten, namelijk voor volwassen patiënten met HDA-RRMS die niet hebben gereageerd op een behandeling met ten minste één ziekte modifierend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van multiple sclerose (MS). Sinds maart 2018 wordt cladribine voor deze patiënten vergoed. De registratiehouder vraagt nu om uitbreiding van de vergoeding voor de volledige geregistreerde EMA indicatie inclusief therapienaïeve patiënten met 2 of meer exacerbaties in het voorafgaande jaar. Omdat cladribine reeds wordt vergoed als tweedelijnsbehandeling is de huidige BIA beperkt tot onbehandelde patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van MS richt zich op het behandelen van klachten tijdens een relapse, maar ook op het voorkomen van een nieuwe relapse en verdere invaliditeit. Dit gebeurt voornamelijk door het gebruik van ziekte-modificerende geneesmiddelen. In relatief korte tijd zijn veel nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van MS op de markt gekomen en toegelaten tot het basispakket,¹ wat heeft geleid tot veel veranderingen in de voorschrijfmogelijkheden en het voorschrijfbeleid van neurologen. Mede daardoor was er tot voor kort veel onduidelijkheid over het behandelalgoritme bij MS. In juli 2020 is de richtlijn Ziektemodulerende behandeling van MS verschenen, wat meer richting geeft aan het behandelalgoritme.²

De richtlijn Ziektemodulerende behandeling van MS adviseert dat bij patiënten met HDA-RRMS overwogen kan worden direct te starten met een meer effectievere maar risicovollere therapie (d.w.z. tweedelijns therapie). Dit betreft de tweedelijnsmiddelen cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab. Van deze middelen worden op dit moment alleen natalizumab en ocrelizumab vergoed vanuit de basisverzekering voor de groep HDA-RRMS patiënten die niet eerder zijn behandeld voor MS. Cladribine zal daarom als eerstelijnsbehandeling bij HDA-RRMS concurreren met deze twee middelen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie en incidentie

Op basis van de monitor MS geneesmiddelen wordt de prevalentie van MS in Nederland geschat op ongeveer 17.320 patiënten.¹ Een deel van deze prevalentie patiënten is wel gediagnosticeerd maar gebruikt (nog) geen MS middel. De verwachting is dat deze groep patiënten niet zal starten met een MS middel na de mogelijke indicatie uitbreiding van cladribine en deze groep wordt daarom niet meegenomen in de BIA. De incidentie van MS, in de periode 2012-2018, wordt geschat op rond de 300 patiënten per jaar.¹ Dit is op basis van een extrapolatie gedaan in de monitor MS geneesmiddelen aan de hand van de incidentie gegevens in de periode 1996-2008.³ Dit getal wordt verder onderbouwd door een recente publicatie van Buijs et al. (2018). Hierin wordt de gemiddelde incidentie van MS in Nederland over de periode van 2006-2014 geschat op 308 patiënten, gebaseerd op declaratiedata van het Zilveren Kruis.⁴ Van alle nieuwe gediagnosticeerde MS patiënten heeft 85% bij aanvang de relapsing-remitting vorm van MS.⁵ De registratiehouder geeft aan dat 25% van de patiënten een zeer actieve vorm van relapsing-remitting multipele sclerose heeft, en hiermee dus in aanmerking komen voor behandeling met cladribine.⁶ In tabel 10 in de EPAR van cladribine wordt het aantal patiënten uit de studiepopulatie in 4 HDA-RRMS groepen weergegeven. Deze groepen sluiten elkaar niet uit. Het Zorginstituut heeft het gemiddelde berekend van de 4 HDA-RRMS groepen uit tabel 10, en komt daarbij uit op 26% ((15% + 29,6% + 26,7% + 33%)/4). Het Zorginstituut gaat daarbij akkoord met de aanname van de registratiehouder dat ongeveer een kwart van de RRMS populatie HDA-RRMS heeft. Dit brengt het totaal aantal incidentie patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met cladribine op 64 (85% * 25% * 300).

Het aantal patiënten waarmee in de BIA gerekend wordt (64) is waarschijnlijk een lichte overschatting. Volgens de geregistreerde indicatie zou het aantal patiënten dat na uitbreiding van de indicatie in aanmerking zou komen voor behandeling met cladribine nader gespecificeerd kunnen worden tot de groep patiënten die 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar hebben gehad. Hier zijn echter geen gegevens over beschikbaar.

Marktpenetratie

De beroepsgroep geeft aan bij HDA-RRMS patiënten die niet eerder zijn behandeld voor MS direct te starten met een tweedelijns middel. Het Zorginstituut doet de aanname dat de helft van de patiënten een eerstelijns middel en de andere helft een tweedelijns middel voorgeschreven zal krijgen. Cladribine zal concurreren met de tweedelijns middelen natalizumab en ocrelizumab. Er wordt in deze BIA uitgegaan van een gelijke marktverdeling, wat neer komt op een marktpenetratie van 33% voor cladribine. Dit betekent dat naar verwachting jaarlijks 11 (50%*33%*64) extra patiënten in aanmerking komen voor behandeling met cladribine (zie

Tabel 1).

Tabel 1. Geschatte aantal therapienaïeve HDA-RRMS patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met cladribine

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Behandeling 1 ^{ste} jaar	11	11	11
Behandeling 2 ^e jaar	-	11	11
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor cladribine in aanmerking komt	11	22	22

Voor een maximaal scenario wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten een tweedelijns middel voorgeschreven zullen krijgen (100%), waarvan 33% cladribine krijgen. Dit betekent dat jaarlijks 21 incidente patiënten cladribine zullen gaan gebruiken (zie Tabel 2).

Tabel 2. Geschatte aantal therapienaïeve HDA-RRMS patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met cladribine – maximaal scenario

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Behandeling 1 ^{ste} jaar	21	21	21
Behandeling 2 ^e jaar	-	21	21
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor cladribine in aanmerking komt	21	42	42

Indicatieverbreding/Off-label gebruik

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat cladribine breder zal worden ingezet dan waarvoor het geregistreerd is.

2.2 Substitutie

Er is geen sprake van directe substitutie binnen het farmaciebudget. De patiënten die in de nieuwe situatie cladribine voorgeschreven zouden krijgen, zullen in de huidige situatie een ander tweedelijns middel voorgeschreven krijgen. Beide tweedelijnsmiddelen (natalizumab of ocrelizumab) zijn echter geen GVS-middelen maar intramurale add-ons.

Wel zullen de kosten worden weergegeven die intramuraal bespaard zouden kunnen worden.

2.3 Kosten per patiënt per jaar*Cladribine*

De aanbevolen cumulatieve dosering van cladribine is 3,5 mg/kg lichaamsgewicht over een periode van twee jaar, toegediend als een behandelingskuur van 1,75 mg/kg lichaamsgewicht per jaar. Elke kuur bestaat uit twee weken behandeling: één week aan het begin van de eerste maand en één week aan het begin van de tweede maand van het betreffende jaar. Elke behandelingsweek bestaat uit vier of vijf dagen waarop een patiënt, afhankelijk van het lichaamsgewicht, 10 of 20 mg (één of twee tabletten) inneemt als een enkele dagelijkse dosis.

Na voltooiing van de twee behandelingskuren is er geen verdere behandeling met cladribine tabletten nodig in jaar drie en vier.

Er wordt in deze BIA uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg. Voor patiënten met een lichaamsgewicht tussen de 70 en 79 kg worden 7 tabletten (10 mg) in behandelingsweek 1 en 7 tabletten (10 mg) in behandelingsweek 2 geadviseerd.⁷ Voor een gemiddelde patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg komt dit neer op 14 tabletten in het eerste jaar en 14 tabletten in het tweede jaar (2*7). De AIP voor cladribine is €2.166,09 per tablet (10 mg). De kosten per patiënt per jaar komen hiermee uit op €30.325,28 in jaar 1 en 2, terwijl de kosten per

patiënt per jaar uitkomen op €0 in jaar 3 (zie Tabel 3). Omdat de behandeling verspreid is over 2 maanden, is bij de berekening van de kosten geen half jaar correctie toegepast.

Tabel 3. Gemiddelde kosten per patiënt*

	Cladribine
Dosering	3,5 mg/kg over een periode van 2 jaar
Aantal tabletten (10 mg)	
Jaar 1	14
Jaar 2	14
Jaar 3	0
AIP per tablet (10 mg)	€2.166,09
Totale kosten per jaar in jaar 1 en 2	€30.325,28
Totale kosten per jaar in jaar 3	€0

* Gebaseerd op een gemiddeld gewicht van 70 kg

Afkortingen: AIP, apotheekinkoopprijs

Huidige tweedelijns geneesmiddelen

Op dit moment kunnen de patiënten die in de nieuwe situatie cladribine voorgeschreven zouden krijgen, kiezen uit de tweedelijnsmiddelen natalizumab of ocrelizumab.

Natalizumab heeft een AIP van €1.265,08 per 15 ml flacon (20 mg/ml). De gebruikelijke onderhoudsdosering bedraagt 300 mg per 4 weken.⁸ Dit komt neer op €16.446,07 per patiënt per jaar ($(52/4) * €1.265,08$). Voor nieuwe patiënten wordt ervan uitgegaan dat zij halverwege het jaar instromen. De kosten voor het eerste half jaar komen neer op €8.855,58 ($(26/4) * €1.265,08$).

Ocrelizumab heeft een AIP van €5.331,85 per 10 ml flacon (30 mg/ml). De gebruikelijke onderhoudsdosering bedraagt 600 mg per half jaar.⁹ Uitgaande van 2 flacons per half jaar komt dit neer op €21.327,41 per patiënt per jaar ($2 * 2 * €5.331,85$). Voor nieuwe patiënten wordt ervan uitgegaan dat zij halverwege het jaar instromen. De kosten voor het eerste half jaar komen neer op €10.663,71 ($2 * €5.331,85$).

Voor het schatten van de relatieve marktaandeelen van natalizumab en ocrelizumab is de meest recente data uit de GIP databank geraadpleegd. Daarbij is gekeken naar het aantal gebruikers per jaar. Gebaseerd hierop (1.079 respectievelijk 1.340) is de aanname gedaan dat de twee middelen een gelijke marktpenetratie hebben (50%). De intramurale kosten van de door cladribine te substitueren behandeling komen daarmee neer op gemiddeld €18.886,74 per patiënt per jaar ($(€16.446,07 + €21.327,41) / 2$) respectievelijk €9.759,64 per patiënt in het eerste half jaar ($(€8.855,58 + €10.663,71) / 2$), zie tabel 4.

Tabel 4. Kosten per jaar tweedelijs geneesmiddelen

	Natalizumab	Ocrelizumab
Aanbevolen dosering	300 mg/4 weken	600 mg/halfjaar
Dosering per stuk	1 flacon 15 ml(20 mg/ml)	1 flacon 10 ml (30 mg/ml)
AIP per stuk	€1.265,08	€5.331,85
Aantal stuks per jaar	13	4
Kosten per patiënt per jaar	€16.446,07	€21.327,41
Aantal stuks 1e half jaar	7	2
Kosten per patiënt 1e half jaar	€8.855,58	€10.663,71
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar		€18.886,74
Gemiddelde kosten per patiënt 1° half jaar		€9.759,64

Afkorting: AIP, apotheekinkoopprijs

2.4**Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Patiënten die wel gediagnosticeerd zijn met MS maar geen geneesmiddel gebruiken zullen niet starten met een MS middel na de mogelijke indicatie uitbreiding van cladribine
- 85% van de nieuw gediagnosticeerde MS patiënten heeft RRMS
- 25% van de nieuwe RRMS patiënten hebben de zeer actieve (HDA) variant
- De incidentie blijft stabiel en is 300 patiënten per jaar
- Het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor cladribine wordt geschat op 64
- 50% van de patiënten wordt behandeld met een tweedelijs middel, waarbij cladribine 33,3% van de markt zal krijgen. Dit betekent dat er jaarlijks 11 patiënten cladribine zullen gaan gebruiken.
- In het maximale scenario worden 100% van de patiënten behandeld met een tweedelijs middel, waarbij cladribine een gelijke deel (33,3%) van de markt zal krijgen. Dit betekent dat er jaarlijks 21 patiënten cladribine zullen gaan gebruiken.
- Er is geen sprake van directe substitutie binnen het farmaciebudget
- Voor de berekening van de gemiddelde dosering van cladribine is gerekend met een lichaamsgewicht van 70 kg
- De therapietrouw is 100%
- Er is geen risico op off-label gebruik
- Bij berekening van de kosten van de intramurale geneesmiddelen gaat het Zorginstituut uit van een gelijke marktpenetratie (50%) voor natalizumab en ocrelizumab
- Bij berekening van de kosten van de intramurale geneesmiddelen stromen nieuwe patiënten halverwege het jaar in. Hierbij is geen rekening gehouden met eventuele kortingen, aangezien die niet bekend zijn.
- Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

3 Budgetimpactanalyse

In tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact in een realistisch scenario wanneer cladribine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van therapienaïeve HDA-RRMS bij volwassenen, zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In tabel 6 staat een overzicht van de totale budgetimpact in een maximaal scenario.

Tabel 5. Raming van de totale kosten in een realistisch scenario van de toevoeging van cladribine aan het behandelarsenaal voor therapienaïeve HDA-RRMS

	Marktpenetratie	Aantal patiënten cladribine	Aantal patiënten substitutie	Totale kosten/jaar cladribine	Potentiële substitutie intramuraal*
Jaar 1	50%*33,3%	11	11	€333.578	€107.356
Jaar 2	50%*33,3%	22	22	€667.156	€315.110
Jaar 3	50%*33,3%	22	33	€667.156	€522.864

*De huidige tweedelijnsmiddelen die in aanmerking komen voor onbehandelde HDA-RRMS patiënten zijn natalizumab en ocrelizumab

Tabel 6. Raming van de totale kosten in een maximaal scenario van de toevoeging van cladribine aan het behandelarsenaal voor therapienaïeve HDA-RRMS

	Marktpenetratie	Aantal patiënten cladribine	Aantal patiënten substitutie	Totale kosten/jaar cladribine	Potentiële substitutie intramuraal*
Jaar 1	100%*33,3%	21	21	€636.831	€204.952
Jaar 2	100%*33,3%	42	42	€1.273.662	€601.574
Jaar 3	100%*33,3%	42	63	€1.273.662	€998.196

*De huidige tweedelijnsmiddelen die in aanmerking komen voor onbehandelde HDA-RRMS patiënten zijn natalizumab en ocrelizumab

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, het huidige behandelingsalgoritme, doseringen, marktpenetratie, en therapietrouw zal uitbreiding van de huidige indicatie van cladribine (Mavenclad®) bij de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipale sclerose, zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken, in het realistisch scenario gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget in het derde jaar van €0,7 miljoen.

Daarnaast is er een maximaal scenario berekend, waarbij is uitgegaan van een situatie waarin therapienaïeve HDA-RRMS patiënten enkel tweedelijns geneesmiddelen voorgeschreven krijgen. Uitbreiding van de huidige indicatie van cladribine zal in het maximale scenario gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op €1,3 miljoen in het derde jaar na opname.

Er zal binnen het farmaciebudget geen substitutie plaatsvinden omdat cladribine intramurale geneesmiddelen zal vervangen (natalizumab en ocrelizumab). Het bedrag dat intramuraal (in het ziekenhuis) mogelijk bespaard zou kunnen worden in het derde jaar na opname bij uitbreiding van de indicatie van cladribine is €0,5 miljoen in het realistisch scenario respectievelijk €1,0 miljoen in het maximale scenario.

Hierbij bestaat onzekerheid over de patiënt aantallen, de marktpenetratie en de te substitueren behandeling.

5 Referenties

1. Monitor MS-geneesmiddelen 2019. Zorginstituut Nederland. 2019. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/06/13/monitor-ms-geneesmiddelen-2019>
2. FMS. Ziektemodulerende behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen. 2020. Via: [Ziektemodulerende middelen bij relapsing remitting MS en behandelindicatie - Richtlijn - Richtlijnen database](#)
3. Kramer, M. A., Van der Maas, N. A. T., Van Soest, E. M. et al. (2012). Incidence of multiple sclerosis in the general population in the Netherlands, 1996–2008. *Neuroepidemiology*, 39(2), 96-102..
4. Buijs, S., Krol, M., & de Voer, G. (2018). Healthcare utilization and costs of multiple sclerosis patients in the Netherlands: a healthcare claims database study. *Journal of comparative effectiveness research*, 7(5), 453-462.
5. CMPH. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. (2015)
6. EMA. EPAR Mavenclad. (2017). Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. EMA. SmPC Mavenclad. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_nl.pdf
8. FK. Natalizumab. Via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/natalizumab#dosering>
9. FK. Ocrelizumab. Via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/o/ocrelizumab#dosering>