

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014026090

Datum 14 maart 2014
Betreft GVS-rapport 14/05: teriflunomide (Aubagio®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Onze referentie
2014026090

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 11 november 2013 (Farma-3173037) heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot teriflunomide (Aubagio®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft deze beoordeling onlangs afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Product

Teriflunomide (Aubagio®) is bestemd voor volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). Het gaat om een tablet met 14 mg actieve stof die één maal daags moet worden ingenomen.

Therapeutische waarde

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) is tot de volgende conclusies gekomen. Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose heeft teriflunomide een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van interferon bèta en glatirameer.

Kosteneffectiviteit

Aangezien het FT oordeel luidt dat teriflunomide en de vergelijkende behandelingen gelijke therapeutische waarde hebben, is er een kostenminimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd. Hierbij is uitgegaan van gelijke effectiviteit van de vergeleken behandelingen en zijn alleen de kosten vergeleken. De WAR concludeert dat de KMA van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Ondanks deze tekortkoming in de methodologie kan er worden geconcludeerd dat de introductie van teriflunomide als behandeling voor RRMS hoogstwaarschijnlijk niet gepaard gaat met grote meerkosten (zie ook de volgende paragraaf).

Butgettaire gevolgen

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 3,7% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 20% binnen 3 jaar zal opname van teriflunomide (Aubagio®) voor behandeling van volwassenen met relapsing remitting multiple sclerose op bijlage 1B van het GVS totale kosten met zich meebrengen van ongeveer €20,5 miljoen. Aangezien de gewogen gemiddelde

jaarlijkse geneesmiddelenkosten van de huidige eerstelijns behandelingen voor RRMS vrijwel gelijk liggen aan die van teriflunomide zal er voor het totale geneesmiddelenbudget door substitutie geen extra groei te verwachten zijn door de opname van teriflunomide. Off-label gebruik is mogelijk bij patiënten met andere vormen van MS (zoals SPMS) die ook last hebben van relapsen. Ook is het theoretisch mogelijk dat teriflunomide, doordat het een metaboliet is van leflunomide, ingezet wordt in reumatoïde artritis patiënten.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
14 maart 2014

Onze referentie
2014026090

Plaatsing in het GVS

Teriflunomide is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel in het GVS, ondanks gelijke waarde met beta-interferon en glatirameer, en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. De voornaamste reden hiervoor is dat de vergeleken producten beide parenteraal worden gegeven, terwijl teriflunomide een oraal middel is. Orale en parenterale middelen kunnen niet in hetzelfde cluster geplaatst worden. CVZ adviseert dan ook plaatsing op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 14/05
teriflunomide (Aubagio®)

Datum	14 maart 2014
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2013122652
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	3
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

Colofon—1

- 1 Inleiding—5
 - 1.1 Voorstel fabrikant—5
- 2 Beoordeling—7
 - 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 3 Therapeutische waardebeoordeling—11
 - 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—11
 - 3.2 Conclusie therapeutische waarde—11
- 4 Beoordeling kosteneffectiviteit—13
 - 4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit—13
 - 4.2 Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit—13
- 5 Kostenconsequentieraming—135
 - 5.1 Beoordeling kostenconsequentieraming—15
 - 5.2 Conclusie kostenconsequentieraming—15
- 6 Conclusie—17

1 Inleiding

In de brief van november 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over teriflunomide (Aubagio®).

1.1 ***Voorstel fabrikant***

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

“Teriflunomide is niet onderling vervangbaar met leflunomide vanwege een verschil in indicatiegebied en een klinisch relevant verschil in bijwerkingen. Teriflunomide is niet onderling vervangbaar met de andere eerstelijns middelen voor de behandeling van MS interferon bèta en glatirameer vanwege een verschil in toedieningweg. Teriflunomide is tevens niet onderling vervangbaar met fingolimod vanwege een klinisch relevant verschil in bijwerkingen. Teriflunomide komt daarom in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.”

2 Beoordeling

Samenstelling: Teriflunomide tablet 14 mg.

Geregistreerde indicatie: Volwassenen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS).

Dosering: 14 mg 1 dd

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van stofnaam is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Andere middelen in het GVS opgenomen voor de indicatie RRMS zijn 3 interferon bèta preparaten, glatirameer en fingolimod. Natalizumab is niet opgenomen in het GVS. Voor de onderlinge vervangbaarheid wordt teriflunomide alleen vergeleken met interferon bèta, glatirameer en fingolimod. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

In principe vindt clustering plaats op basis van de stofnaam. Omdat teriflunomide de belangrijkste metaboliet is van leflunomide en 20 mg leflunomide ongeveer equivalent is aan 14 mg teriflunomide zal ook hiermee op onderlinge vervangbaarheid worden getoetst.

2.1 **Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid**

Gelijksoortig indicatiegebied

Teriflunomide is net als interferon bèta en glatirameer geregistreerd als eerstelijns behandeling van RRMS. Behalve bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose met in de voorafgaande twee jaren twee of meer invaliderende exacerbaties is interferon bèta 1b ook toepasbaar bij secundair progressieve multiple sclerose; glatirameer ook na het doormaken van een eerste klinische episode bij een groot risico van ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose, en interferon 1a en 1b ook bij een enkele periode van demyelinisatie met daarbij een actief ontstekingsproces, wanneer een en ander ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroiden te rechtvaardigen, en er een verhoogd risico op de ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose bestaat. Hoewel het geregistreerde toepassingsgebied van interferon bèta en glatirameer breder is dan van teriflunomide, is RRMS voor al deze middelen de hoofdindicatie. Fingolimod is onder Bijlage 2 voorwaarden opgenomen in het GVS als tweedelijns behandeling van RRMS, nl

1. een verzekerde van achttien jaar of ouder die is behandeld met natalizumab vanwege zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose* en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt vanwege een positieve test op JC-virus, of

2. een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose*¹, die:

- niet heeft gereageerd op een behandeling met interferon bèta en glatirameer.
- niet heeft gereageerd op een adequate behandeling met interferon bèta of glatirameer van minimaal 1 jaar en waarbij het starten met of continueren van het andere eerstelijns middel niet mogelijk is vanwege specifiek omschreven zwaarwegende contra-indicaties.

De EMA heeft op grond van het veiligheidsprofiel de indicatie ingeperkt tot hoofdzakelijk tweedelijns gebruik. Fingolimod is echter in RCT's breder als eerstelijns middel bij RRMS onderzocht. RRMS is daarom ook de hoofdindicatie van fingolimod.

Leflunomide is alleen geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica en niet bij MS. Er zijn in een search in Pubmed op 3 december 2013 evenmin onderzoeken gevonden waarin leflunomide is onderzocht bij MS. Omdat leflunomide een prodrug is, die in vivo voor 70% wordt omgezet in de actieve metaboliet teriflunomide (A771726), en omdat het therapeutisch effect van leflunomide volledig toe te rekenen is aan deze metaboliet, kan men toch voor leflunomide uitgaan van een vergelijkbare toepasbaarheid bij RRMS en dus van een gelijksoortig indicatiegebied.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied bij MS.

Gelijke toedieningweg

Bij teriflunomide, leflunomide en fingolimod betreft het een orale toedieningsvorm. Interferon bèta en glatirameer worden alleen parenteraal toegediend. Zie het Farmacotherapeutisch rapport onder 3c3 gebruiksgemak.

Conclusie: Er is een verschil in toedieningweg met interferon bèta en glatirameer

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Fingolimod en teriflunomide kunnen worden toegepast bij een leeftijd van 18 jaar en ouder. Interferon bèta en glatirameer, zijn daarnaast ook geregistreerd voor kinderen vanaf 12 jaar. Er is geen sprake van een toedieningsvorm specifiek bestemd voor kinderen.

Conclusie: De geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen ten opzichte van interferon bèta en glatirameer wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport.

In indirecte vergelijking lijkt fingolimod gemeten op het aantal exacerbaties/jaar iets werkzamer dan teriflunomide en interferon bèta en glatirameer. Het is niet duidelijk of er sprake is van een statistisch significant en klinisch relevant verschil. Het feit dat de EMA de indicatie van fingolimod op grond van het veiligheidsprofiel heeft ingeperkt tot hoofdzakelijk tweedelijns gebruik, is een indirecte aanwijzing dat er

¹ * een patiënt die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn,

sprake is van een klinisch relevant verschil in bijwerkingen ten opzichte van teriflunomide, interferon bèta en glatirameer.

Gegevens waaruit blijkt dat er sprake is van een statistisch significant verschil in eigenschappen (werking, bijwerkingen) tussen teriflunomide en leflunomide ontbreken. Leflunomide wordt in vivo voor 70% omgezet in teriflunomide; van de andere metabolieten is een relevant farmacologisch of toxicologisch effect onvoldoende aangetoond. Verschillen in interacties zijn mogelijk, maar onvoldoende aangetoond. Dit was de reden dat een minderheid van de CHMP niet instemde met de conclusie dat teriflunomide een nieuwe actieve stof is. Een meerderheid van de CHMP meende echter dat de 30% metabolieten van leflunomide, die verschillen van teriflunomide mogelijk hepatotoxisch zijn. Ook de verschillen in metabolisme tussen leflunomide en teriflunomide kunnen aanleiding voor verschillen in interacties zijn. De meerderheid van de CHMP gaf teriflunomide het voordeel van de twijfel en concludeerde dat er voldoende aanwijzingen zijn voor een significant verschil in veiligheid tussen leflunomide en teriflunomide.

Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen van teriflunomide ten opzichte van fingolimod en ten opzichte van leflunomide.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Teriflunomide is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel in het GVS en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

3 Therapeutische waardebepaling

3.1 **Beoordeling therapeutische waarde**

Teriflunomide kan niet worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS teriflunomide op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

Gunstige effecten. De werkzaamheid van teriflunomide is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van interferon bèta en glatirameer.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van teriflunomide wordt gekarakteriseerd door griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, misselijkheid, haaruitval en verhoging van ALT. Het profiel is mild net als dat van interferon bèta en glatirameer, maar is wel verschillend van aard. In de directe vergelijking met interferon bèta staakten minder patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen in de arm met teriflunomide. Op het gecombineerde eindpunt van staken met de behandeling en optreden van exacerbaties was er echter geen statistisch significant verschil tussen interferon bèta en teriflunomide.

Ervaring. De ervaring met teriflunomide is geringer dan van interferon bèta en glatirameer. Wel relevant is dat er met leflunomide (hiervan is teriflunomide afgeleid) een ruime ervaring bestaat.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van teriflunomide is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer.

Gebruiksgemak. Teriflunomide heeft het voordeel van de orale toediening.

3.2 **Conclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van RRMS heeft teriflunomide een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta en glatirameer.

4 Beoordeling kosteneffectiviteit

4.1 **Beoordeling kosteneffectiviteit**

Aangezien het FT oordeel luidt dat teriflunomide en de vergelijkende behandelingen gelijke therapeutische waarde hebben, is er een kostenminimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd. Hierbij is uitgegaan van gelijke effectiviteit van de vergeleken behandelingen en zijn alleen de kosten vergeleken.

4.2 **Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit**

De WAR concludeert dat de KMA van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Ondanks deze tekortkoming in de methodologie kan er echter wel worden geconcludeerd dat de introductie van teriflunomide als behandeling voor RRMS hoogstwaarschijnlijk niet gepaard gaat met grote meerkosten.

5 Kostenconsequentieraming

5.1 **Beoordeling kostenconsequentieraming**

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 3,7% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 20% binnen 3 jaar zal opname van teriflunomide (Aubagio®) voor behandeling van volwassenen met relapsing remitting multiple sclerose op bijlage 1B van het GVS totale kosten met zich meebrengen van ongeveer €20,5 miljoen.

5.2 **Conclusie kostenconsequentieraming**

Aangezien de gewogen gemiddelde jaarlijkse geneesmiddelenkosten van de huidige eerstelijns behandelingen voor RRMS vrijwel gelijk liggen aan die van teriflunomide zal er voor het totale geneesmiddelenbudget door substitutie geen extra groei te verwachten zijn door toevoeging van teriflunomide. Off-label gebruik is mogelijk in patiënten met andere vormen van MS (zoals SPMS) die ook last hebben van relapsen. Ook is het theoretisch mogelijk dat teriflunomide, doordat het een metaboliet is van leflunomide, ingezet wordt in reumatoïde artritis patiënten.

6 Conclusie

Teriflunomide (Aubagio®) kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de WAR van oordeel dat bij de behandeling van RRMS teriflunomide een gelijke therapeutische waarde heeft als interferon bèta en glatirameer. Eventuele opname van teriflunomide in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op ongeveer €20,5 miljoen over 3 jaar. Verwacht kan worden dat deze kosten ongeveer gelijk zullen zijn aan de besparingen in het gezondheidsbudget die op zullen treden door substitutie van interferon bèta en glatirameer, die zijn opgenomen in het GVS.

Farmacotherapeutisch rapport teriflunomide (Aubagio)

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel teriflunomide (Aubagio®), tablet voor oraal gebruik. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met interferon bèta en glatirameer. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose heeft teriflunomide een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van interferon bèta en glatirameer.

Dosering

De aanbevolen dosis is 14 mg eenmaal per dag.

Teriflunomide 14 mg tablet

Geregistreeerde indicatie. "Volwassenen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)."

Dosering. 14 mg 1 dd.

Werkingsmechanisme.

Immuunmodulator met ontstekingsremmende eigenschappen die het mitochondriale enzym dihydro-orotaatdehydrogenase (DHODH), nodig voor de novo pyrimidinesynthese, selectief en reversibel remt. Hierdoor blokkeert teriflunomide de proliferatie van delende cellen die de novo pyrimidinesynthese nodig hebben om te vermeerderen. Het exacte mechanisme waarmee het therapeutische effect van teriflunomide bereikt wordt, is niet volledig bekend, maar heeft mogelijk te maken met een daling van het aantal lymfocyten.

Bijzonderheden.

Teriflunomide is de belangrijkste metaboliet van leflunomide. Leflunomide is sinds 1999 geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica. Bij reumatoïde artritis is de onderhoudsdosis leflunomide 10 - 20 mg/ dag afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte; bij artritis psoriatica 20 mg/dag. Biochemisch is 20 mg leflunomide ongeveer equivalent aan 14 mg teriflunomide.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De werkzaamheid van teriflunomide bij RRMS is in grote lijnen vergelijkbaar met die van interferon bèta en glatirameer. Een klinisch relevant effect op de ziekteprogressie ten opzichte van placebo is niet aangetoond.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van teriflunomide wordt gekarakteriseerd door griepverschijnselen, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, misselijkheid, haaruitval en verhoging van ALT. Het profiel is mild net als dat van interferon bèta en glatirameer, maar is wel verschillend van aard. In de directe vergelijking met interferon bèta stakten minder patiënten in de arm met teriflunomide het gebruik vanwege bijwerkingen. Op het gecombineerde eindpunt namelijk staken met de behandeling én optreden van exacerbaties, was er in de directe vergelijking echter geen statistisch significant verschil tussen interferon bèta en teriflunomide.

Ervaring. De ervaring met teriflunomide is geringer dan van interferon bèta en glatirameer. Wel relevant is dat er met leflunomide (hiervan is teriflunomide afgeleid) een ruime ervaring bestaat.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van teriflunomide is beperkter dan van interferon bèta (1a en 1b) en glatirameer.

Gebruiksgemak. Teriflunomide heeft het voordeel van de orale toediening.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van RRMS heeft teriflunomide een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta en glatirameer.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop. De oorzaak is onbekend. Waarschijnlijk door een combinatie van omgevingsfactoren en erfelijke factoren ontstaat een auto-immunreactie tegen het myeline in het centrale zenuwstelsel. De inflammatoire demyelinisatie leidt tot vertraging of onderbreking van de zenuwgeleiding, waardoor focale neurologische uitvalsverschijnselen ontstaan. Tegelijkertijd gaat axonale degeneratie gepaard met geleidelijke achteruitgang.

In het begin zijn er acute episoden, die helemaal over kunnen gaan of restschade achterlaten. Door herhaalde aanvallen van ontsteking (schubs, relapsen, exacerbaties) van myelineweefsel ontstaan haarden van demyelinisatie in de witte stof van hersenen en ruggenmerg. Dit leidt tot functionele stoornissen en laesies/littekens, die met 'magnetic resonance imaging' (MRI) zichtbaar zijn. In een later stadium van de ziekte is het in de loop van de tijd opgetreden verval van axonen verantwoordelijk voor de geleidelijke progressie van de functionele beperkingen. Er is overigens geen direct verband tussen de MRI littekens en de functionele beperkingen.

Er kunnen verschillende vormen van MS worden onderscheiden:

1. '*Relapsing remitting multiple sclerosis*' (RRMS) is de aanvalsgewijze vorm, waarmee MS bij 80–90% van de patiënten begint. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm. Aanvallen van functieverlies (relapsen/exacerbaties/schubs) worden afgewisseld met perioden van (gedeeltelijk) herstel (remissies). De exacerbaties ontstaan meestal binnen enkele uren tot dagen en duren 6-8 weken. Aanvankelijk verdwijnen de klachten in de loop van weken of maanden. Wanneer de ziekte langer bestaat, zijn er steeds meer restverschijnselen. Deze RRMS-fase kan gevolgd worden door geleidelijke toename van de handicap, terwijl exacerbaties zeldzamer worden ('secundair progressieve MS').
2. '*Secundair progressieve multiple sclerosis*' (SPMS) is een progressieve vorm, waarnaar ongeveer de helft van de patiënten met relapsing remitting multiple sclerosis na ongeveer 10 jaar overgaat. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm, waarbij naast exacerbaties een chronische progressie van functionele beperkingen optreedt.
3. '*Primair progressieve multiple sclerosis*' (PPMS). Deze vanaf het begin van de MS-symptomen progressieve vorm is bij 10–30% van de patiënten aanwezig. Een subtype is de Marburg-variant, een agressieve, snel progressieve vorm op jeugdige leeftijd.

Relapsing vormen van multiple sclerosis (RMS) omvatten alle vormen van SPMS en PPMS met relapsen.

Symptomen. In de in dit rapport besproken gecontroleerde studies bij RRMS komen tijdelijke verergeringen van klachten en verschijnselen (exacerbaties) als uitgangswaarde in het jaar voor de start van de studie gemiddeld twee tot gemiddeld drie keer per twee jaar voor¹. De uitvalsverschijnselen in de relapsing-remitting fase betreffen meestal stoornissen van het gezichtsvermogen, het gevoel, de functie van de urineblaas en de coördinatie.

De diagnose van MS berust op een spreiding van letsels (klinisch of MRI) in tijd en plaats. De klinische diagnose relapsing remitting multiple sclerosis in klinische studies werd in het verleden vaak gesteld volgens de Poser-criteria op basis van ten minste twee klinische exacerbaties, bevestigd door ten minste 2 MRI-laesies in verschillende gebieden en ontstaan op verschillende tijdstippen. Infusie met gadolinium (Gd) (T1 gewogen MRI) kan acute craniale laesies zichtbaar maken; de Gd gaat door de anders ondoordringbare hersenbarrière. T1-laesies verdwijnen na enkele maanden. T2 gewogen laesies zijn permanent. De CBO richtlijn MS (2012) gebruikt voor de diagnose de recent gereviseerde McDonald-criteria 2010, met als peilers voor de diagnose minstens 2 lokalisaties in het centrale zenuwstelsel en minstens 2 exacerbaties of progressie over langere tijd. Bij maar één klinische exacerbatie of symptomen suspect voor MS heeft men het over een klinisch geïsoleerd syndroom (CIS).

Ernst. De ernst en de frequentie van de exacerbaties, de geleidelijke progressie van de handicap en de mate van invaliditeit verschillen sterk van patiënt tot patiënt. Een aantal patiënten kan ook na 20 jaar zonder rolstoel, terwijl anderen reeds na 5 jaar op hulp van anderen zijn aangewezen. Bij de helft duurt het ten minste 30 jaar voordat de patiënt een hulpmiddel nodig heeft om te lopen. Men schat dat de levensverwachting bij MS met 6-10 jaar is verminderd.

Prevalentie/incidentie. In 2007 kwamen er in Nederland ongeveer 1.800 nieuwe patiënten met multiple sclerosis bij (incidentie). Het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde multiple sclerosis in 2007 was 16.200 (95% BI: 11.400 - 23.600) in 2007 (jaarprevalentie)².

De ziekte begint meestal op een leeftijd tussen 20–40 jaar en komt tweemaal zo vaak op bij vrouwen als bij mannen: 1,2 per 1000 vrouwen versus 0,5 per 1000 mannen. De gemiddelde prevalentie wordt geschat op 79 per 100.000. De hoogste incidentie is bij personen in de leeftijd van 35-64 jaar. De progressie van de ziekte gaat sneller bij mannen en met name ook indien de ziekte op oudere leeftijd is ontstaan.

Behandeling. Er is geen geneesmiddel dat multiple sclerose kan genezen en dat gericht is tegen de pathogenetische mechanismen. Acute exacerbaties kunnen tot op zekere hoogte worden bestreden met corticosteroiden. Meestal wordt het corticosteroid i.v. toegediend gedurende drie tot vijf dagen. Maar ook orale toediening is mogelijk.

Daarnaast zijn er de middelen met een mogelijke invloed op het ziekteproces die worden aangeduid als *DMT (disease modifying therapies)*, zoals interferon bèta, glatirameer. Interferon beta-1a en -1b, glatirameer, fingolimod en natalizumab hebben een gunstig effect op het aantal exacerbaties. Interferon beta-1a en -1b en glatirameer zijn geregistreerd als eerste lijnsmiddelen. Natalizumab en fingolimod zijn geregistreerd als tweede lijnsmiddelen. Ook van enkele immunosuppressiva en oncolytica (intraveneus immunoglobuline, azathioprine, mitoxantron) zijn er in klinische studies aanwijzingen voor een gunstig effect. Deze positieve uitkomsten bij multiple sclerose hebben tot nu toe alleen voor alemtuzumab (Lemtrada©) geleid tot registratie, en wel bij actieve RRMS.

Voor de behandeling van actieve RRMS worden in de **CBO richtlijn Multiple Sclerose, 2012** de volgende middelen aanbevolen: 1^e lijnsmiddelen: interferon bèta (1a of 1b) of glatirameer; de 2^e lijnsmiddelen: natalizumab of fingolimod. De richtlijn geeft aan dat wanneer behandeling met interferon bèta-1a of 1b of glatirameer onvoldoende effect hebben, andere medicatie voor RRMS, zoals natalizumab of fingolimod overwogen kan worden. Ook kan bij onvoldoende effect van interferon bèta glatirameer van nut zijn, bv bij ontwikkeling van antilichamen tegen interferon bèta. Wel moet volgens de richtlijn de uiteindelijke plaatsbepaling van fingolimod nog plaatsvinden; de toepasbaarheid zal afhangen van de veiligheid op de lange termijn.

Off label mitoxantron wordt in de richtlijn in overweging gegeven bij RRMS (en SPMS) met een duidelijke ziekteprogressie.

Het staken van de MS behandeling is afhankelijk van individuele omstandigheden en de wens van de patiënt, en wordt aanbevolen bij ernstige bijwerkingen en uitblijven van relapsen gedurende 3 jaar bij patiënten in de secundair progressieve fase.

In de CFH-beoordeling van fingolimod (januari 2012) heeft fingolimod dezelfde 2^e lijnsplek gekregen als natalizumab: *een subgroep patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer*. Voor beide stoffen was hiervoor het risico op ernstige bijwerkingen: doorslaggevend. Beide middelen komen in aanmerking bij RRMS met hoge ziekteactiviteit (≥ 2 exacerbatie in afgelopen jaar óf 1 exacerbatie met onvolledig herstel en restverschijnselen met ≥ 9 T2 laesies/een toegenomen lading/ ≥ 1 Gd T1+gekleurde laesie), die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer. De voorwaarden voor fingolimod zijn in 2013 uitgebreid met de volgende 2 groepen:

- patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt vanwege een positieve test op JC-virus, of
- zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, die niet heeft gereageerd op een adequate behandeling met interferon bèta of glatirameer van minimaal 1 jaar en waarbij het starten met of continueren van het andere eerstelijns middel niet mogelijk is vanwege specifiek omschreven zwaarwegende contra-indicaties.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Teriflunomide wordt vergeleken met andere eerstelijns behandelingen: interferon bèta 1a (Rebif® en Avonex®), interferon bèta 1b (Betaferon®) en glatirameer (Copaxone®). Hoewel alemtuzumab wel is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van RRMS is in dit rapport geen vergelijking gemaakt met alemtuzumab. De reden is dat registratie van alemtuzumab als eerstelijnsbehandeling pas tijdens de loop van deze beoordeling is afgerond. De beoordeling van alemtuzumab zal later in een separaat rapport volgen.

Er is een direct vergelijkende studie uitgevoerd tussen teriflunomide en Rebif®. Aanvullend wordt een indirecte vergelijking gemaakt op basis van de RCT's en beschikbare Cochrane reviews.

2b. Relevante uitkomstmaten

EDSS-score

Teriflunomide is geregistreerd als ziektemodificerende therapie bij RRMS. Daarom beoordelen we de *effectiviteit* ervan op het voorkómen of vertragen van de beperkingen die resteren na de exacerbaties en op vertraging in de progressie van de invaliditeit op zowel de korte als de lange termijn. Dit wordt meestal uitgedrukt in een vooraf bepaalde aanhoudende verandering op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) gedurende een gedefinieerde periode. 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), waardoor kleine verschillen hoger op de schaal een veel groter effect op de functionaliteit en de 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 EMA beschouwt de *gemiddelde* verandering in EDSS om deze reden niet als een geschikte uitkomstmaat³. De EMA raadt aan dat falen van de behandeling vooraf moet worden gedefinieerd bv als de toename van de EDSS met 1 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van maximaal 5,5 en met de toename van een halve punt bij een uitgangswaarde groter dan 5,5. Deze vooraf bepaalde, aanhoudende verandering op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) gedurende een gedefinieerde periode (3 en 6 maanden) is voor de WAR de *meest relevante uitkomstmaat*. Ook *geaccepteerd als uitkomstmaat* zijn de tijd tot progressie of het percentage patiënten, dat gedurende een bepaalde periode progressie vertoont. De EMA eist een studieduur van ten minste 2 jaar en accepteert geen non-inferioriteit uitkomsten.

Annual Relapse Rate (ARR)

Een andere belangrijke uitkomstmaat is de afname van het aantal, de ernst of de duur van de exacerbaties, uitgedrukt als verandering in de Annual Relapse Rate (ARR). De afname van het aantal exacerbaties is lastig te beoordelen, omdat de frequentie in exacerbaties verschilt per patiënt en ook voor eenzelfde patiënt steeds anders kan zijn. Hetzelfde geldt voor de duur en de ernst van de exacerbaties. De EMA geeft aan dat de Annual Relapse Rate (ARR) een acceptabele parameter is voor het beoordelen van exacerbaties.³ Een goede definitie van responders in termen van de afwezigheid van exacerbaties dient voorafgaande aan de studie vastgesteld te zijn.³

Secundaire parameters

MRI afgeleide parameters, zoals de vermindering van het aantal actieve laesies in de hersenen kunnen worden gebruikt als secundaire parameters. Men onderscheidt verschillende MRI laesies:

- T1 met gadolinium (Gd+) aangekleurde laesies: wijst op actieve ontsteking en lymfocyten migratie door de bloed-hersenbarrière
- Het totaal aantal T2 hyperintense laesies/totaal T2 volume: een maat voor de totale ziekte last
- Chronische T1-hypointense laesies: onomkeerbare axonale schade aan het centraal zenuwstelsel.

Het ontstaan van met gadolinium aankleurbare laesies of nieuwe T2 laesies is in verband gebracht met exacerbaties. De correlatie tussen MRI-parameters en de lange termijn uitkomst is echter zwak en niet van voorspellende waarde.

Ander secundaire parameters:

- -FIS (Fatigue Impact Scale) een maat voor vermoeidheid.
- -MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)
- -Kwaliteit van leven schalen: SF-36 (Short Form (36) Health Survey) en EQ-5D (European Quality of Life scale).

-TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)

Conclusie uitkomstmaten

De WAR is net als de EMA van mening dat de invloed op het ziektebeloop apart moet worden bepaald (uitgedrukt als vooraf bepaalde (3 en 6 maanden), aanhoudende verandering op de EDSS; bij voorkeur

ook als primaire uitkomstmaat). Daarnaast ziet de WAR graag het effect op het aantal, de ernst en de duur van de exacerbaties (uitgedrukt als ARR).

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 7 oktober 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: teriflunomide, interferon bèta en glatirameer.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Gecontroleerde studies van teriflunomide, interferon β en glatirameer als monotherapie bij relapsing remitting multiple sclerose die zijn betrokken in deze 1^e lijns beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeks-opzet (niveau van bewijs)	Patiënten	interventie en controle	follow-up-duur	belangrijkste uitkomstmaten	kans op bias
Vermerch, 2013 ⁴ TENERE	Gerandomiseerde deels open studie	RMS* n = 324 med. EDSS 2,0	TFLNM 7 TFLNM 14 INFB(Rebif)	≥ 48 (48-114) wk	Tijd tot falen ^d ARR FIS	Mogelijk. INFB werd open label gegeven; alleen de beoordelaar was geblindeerd. De studie was wel dubbel blind voor de 2 orale doses.
O'Connor, 2011 ⁵ TEMPO	Fase III RCT ITT	RMS* n = 1088 med. EDSS 2,5	TFLNM 7 TFLNM14 placebo	108 wk	ARR aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie	matig: hoge drop-out (28%); beoordelaar is niet de behandelend neuroloog; 1:1:1 randomisatie gestratificeerd op centrum en EDSS scores. 8 protocol aanpassingen tijdens de studie ^a
Confavreux, 2014 TOWER ⁶ (EPAR)	Fase III RCT ITT	RMS* n = 1165 med. EDSS 2,5	TFLNM 7 TFLNM 14 placebo	≥ 48 (48-152) wk	ARR aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie	Idem als bij TEMPO. Drop-out 33%. 5 protocol aanpassingen ^b
O'Connor, 2006 ⁷	Fase II RCT	RMS* n = 179 med. EDSS 2-2,5	TFLNM 7 TFLNM 14 placebo	36 wk	gem. lesies op MRI	Laag: dubbelblind; 1:1:1 randomisatie gestratificeerd op EDSS scores
MSCRG ^{8,9,10,11} 1996; (Avonex)	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=301	INFB 1a 6 MIU (30 µg) i.m. 1x/week Placebo	104 wk	Tijd tot ziekteprogressie	
PRISMS ^{12,13} ; 1998; Rebif	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=560	INFB 1a 6 MIU(22 µg) s.c. 3x/week INFB 1a 12 MIU(44 µg) s.c. 3x/week Placebo	2 jaar	ARR	
INFB ¹⁴ ; 1995; Betaferon	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=372	IFNβ 1b 1,6 MIU s.c.om de dag IFNβ 1b 8 MIU s.c.om de dag Placebo	2 jaar	ARR	
Johnson KP et al, 1995 ¹⁵ vervolg 1998 ¹⁶	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=251	Glatirameer 20 mg s.c. Placebo	2 jaar	ARR	

TFLNM =teriflunomide IFNB= interferon bèta GA= glatirameer
 ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate).
 Aanhoudende ziekte-of invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden.
 FIS: Fatigue Impact Scale
 RRMS= relapsing remitting multiple sclerose.
 EDSS= Expanded Disability Status Scale. De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS); zie verder onder 3a bij uitkomstmaten.
 *RMS= Relapsing vormen van multiple sclerose (dus zowel patiënten met RRMS en SPMS) gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in afgelopen jaar patiënten met ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of ≥ 1 exacerbatie in het voorafgaande jaar.
^a bron: EPAR; deze geeft geen nadere specificatie wat de aanpassingen waren.
^b bron: EPAR; deze geeft aan dat 1 aanpassing het tijdstip voor aanhoudende ziekteprogressie betrof, die werd veranderd van 24 naar 12 weken.
^d Definitie van falen: eerste optreden van een bevestigde exacerbatie of staken van de behandeling ongeacht de reden.

Tabel 2. Klinische studies en (met)analyses die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Freedman, 2012 ¹⁷	Studie gaat over niet geregistreerde toepassing, nl. toevoegen van teriflunomide aan INFB
He, 2013 ¹⁸	Metanalyse gaat slechts over 2 RCT's met teriflunomide waaronder 1 als monotherapie en 1 over de niet geregistreerde combinatietherapie met INFB
Confavreux 2012 ¹⁹	Open label extensie studie van een fase II studie met een gering aantal patiënten en weinig relevantie voor de beoordeling
OWIMS 1999 ²⁰	Betreft een afwijkende dosering van Rebif 44 mcg 1x/week

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR teriflunomide, 2013 ²¹	EMA, Londen
SPC teriflunomide, 2012 ²²	EMA, Londen
Richtlijn Multiple Sclerose, 2012 ²³	CBO
NICE evidence TA report fingolimod, 2011 ²⁴	NICE
AAN Guideline ²⁵ en update ²⁶	American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines.
Britse richtlijnen, 2009 ²⁷	Association of British Neurologists (ABN)
FT rapport natalizumab, 2006	CVZ, 2006
FT rapport fingolimod, 2012	CVZ, 2012

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van teriflunomide is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Tabel 4. Gunstige effecten van teriflunomide en interferon bèta 1a (Rebif®), bij patiënten met RMS, na 48-114 weken behandeling (TENERE; EPAR; SPC)

	teriflunomide 14 mg p.o. (n = 111)	INFβ-1a 44 µg 3x/week s.c. (n = 104)	p
<i>primaire eindpunt TENERE</i>			
falen behandeling, geschat na 96 wk	41,1%	44,4%	ns
falen behandeling, geschat na 48 wk	33%	37%	ns
-stoppen met behandeling	19,8%	28,8%	
-stoppen vanwege bijwerking	10,8%	21,2%	
-stoppen vanwege gebrek werkzaamheid	3,6%	1,9%	
-% met exacerbaties	23,4%	15,4%	
<i>secundaire eindpunten</i>			
ARR	0,26 (0,15-0,44)	0,22 (0,11-0,42)	0,6 (ns)

Fase 3 voor de beoordelaar geblindeerde open studie. Minimale behandelduur was 48 weken; max. 114 weken

Falen van de behandeling= bevestigde exacerbatie of stoppen met de behandeling.

De uitkomsten van de 7 mg teriflunomide zijn niet in deze tabel opgenomen.

ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate)

RMS= Relapsing vormen van multiple sclerose (dus zowel patiënten met RRMS en SPMS) gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in afgelopen jaar patiënten met ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of ≥ 1 exacerbatie in het voorafgaande jaar. TENERE bevatte op 3 patiënten (1 SPMS en 2 PPMS) na, voor 99% patiënten met RRMS (relapsing remitting multiple sclerose).

p in vergelijking met controlearm (interferon bèta). ns= niet statistisch significant

Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat.

Evidentie. In deze beoordeling zijn uit de studies met teriflunomide de uitkomsten van de arm met 7 mg teriflunomide niet meegenomen, omdat alleen de dosering met 14 mg is geregistreerd. Met teriflunomide is alleen een direct vergelijkende studie uitgevoerd, nl met het interferon bèta 1a preparaat Rebif® in de TENERE-studie. Verder zijn er 2 fase 3 RCT's waarin teriflunomide is vergeleken met placebo. Omdat de direct vergelijkende studie een open studie betreft, met een minimale behandelingsduur van 48 weken (maximaal 114 weken), het primaire eindpunt een combinatie van staken en effect op exacerbaties betreft, en er geen gegevens zijn over de invaliditeitsprogressie na 2 jaar, is aanvullend een indirecte vergelijking gemaakt met interferon bèta en glatirameer.

Directe vergelijking in TENERE studie (tabel 4)

Het doel van TENERE was om superioriteit van teriflunomide ten opzichte van interferon bèta aan te tonen. Het primaire eindpunt was het risico op falen van de behandeling. Dit is een combinatie van;

- bevestigde exacerbatie en
- een permanente stopzetting van de behandeling;
- afhankelijk van wat zich het eerste voordeed.

Resultaat: Teriflunomide bleek niet statistisch superieur aan subcutaan interferon-β-1a (Rebif®) bij gerandomiseerde patiënten met bijna alleen (99%) RRMS. Omdat de studie was opgezet om superioriteit aan te tonen kan om methodologische redenen uit deze studie niet de conclusie getrokken worden dat teriflunomide even werkzaam is als Rebif®. Het blijkt dat teriflunomide minder aanleiding gaf tot stoppen met de behandeling, met name vanwege bijwerkingen. De drop-out voor Rebif® was 29% en 20% voor teriflunomide. Hierdoor was in de studie de mediane blootstelling aan teriflunomide 64 weken en aan Rebif 60 weken. Aan de andere kant traden bij teriflunomide meer exacerbaties op dan bij Rebif®. Voor geen van de eindpunten in deze studie (falen van de behandeling, ARR, FIS) waren er tussen teriflunomide en Rebif echter statistisch significante verschillen.

De pivotal RCT's met placebo (TEMPO en TOWER); zie tabel 5.

De werkzaamheid van teriflunomide 14 mg is aangetoond in twee placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS); de meeste patiënten hadden RRMS. Beide studies includeerden patiënten met ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of ≥ 1 exacerbatie in het

voorafgaande jaar. De Expanded Disability Status Score (EDSS) was tussen 0 en 5,5. De leeftijd van de patiënten moest tussen de 18-55 jaar zijn; de gemiddelde leeftijd in beide studies was 37,9 jaar. Exclusiecriteria waren: o.a. patiënten met ernstige infectie, immunodeficiëntie, verminderde beenmergfunctie, anemie, verminderde lever- of nierfunctie; verder gebruik van immunoglobulinen, cytokine therapie, interferon bèta of glatirameer in de 3 (TEMZO) of 4 (TOWER) maanden voor randomisatie; gebruik ooit van natalizumab, cladribine, mitoxantron, of andere immunosuppressiva. Het primaire eindpunt was het aantal bevestigde exacerbaties op jaarbasis. Een bevestigde exacerbatie is gedefinieerd als een toename van tenminste 0,5 in EDSS of een toename van 1 punt op 2 verschillende functionele systemen (FS) van de EDSS of 2 punten op een van de functionele systemen (met uitzondering van buik, blaas of cerebraal FS). Een belangrijk secundair eindpunt was de proportie met 3- en 6-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie op de EDSS schaal.

In de TEMZO studie was de definitieve diagnose MS gebaseerd op McDonald-criteria (2001). Het merendeel van de patiënten had RRMS (91,5%), een subgroep had SPMS (4,7%) of progressieve 'relapsing' multiple sclerose (3,9%). Het gemiddelde aantal recidieven in het jaar voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 1,4, waarbij 36,2% van de patiënten gadolinium-aankleurende laesies had op baseline. De gemiddelde ziekteduur was 8,7 jaar, sinds de eerste symptomen. De meeste patiënten (73%) hadden in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen MS medicatie ontvangen. Resultaat: Er waren statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo op de ARR, de 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie, totaal laesie-volume van T1 en T2 en het aantal gadolinium gekleurde laesies. Op de 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie, de FIS (Fatigue Impact Scale), MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) en de kwaliteit van leven schalen SF-36 en EQ-5D waren geen statistisch significante verschillen gemeten tussen teriflunomide en placebo.

In de TOWER-studie hadden alle patiënten een definitieve diagnose MS gebaseerd op McDonald-criteria (2005). De meeste patiënten hadden RRMS (97,5%), een kleine subgroep had SPMS (0,8%) of progressieve 'relapsing' multiple sclerose (1,7%). In de studie zijn er geen MRI gegevens vermeld. De gemiddelde ziekteduur was 8,0 jaar, sinds de eerste symptomen. Een meerderheid van de patiënten (67,2%) had in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen MS medicatie ontvangen. Resultaat: Er waren statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo op de ARR, de 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie en in een ANCOVA analyse op de FIS en de SF-36. Op de 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie, en subschalen van de SF-36 zijn geen statistisch significante verschillen gemeten tussen teriflunomide en placebo.

In de kleine fase II studie (O'Connor, 2008; HMR1726D/2001) met RMS bevatte 12,4% patiënten met SPMS. In deze studie was er een statistisch significant verschil van 14 mg teriflunomide ten opzichte van placebo op het gemiddeld aantal actieve MRI lesies per scan (0,98 vs 2,69). Het effect op de ARR was na 36 weken echter niet statistisch significant verschillend tov placebo (0,55 vs 0,81).

Tabel 5. Gunstige effecten van teriflunomide 14 mg in fase III gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met RMS, na 108 weken/resp. 48-152 weken behandeling [O'Connor, 2011; EPAR]

	TEMSO studie			TOWER studie		
	TFLNM 14mg (n=358)	placebo (n=363)	p	TFLNM 14mg (n = 372)	placebo (n = 389)	p
<i>primaire eindpunt</i>						
ARR (95% BI)	0,37 (0,31-0,44)	0,54 (0,47-0,62)	<0,001	0,32	0,50	0,001
- risico verschil vs placebo	-0,17 (-0,26,-0,08)			-0,18 (-0,27,-0,09)		
- RR vs placebo	31,5%			36,3%		
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
percentage patiënten dat exacerbatie vrij blijft tot eind studieduur	56,5	45,6	<0,01	57,1	46,8	<0,001
proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie† (95% BI)	20,2% (15,6-24,7)	27,3% (22,3-32,3)	0,03	15,8%	19,7%	0,044
proportie met 6-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie† (95% BI)	13,8%	18,7%	ns	11,7%	11,9%	ns
totaal laesie-volume T1 en T2 in week 108 (ml)	0,72	2,21	<0,001	-		
mediaan (gem) aantal gadolinium gekleurde laesies in week 108.	0,38	1,18	<0,001	-		

ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate)

RMS= relapsing vormen van multiple sclerose (dus zowel patiënten met RRMS en SPMS) gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in afgelopen jaar patiënten met ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of ≥ 1 exacerbatie in het voorafgaande jaar. TEMSO bevatte 91,5% en TOWER 97,5% patiënten met RRMS (relapsing remitting multiple sclerose).

De uitkomsten van de 7 mg teriflunomide zijn niet in deze tabel opgenomen. - geen gegevens

† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden

p in vergelijking met controlearm (placebo). ns= niet statistisch significant

Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat.

Tabel 6 : Gemiddelde 2 jaars uitkomsten in RCT's bij relapsing remitting multiple sclerose vergeleken met placebo (cf. Farmacotherapeutisch Rapport fingolimod)							
	Geneesmiddelen	Uitgangswaarde		Uitkomst op vermindering tov placebo(%)			
		EDSS	ARR	verschil in ARR		Verschil in ziekteprogressie* (%)	
				relatief (%)	absoluut	relatief	absoluut
Avonex MSCRG 1996; 104 wk; n=301	INFβ 1a 6 MIU (30 μg) i.m. 1x/week	2,4	1,2	-18(ns)	-0,15 (ns)	-37 ^a	-13 ^a
Rebif PRISMS; 1998; 2 jaar n=560	INFβ 1a 12 MIU(44 μg) s.c 3x/week	2,5	1,5	-32	-0,32	-30	-12
Betaferon INFB; 1995 2 jr; n=372	IFNβ 1b 8 MIU s.c.om de dag	3,0	1,7	-34	-0,43	-29(ns)	-10 (ns)
Johnson KP et al, 1995; VS; n=251; 2 jaar	Glatirameer 20 mg s.c.	2,8	1,5	-29	-0,25	-12(ns)	-3 (ns)
EPAR p.81 (TEMPO + TOWER) 2 jr; n=1479	Teriflunomide 14 mg	2,5	1,4	-34	-0,18	-30	-7,3

* gemeten naar een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 3 maanden aanhield.

^a gemeten naar een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 6 maanden aanhield

Indirecte vergelijking

In eerste instantie wordt afgegaan op de direct vergelijkende studie van teriflunomide met interferon bèta 1a. Vanwege methodologische redenen kan men uit deze studie niet de conclusie trekken dat teriflunomide even werkzaam is als interferon bèta. Daarom is ook een indirecte vergelijking gemaakt. In tabel 6 zijn daarvoor de relatieve en absolute verschillen in uitkomsten van belangrijke (placebogecontroleerde) RCT's van teriflunomide, interferon β en glatirameer als monotherapie bij relapsing remitting multiple sclerose naast elkaar gezet. Het betreft in deze studies een inzet in de eerste lijn. Verder is gekeken naar de belangrijkste uitkomsten van meta-analyses.

In een Cochrane review²⁸ (**Rice, 2001**) blijkt uit de resultaten van vijf onderzoeken bij relapsing remitting multiple sclerose dat interferon bèta het gepoolde risico op nieuwe exacerbaties met 23% vermindert, van 68% naar 50%. En volgens de gepoolde resultaten van drie onderzoeken vermindert het percentage waarbij de ziekteprogressie toeneemt (toename van de EDSS met minstens 1 punt gedurende minstens 3 of 6 mnd) van 29% in de placebogroep naar 20% in de met interferon β behandelde groep. In een Cochrane review (**La Mantia, 2010**²⁹) bleek glatirameer een vermindering te geven van het gemiddeld aantal exacerbaties na 1 jaar met 35%, na 2 jaar met 51% en na 35 maanden met 63%. Er werd echter een grote heterogeniteit tussen de studies in de gepoolde analyse vastgesteld. Verder blijkt dat er ondanks een afname in gemiddelde EDSS na 2 jaar (-0,33) en na 35 maanden (-0,64) geen statistisch significant effect op ziekteprogressie is aangetoond. In een meta-analyse van 3 RCT's met glatirameer (**Martinelli Boneschi, 2003**³⁰) was het aantal exacerbaties/jaar 0,82 in de gepoolde glatirameergroepen en 1,14 in de gepoolde placebo-groepen; een relatieve reductie van 26%. Een recent Cochrane review (**Filippini, 2013**³¹) -een netwerk meta-analyse over de relatieve effectiviteit van 11 verschillende behandelingen voor MS, waaronder de interferonen (Rebif®, Avonex® en Betaferon®), glatirameer en natalizumab concludeert o.a. dat:

- Er bewijs van hoge resp. matige kwaliteit is dat zowel natalizumab als Rebif® op de korte termijn het aantal exacerbaties en de voortschrijding van invaliditeit versus placebo vermindert bij patiënten met RRMS. Beide behandelingen zijn effectiever dan Avonex®.
- De 'risk-benefit' balans voor Avonex® ongunstig is bij patiënten met RRMS.
- Betaferon en glatirameer mogelijk ook effectief zijn in het verminderen van exacerbaties en de voortschrijding van invaliditeit bij patiënten met RRMS. Het bewijs voor deze producten is van matige kwaliteit.
- De effectiviteit en de 'risk-benefit' balans na 2 jaar voor alle producten onzeker is.

Een betrouwbare, kwantitatief, indirecte, statistische vergelijking kan alleen worden gemaakt als het gaat om dezelfde uitkomstparameters en om een vergelijkbare patiëntengroep met:

- Vergelijkbare ziekte symptomen; EDSS-uitgangswaarden
- met een vergelijkbare ziekteduur,
- vergelijkbare voorafgaande medicatie in de anamnese.
- Vergelijkbare comedicatie

Er zijn tussen de studies diverse verschillen in studieopzet (o.a. door het gebruik van verschillende definities van ziekteprogressie) en verschillen in de studiepopulaties (verschil in percentage behandeldpatiënten, beperkte verschillen in uitgangswaarden, RMS vs RRMS), verschil in primaire en secundaire eindpunten die er voor zorgen dat voorzichtigheid is geboden met het trekken van een conclusie. Ook is in de loop van de jaren de diagnostiek van multiple sclerose veranderd en zijn in de oude studies met interferon bèta en glatirameer de Poser-criteria gebruikt, terwijl in de studies met teriflunomide met de McDonalds criteria is gewerkt. Afgaande op de uitgangswaarden van ARR en EDSS in het voorafgaande jaar van de RCT's zoals die in tabel 6 in het rapport zijn weergegeven, lijken de populaties in de in dit rapport vergeleken studies wel in grote lijnen vergelijkbaar. In het effect in de placebo-arm zijn er echter in de diverse studies wel grote verschillen: de ARR in de placebo arm van de TEMSO studie met teriflunomide was 0,5 vergeleken met 1,3 in die in zowel de PRISMS studie als INFB en 0,8 in zowel de glatirameerstudie van Johnson, 1995 als de MSCRG studie. Als we echter kijken naar het gemiddeld aantal exacerbaties in de 2 voorafgaande jaren dan blijkt deze in de TEMSO en TOWER studie met teriflunomide wel iets lager dan die van de oude studies, nl 2,2 vergeleken met 3,0 in de PRISMS studie, 2,9 in de glatirameerstudie van Johnson, 1995 en 3,4 in de INFB studie. Dit kan alleen maar deels een verklaring zijn voor het schijnbaar veel geringere effect in de placebo-arm in de oudere studies. Hoewel er twijfel bestaat of de populaties in de TEMSO en TOWER studie wel vergelijkbaar zijn met die in de oudere studies, is toch een indirecte vergelijking gemaakt, afgaande op de in de studies vergelijkbare uitgangswaarden van ARR en EDSS in het voorafgaande jaar van de RCT's. Gebaseerd op een globale indirecte vergelijking en rekening houdend met bovengenoemde kanttekeningen lijkt het effect van teriflunomide op de relatieve vermindering van het aantal exacerbaties per jaar en het relatieve effect op ziekteprogressie in grote lijnen niet substantieel verschillend van dat van interferon bèta en glatirameer. In de registratiestudies vermindert teriflunomide net als interferon bèta en glatirameer het aantal exacerbaties met ongeveer 30%. Het gaat om patiënten met relapsing remitting multiple sclerose met een lichte tot matige handicap (functionele beperking van maximaal 5,5 op de 'expanded disability status scale' (EDSS \leq 5), waarbij men nog zonder hulp kan lopen). Van interferon bèta 1a is in twee onderzoeken (het MSCRG- en PRISMS-onderzoek) verder een statistisch significante vermindering van het ziekteverloop naar voren gekomen. Over de klinische betekenis van dit effect bestaat twijfel. Het absolute verschil in ARR en het cumulatieve risico op ziekteprogressie ten opzichte van placebo lijkt met teriflunomide (7%) iets geringer dan dat in de onderzoeken met interferon bèta 1a (12 en 13 %).

Extrapolaties.

- Geen extrapolatie voor effect bij SPMS of PPMS. Teriflunomide is alleen geregistreerd voor RRMS. In de RCT's zijn daarentegen patiënten met RMS geïnccludeerd, dwz relapsing vormen van multiple sclerose (dus zowel patiënten met RRMS en SPMS). Het overgrote deel van de patiënten in de RCT's betrof RRMS. Uit een subgroepanalyse van de gepoolde resultaten van TEMSO en TOWER blijkt dat het effect op de ARR en de aanhoudende invaliditeitsprogressie voor de subgroep met SPMS of PPMS van 14 mg teriflunomide niet statistisch significant verschilt van dat van placebo. De EMA heeft SPMS of PPMS expliciet uitgesloten van registratie.
- Geen onderzoek bij patiënten > 55 jaar. De leeftijd van de patiënten voor inclusie in de studies met teriflunomide moest tussen de 18-55 jaar zijn; de gemiddelde leeftijd in beide studies was 37,9 jaar. Dit betekent dat er onvoldoende gegevens zijn over oudere patiënten.
- Therapienaïeve patiënten versus patiënten die eerder behandeld zijn met een ander MS middel. Uit de gepoolde resultaten van TEMSO en TOWER blijkt dat het effect op de ARR voor 14 mg teriflunomide zowel voor terapienaïeve patiënten als patiënten die eerder behandeld zijn met een ander MS middel statistisch significant verschilt van dat van placebo. In de subgroep met terapienaïeve patiënten werd echter geen statistisch significant verschil op de 3 maand aanhoudende invaliditeitsprogressie ten opzichte van placebo gezien. Verder zijn er geen gegevens beschikbaar van patiënten die niet reageerden op een volledige en adequate behandeling (normaal gesproken van ten minste één jaar) met bèta-interferon, met ten minste 1 recidief in het voorgaande jaar gedurende de therapie en ten minste 9 T2-hyperintense laesies in een craniale MRI, of ten minste 1 Gd-aankleurende laesie, of patiënten met een onveranderde of verhoogde *relapse-rate* in het voorgaande jaar ten opzichte van de voorgaande 2 jaren.
- Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit: In een subgroepanalyse in TEMSO van patiënten (n=127) met een hoge ziekteactiviteit werd een continu behandelingseffect gezien op recidieven en de tijd tot 3 maanden 'aanhoudende invaliditeitsprogressie'. Hoge ziekteactiviteit was gedefinieerd als \geq 2 exacerbaties in afgelopen jaar en \geq 1 Gd-aankleurende laesies op een hersen-MRI.

Discussie.

1. Directe en indirecte vergelijking.

In de direct vergelijkende, open, gerandomiseerde, voor de beoordelaar geblindeerde studie van teriflunomide ten opzichte van Rebif® (TENERE) lijkt teriflunomide iets minder werkzaam op vermindering van de exacerbaties, maar stopten patiënten wel minder vaak de behandeling dan bij gebruik van Rebif®. In de arm met 14 mg teriflunomide hadden minder patiënten eerder andere MS middelen gebruikt (13%) dan in de arm met Rebif® (25%). Verder is in TENERE een onderschatting van het effect van Rebif® niet uit te sluiten, omdat in de Rebif®-arm 16% eerder al een ander interferon bèta preparaat had gebruikt. In de studie is nl. geen rekening gehouden met de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen interferon bèta en met het effect hiervan op de werkzaamheid van Rebif. Vanwege methodologische redenen kan men alleen uit deze studie niet de conclusie trekken dat teriflunomide even werkzaam is als interferon bèta. Daarom is ook een indirecte vergelijking gemaakt. Omdat er ongeveer 15 jaar zit tussen de RTC's met teriflunomide en die met interferon bèta en glatirameer kunnen er in de recentere studies minder patiënten met minder voortgeschreden MS en minder actieve ziekte zijn ingesloten. Afgaande op de uitgangswaarden van ARR en EDSS van de RCT's zoals die in tabel 6 zijn weergegeven lijkt dit bij de in dit rapport vergeleken studies niet tot in beperkte mate het geval. Wel is er in de TEMSO studie sprake van een veel groter effect in de placebo-arm dan in de oudere studies met interferon bèta en glatirameer. In een globale indirecte vergelijking schijnt het effect van teriflunomide op de relatieve vermindering van het aantal exacerbaties per jaar en het relatieve effect op ziekteprogressie in grote lijnen vergelijkbaar met dat van interferon bèta en glatirameer; ten opzichte van placebo ziet men een relatieve afname van het aantal exacerbaties met ongeveer 30%. Het absolute verschil ten opzichte van placebo is voor teriflunomide geringer dan dat voor interferon bèta en vergelijkbaar tot iets geringer dan dat van glatirameer.

2. Effect op ziekteprogressie

In een studie van 2 jaar (TEMSO) heeft teriflunomide ten opzichte van placebo een statistisch significant effect op de ziekteprogressie, als dit wordt gemeten als een aanhoudend effect over een periode van 3 maanden. Als wordt gemeten op een aanhoudend effect over een iets langere termijn van een half jaar is er geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo. Ook in de TOWERstudie was er geen statistisch significant effect ten opzichte van placebo op de 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. Een studieduur van 2 jaar is kort voor een effect op de ziekteprogressie. De conclusie is dat het effect op de ziekteprogressie niet klinisch relevant is. In de EPAR achtte ook de SAG Neurology alleen een direct effect op ziekte-activiteit aangetoond, afgaande op de consistente effecten op exacerbaties en MRI parameters. Over een effect op de ziekteprogressie was er echter geen consensus, omdat teriflunomide in 2 studies geen effect had op de tijd tot een 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie. Het aanhoudende effect op de ziekteprogressie over een periode van 3 maanden lijkt in indirecte vergelijking voor teriflunomide vergelijkbaar met dat van interferon bèta.

Conclusie.

De werkzaamheid van teriflunomide bij RRMS is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van interferon bèta en glatirameer. Een klinisch relevant effect op de ziekteprogressie ten opzichte van placebo is niet aangetoond.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Ongunstige effecten van teriflunomide en interferon bèta en glatirameer (SPC's)

	<i>teriflunomide</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>
meest frequent	Zeer vaak (> 10%): griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, misselijkheid, alopecia, stijging leverenzymen. Vaak (1-10%): infecties (bronchitis, sinusitis) neutropenie, leukopenie, angst, ischias, neuralgie, perifere neuropathie, hypertensie, rash, acne, spierpijn, pollakisurie, menorrhagie, pijn, verhoogde leverenzymen. Soms (0,1-1%): anemie.	Zeer vaak (> 10%): leukopenie, lymfopenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie, voorbijgaand griepachtig beeld met algehele malaise (bij 70% binnen 6 mnd.), reacties of ontsteking op de injectieplaats (bij 30%), hoofdpijn, asymptomatische transaminase verhoging.	Zeer vaak (> 10%): reacties op de injectieplaats; post-injectie reactie met: vasodilatatie, pijn op de borst, dyspneu, palpitations of tachycardie. Misselijkheid, angst, depressie, hoofdpijn, griep, infectie, rugpijn, artralgie, asthenie.
ernstig	lymfocytopenie, opportunistische infecties lichte trombocytopenie, (bloedplaatjes < 100x10 ⁹ /l). Zeer zelden: interstitiële longziekte*, pancreatitis*, ernstige huidreacties*.	Ernstige depressie en/of zelfmoordneiging. Verder is gemeld: ernstige lever-beschadiging, ernstige huidreacties	Zelden (< 0,01-0,1%): anafylactische reacties.

* alleen gemeld bij leflunomide. Interstitiële longziekten is een potentieel fatale aandoening, die is gemeld tijdens behandeling met leflunomide, waarvan teriflunomide een afgeleide is. Bij leflunomide zijn gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse gemeld.

Evidentie.

In de direct vergelijkende studie (TENERE) is van teriflunomide ten opzichte van Rebif® zowel het percentage bijwerkingen en het percentage ernstige bijwerkingen vergelijkbaar. Bijwerkingen die bij teriflunomide vaker voorkwamen dan bij Rebif®: nasofaryngitis, diarree, alopecia, paresthesie en rugpijn. Influenza-achtige pijn, toename van ALT en hoofdpijn kwamen vaker voor bij Rebif®. In TENERE staakte 11% het gebruik met teriflunomide vanwege bijwerkingen en met Rebif® was dit 21%; met name vanwege o.a. toegenomen ALT, griepklachten, asthenie en zwangerschap. Afwijkingen in witte bloedcellen kwamen vaker voor bij Rebif® (11%) dan bij teriflunomide (6%). Totaal waren 1064 patiënten blootgesteld aan teriflunomide, waarvan 525 de 14 mg dosis gebruikten. In de placebogecontroleerde gepoolde analyse waren 844 patiënten met RMS blootgesteld aan teriflunomide, waarvan 415 aan 14 mg teriflunomide gedurende een periode van mediaan 2 jaar. Ernstige bijwerkingen traden op bij 15,7 % van de patiënten die 14 mg teriflunomide gebruikten vs. 12,8% bij placebo. Er was geen verschil in het optreden van ernstige infecties ten opzichte van placebo. In het klinisch onderzoeksprogramma waren er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op maligniteiten. Frequenter dan bij placebo trad op: ernstige maagdarmaandoeningen, beenmergaandoeningen (8,7 vs 2,6) 2 gevallen van neutropenie, 1 nierkoliek, 1 urethrale stenose, 2 opportunistische infecties, overgevoeligheids/huid reacties (20,5 vs 14,5%). Ernstige huidreacties die bij leflunomide zijn gemeld als Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, en verder interstitiële longziekte zijn niet in de studies bij teriflunomide waargenomen. Er zijn nog onvoldoende lange termijn gegevens met teriflunomide. Het bijwerkingenprofiel en de veiligheid van teriflunomide is voor een deel gebaseerd op dat van leflunomide, waarvan teriflunomide de werkzame metabool is.

Bij de interferonen staan griepachtige symptomen (ongeveer bij 55-70%), huidreacties op de injectieplaats en leukopenie op de voorgrond. De meest frequente bijwerkingen van glatirameer zijn reacties op de plaats van injectie en een 'onmiddellijke (binnen enkele minuten optredende) post-injectie reactie' met systemische symptomen.

Conclusie.

Het bijwerkingenprofiel van teriflunomide wordt gekarakteriseerd door griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, misselijkheid, haaruitval en verhoging van ALT. Het profiel is mild net als dat van interferon bèta en glatirameer, maar is wel verschillend van aard. In de directe vergelijking met interferon bèta staakten minder patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen in de arm met teriflunomide. Op het gecombineerde eindpunt van staken met de behandeling en optreden van

exacerbaties was er in de directe vergelijking echter geen statistisch significant verschil tussen interferon bèta en teriflunomide.

3c1 Ervaring

	teriflunomide	interferon bèta	glatirameer
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	leflunomide(1999)	X (1995)	X (2004)

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met teriflunomide is geringer dan van interferon bèta en glatirameer. Wel relevant is dat er met leflunomide (hiervan is teriflunomide afgeleid) een ruime ervaring bestaat.

Verwijderd:

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Teriflunomide: Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 10–15). Zwangerschap. Ernstige immunodeficiëntie, zoals aids. Significant verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie. Ernstige actieve infecties. Ernstige nierfunctiestoornis met dialyse vanwege onvoldoende klinische ervaring. Ernstige hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom.

Interferon bèta: ernstige depressieve stoornissen en/of zelfmoordgedachten, epilepsie die onvoldoende reageert op behandeling of gedecompenseerde leverziekten.

Glatirameer: geen

Specifieke groepen:

Ouderen en Kinderen: **Teriflunomide:** Voorzichtigheid bij patiënten van 65 jaar en ouder vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Niet gebruiken bij kinderen < 18 jaar. Idem bij de andere middelen; alleen geldt voor interferon bèta en glatirameer dat ze pas < 12 jaar worden afgeraden.

Zwangerschap: Alle middelen bij RRMS worden afgeraden tijdens de zwangerschap.

Interferon bèta heeft mogelijk abortieve eigenschappen, waardoor een vruchtbare vrouw adequate anticonceptieve maatregelen moet nemen.

Teriflunomide kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. Bij teriflunomide moet men vanwege de teratogene effecten en de lange halfwaardetijd extra voorzorgen in acht nemen om niet zwanger te worden: Tijdens gebruik en ook daarna zolang de teriflunomide-plasmaconcentratie hoger is dan 0,02 mg/l is bij vruchtbare vrouwen effectieve anticonceptie aangewezen. Na stoppen blijven de teriflunomide-plasmaconcentraties naar verwachting gedurende gemiddeld 8 maanden hoger dan 0,02 mg/l; bij sommigen kan het tot maximaal 2 jaar duren voordat de plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l is. Bij dringende kinderwens of bij uitblijven van de menstruatie kan men de wachttijd bekorten door middel van een versnelde eliminatieprocedure met colestyramine of actieve kool. Indien de versnelde eliminatieprocedure toegepast wordt, zijn orale anticonceptiva onvoldoende betrouwbaar. Over **glatirameer** zijn er onvoldoende gegevens.

Interacties:

Teriflunomide: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met rifampicine en andere bekende krachtige inductoren van CYP en transporteiwitten zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid; rifampicine verminderde de blootstelling aan teriflunomide met 40%. Colestyramine of geactiveerde kool leidt tot een snelle en significante daling van de plasmaconcentratie. Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon; repaglinide verhoogde de blootstelling 2,4x. Teriflunomide kan de blootstelling aan orale anticonceptiva verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals duloxetine, theofylline en tizanidine), omdat teriflunomide waarschijnlijk een zwakke inductor is van CYP1A2. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met substraten van *organisch anion transporteiwit 3 (OAT3)*, zoals cefaclor, penicilline G, ciprofloxacine, indomethacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat en zidovudine, omdat teriflunomide waarschijnlijk een remmer van OAT3 is. Bij gelijktijdig gebruik de dosis rosuvastatine met 50% verlagen; bij gelijktijdig gebruik met andere substraten van BCRP (borstkankerresistentieproteïne) (zoals methotrexaat, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine,

doxorubicine) en de OATP (*organisch anion-transporterende polypeptide*)-familie, vooral remmers van HMG-Co-reductase (zoals simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, repaglinide, rifampicine), is eveneens voorzichtigheid geboden.

Gelijktijdig gebruik met immunosuppressieve, immunomodulerende en anti-neoplastische therapie is niet geëvalueerd; de veiligheid op de lange termijn is niet vastgesteld; Na stoppen met teriflunomide raadt men in de SPC aan om het ongeveer 3,5 maanden (nl 5x de halfwaardetijd) te wachten voordat men start met een andere immunosuppressieve therapie; gedurende deze periode moet men bij starten met een andere therapie rekening houden met een additief effect op het immuunsysteem. Op grond van interindividuele verschillen kan teriflunomide echter nog twee jaar na de laatste inname in het plasma aanwezig zijn. Gebruik van een levend verzwakt vaccin vermijden vanwege risico van infecties. Niet gelijktijdig gebruiken met leflunomide, omdat dit een afgeleide is van teriflunomide.

Voor een snelle verwijdering van de actieve metabool uit het bloed is een 'wash-out' procedure met colestyramine of actieve kool nodig. Een 'wash-out' procedure is eveneens geïndiceerd bij optreden van ernstige bijwerkingen (hepatotoxiciteit, hematotoxiciteit of allergische reacties) of indien overschakeling naar een andere DMARD (bv. methotrexaat) nodig is. Recentelijk of gelijktijdig gebruik van hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen of indien behandeling met leflunomide wordt gevolgd door dergelijke middelen zonder 'wash-out' procedure kan leiden tot meer ernstige bijwerkingen.

Interferon bèta: Op grond van de reductie van CYP-afhankelijke enzymen is voorzichtigheid geboden bij combinatie met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die door dit enzym worden gemetaboliseerd zoals anti-epileptica. Bij overstappen van en naar interferon bèta en/of glatirameer is geen wachttijd vereist voordat met de nieuwe behandeling wordt begonnen.

Glatirameer: Bij gelijktijdig gebruik met corticosteroiden is een verhoogde incidentie van reacties op de injectieplaats gezien.

Waarschuwingen en voorzorgen:

Teriflunomide: Vóór de start van de behandeling en verder regelmatig tijdens de behandeling is controle op bloeddruk, leverenzymen (ALAT/SGPT) en volledig bloedbeeld aangewezen.

Interferon bèta: Vóór de start van de behandeling en verder regelmatig tijdens de behandeling is controle op leverenzymen (ALAT) en volledig bloedbeeld is aangewezen. Antilichamen tegen interferon bèta (bij 25%) zijn in verband gebracht met een verminderd effect.

Discussie. Teriflunomide heeft meer contra-indicaties en interacties dan interferon bèta en glatirameer. Bij gebruik van teriflunomide en interferon bèta zijn meer controles aangewezen dan bij glatirameer. Geen van de MS middelen kan veilig tijdens zwangerschap worden gebruikt. Voor vrouwen met een kinderwens lijkt teriflunomide een minder geschikt middel dan glatirameer of interferon bèta.

Conclusie. De toepasbaarheid van teriflunomide is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van teriflunomide en vergeleken behandelingen

	<i>teriflunomide</i>	<i>Interferon bèta</i>	<i>Glatirameer</i>
Toedieningswijze	oraal	subcutaan of i.m.; zelfinjectie is mogelijk	subcutaan; zelfinjectie is mogelijk
Toedieningsfrequentie	1X/dag	Interferon beta-1b: s.c. om de 2 dagen. Interferon beta-1a: s.c. 3X/week (Rebif®) of i.m. 1X/week (Avonex®)	1X/dag
controles	controle van bloeddruk, leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling	controle van leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling	

Discussie. Teriflunomide heeft het voordeel dat het oraal wordt toegediend. Dit kwam in de TENERE studie naar voren in een statistisch significant grotere patiënttevredenheid met teriflunomide vergeleken met interferon bèta, gemeten op de Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) in week 48 op de domeinen, globale tevredenheid, bijwerkingen en gebruiksgemak. Teriflunomide heeft als nadeel met name ten opzichte van glatirameer dat er iets meer controle (op bloedbeeld, op transaminasen, bloeddruk) nodig is.

Conclusie. Teriflunomide heeft het voordeel van de orale toediening.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van RRMS heeft teriflunomide een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta en glatirameer.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“Teriflunomide is een oraal middel met éénmaaldaagse toediening dat is geregistreerd als eerstelijns behandeling van RRMS. Over het geheel genomen heeft teriflunomide 14 mg een therapeutisch gelijke waarde als de interferonen en glatirameer omdat:

- Uit een indirecte vergelijking op basis van de pivotal klinische studies blijkt dat zowel de werkzaamheid in termen van vermindering van exacerbaties als de effectiviteit uitgedrukt in afremming van progressie van invaliditeit vergelijkbaar is met die van de interferonen en glatirameer.
- In een direct vergelijkende studie versus Rebif is vastgesteld dat er geen significant verschil was m.b.t. jaarlijkse frequentie van exacerbaties. In een post-hoc analyse van deze studie werd geen verschil in aanhoudende voortschrijding van invaliditeit aangetoond.
- Het bijwerkingenprofiel net als bij de interferonen en glatirameer overwegend mild van aard is al staan bij gebruik van teriflunomide andersoortige bijwerkingen op de voorgrond dan bij gebruik van interferonen en glatirameer.

De éénmaaldaagse orale toediening is een groot voordeel in gebruiksgemak ten opzichte van de interferonen en glatirameer die allen middels injecties worden toegediend. Dit vertaalt zich in een betere patiënttevredenheid met de behandeling.”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van RRMS heeft teriflunomide een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta en glatirameer. Deze conclusie berust op de indirecte vergelijking. De WAR wijst erop dat uit de direct vergelijkende studie versus Rebif® niet geconcludeerd mag worden dat teriflunomide even werkzaam is als Rebif®. Er was in deze studie een numeriek verschil maar geen significant verschil m.b.t. jaarlijkse frequentie van exacerbaties in het voordeel van Rebif®. De direct vergelijkende studie is echter opgezet als superioriteitsstudie met een beperkt aantal patiënten. Dit betekent dat studie een te geringe sensitiviteit had om non-inferioriteit aan te kunnen tonen.

5. Literatuur

Zie eindnoten

- 5 *Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 24 februari 2014.*

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 2B20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

5 **Voorlopig FK-advies:**

Voorstel voor teriflunomide:

- 10 Voor teriflunomide is aangetoond dat het bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0–5,5) de frequentie van de exacerbaties vermindert; dit effect lijkt vergelijkbaar met dat van de interferon β -preparaten en glatirameer. Er is geen bewijs voor een effect op vermindering van de exacerbaties bij de primair of secundair progressieve ziekte. Over de effecten op de lange termijn bij MS is onvoldoende bekend.
- 15 Evenals bij interferon β zijn de start- en stopcriteria niet duidelijk. Een gunstig effect op het voortschrijden van de invaliditeit is onvoldoende aangetoond. Een voordeel van teriflunomide ten opzichte van interferon β en glatirameer is de orale toediening; een nadeel is de geringere ervaring. Gepleit wordt voor een zorgvuldige toepassing bij multiple sclerose, omdat de effecten op het ziekteverloop onvoldoende bekend zijn en de kosten hoog.

- ¹ Zwanikken CP (MS Centrum Nijmegen). Wat is multiple sclerose en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 8 april 2008. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.
- ² Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Cijfers multiple sclerose (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 17 mei 2010. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.
- ³ CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products the Treatment of Multiple Sclerosis. London, 16 November 2006.
- ⁴ Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al; for the TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2013 Nov 21.
- ⁵ O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303.
- ⁶ Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, Early Online Publication, 23 January 2014; doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
- ⁷ O'Connor PW, Li D, Freedman MS, et al; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006;66:894-900.
- ⁸ Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1996;39: 285-94.
- ⁹ Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta- 1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49:358-63.
- ¹⁰ SPC Avonex.
- ¹¹ EPAR Avonex. INN: Interferon beta-la.
- ¹² PRISMS (Prevention of Relapses and disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis) study group. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
- ¹³ SPC Rebif, 01/09/2006 Rebif-H-136-II-56 & II-57.
- ¹⁴ The IFNB multiple sclerosis study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- ¹⁵ Johnson KP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45; 1268-76.
- ¹⁶ Johnson KP et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-8.
- ¹⁷ Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the MRI Analysis Center. Teriflunomide added to interferon-β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology.* 2012;78:1877-85.
- ¹⁸ He D, Han K, Gao X, Dong S, Chu L, Feng Z, Wu S. Laquinimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 6;8:CD010475. doi:10.1002/14651858.CD010475.pub2.
- ¹⁹ Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler.* 2012;18:1278-89.
- ²⁰ The once weekly interferon for MS study group (OWIMS). Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS study. *Neurology* 1999; 53: 679-86.
- ²¹ EMA. Assessment Report (EPAR) Aubagio. 27 June 2013.
- ²² SPC Aubagio 27/06/2013.
- ²³ Richtlijn Multiple Sclerose. CBO 2012.
- ²⁴ CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. Voor de NICE assessment.
- ²⁵ Goodin DS et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002;58:169-78.
- ²⁶ Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology.* 2008 ;71(24 Suppl 3):S8-13.
- ²⁷ ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. November 2009 www.abn.org.uk.
- ²⁸ Rice G PA, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD002002. DOI: 10.1002/14651858.CD002002.
- ²⁹ La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 12;CD004678.
- ³⁰ Martinelli Boneschi F, Rovaris M, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler.* 2003;9:349-55.
- ³¹ Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor
teriflunomide (Aubagio®) bij de behandeling
van relapsing remitting multiple sclerose
(RRMS)

Ten behoeve van het geneesmiddelenvergoedingssysteem
(GVS)

;

Inhoudsopgave

	Samenvatting—4
1	Inleiding—6
1.1	Geregistreerde indicatie—6
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—6
1.2.1	Ontstaanswijze.—6
1.2.2	Symptomen.—6
1.3	Epidemiologie—7
1.4	Ziektebelasting—7
1.5	Onderzoeksvraag—7
2	Methoden—8
2.1	Literatuurstudie—8
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—8
2.3	Analytische techniek—8
2.3.1	Soort analyse—8
2.3.2	Economisch model—8
2.4	Inputgegevens—11
2.4.1	Effecten—11
2.4.2	Kosten—12
2.5	Validatie en opzet van de gevoeligheidsanalyses—17
2.5.1	Validatie—17
2.5.2	Gevoeligheidsanalyses—18
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—20
3.1	Incrementele en totale effecten—20
3.2	Incrementele en totale kosten—20
3.3	Gevoeligheidsanalyses—20
3.3.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—20
3.3.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses—21
3.3.3	Scenario-analyses—22
3.3.4	Alternatieve analyse—23
4	Discussie en Conclusies—24
5	Literatuur—25

Samenvatting

De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel teriflunomide (Aubagio®) bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). Hierbij is de WAR tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenminimalisatieanalyse (KMA). Daarbij is gebruik gemaakt van een economisch model. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is twee jaar. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten.

Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is gebaseerd op de richtlijn voor eerstelijns behandeling van het CBO¹:

- Interferon- β -1a (Rebif® 22mcg or Rebif® 44mcg)*
- Interferon- β -1a 30 mcg (Avonex®)
- Interferon- β -1b 250 mcg (Betaferon®)
- Glatiramer acetate 20 mg (Copaxone®)

Er is in het model een gewogen gemiddelde gebruikt over de verschillende behandelingen gebaseerd op het marktaandeel in Nederland.

Effecten

Omdat het gaat om een KMA zijn de klinische effectiviteit en patiënt uitkomsten van de vergeleken behandelingen gelijk gesteld en is er een beperkte hoeveelheid data uit klinische studies gebruikt in de analyse. De data die meegenomen zijn hebben betrekking op discontinuering en bijwerkingen

Kosten

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De kosten die meegenomen zijn in de berekening zijn medicatiekosten, toedieningskosten, monitoringkosten en behandelkosten van bijwerkingen.

De aanvrager rapporteert gemiddelde jaarlijkse totale kosten per patiënt behandeld met teriflunomide van €13,764. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €60 ten opzichte van de gewogen gemiddelde kosten van behandeling gebaseerd op de huidige richtlijn.

De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van monitoringkosten, hoewel het effect van variatie van ook deze parameter op de uitkomst beperkt is.

Duizend simulaties van de probabilistische gevoeligheidsanalyse leveren gemiddelde jaarlijkse incrementele kosten op van €133 voor patiënten behandeld met teriflunomide ten opzichte van de huidige richtlijn.

Discussie

De aanvrager claimt dat behandeling met teriflunomide in RRMS vanuit een maatschappelijk perspectief geen meerkosten met zich meebrengt. Om dit te onderzoeken heeft de aanvrager een kostenminimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd.

De vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is juist gekozen, namelijk de huidige eerstelijns behandeling op basis van de richtlijn en het gewogen aandeel van de opties daarbinnen.

De analytische techniek

De WAR kan zich niet vinden in de analytische techniek. De WAR vindt het model overgesimplificeerd en onvoldoende overeenkomen met de werkelijke behandelsituatie van MS in de Nederlandse praktijk. De tijdshorizon van twee jaar te kort voor een model van een chronische ziekte als MS. Verder is het moment van switchen naar (dure) tweedelijnsbehandeling met natalizumab (of fingolimod, wat niet is meegenomen in het model) gelijk gesteld voor alle eerstelijns behandelingen wat niet realistisch is, zoals onder andere blijkt uit de TENERE studie. Het effect van deze aannames is onderzocht in gevoeligheidsanalyses en in een alternatief Markov model.

De inputgegevens

De WAR kan zich grotendeels vinden in de gebruikte inputgegevens. De aanvrager heeft voor de kostenberekening voldoende de bestaande handleiding voor kostenonderzoek gevolgd.

De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyse

De WAR kan zich vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyses.

De resultaten

In de basecase analyse wordt een kleine hoeveelheid meerkosten gerapporteerd. De grootste kostendrijvers zijn de geneesmiddelen kosten. Uit de gevoeligheidsanalyses blijkt dat het variëren van de verschillende parameters weinig effect heeft op de uitkomst van het model. De jaarlijkse kosten per patiënt van teriflunomide liggen dichtbij de gewogen gemiddelde prijs van de vergelijkende behandelingen. Kosten die hoger zijn voor teriflunomide zijn monitoringskosten (met name aan het begin van de behandeling met teriflunomide) terwijl toedieningskosten voor de vergelijkende behandeling weer hoger zijn omdat het geïnjecteerde middelen zijn (en teriflunomide een oraal middel is). Deze kosten zijn redelijk vergelijkbaar. Ten opzichte van het goedkoopste alternatief (Interferon- β -1b) zijn de jaarlijkse incrementele kosten van teriflunomide echter wel aanzienlijk.

Eindconclusie

De WAR concludeert dat de KMA van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Ondanks deze tekortkoming in de methodologie kan er echter wel worden geconcludeerd dat de introductie van teriflunomide als behandeling voor RRMS vermoedelijk niet gepaard gaat met grote meerkosten.

1 Inleiding

1.1 Geregistreerde indicatie

Teriflunomide (Aubagio®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS).

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

1.2.1 *Ontstaanswijze.*

Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop. De oorzaak is onbekend. Waarschijnlijk door een combinatie van omgevingsfactoren en erfelijke factoren ontstaat een auto-immuunreactie tegen het myeline in het centrale zenuwstelsel. De inflammatoire demyelinisatie leidt tot vertraging of onderbreking van de zenuwgeleiding, waardoor de focale neurologische uitvalsverschijnselen ontstaan. Tegelijkertijd gaat axonale degeneratie gepaard met geleidelijke achteruitgang.

In het begin zijn er acute episoden, die helemaal over kunnen gaan of restschade achterlaten. Door herhaalde aanvallen van ontsteking (schubs, relapsen, exacerbaties) van myelineweefsel ontstaan haarden van demyelinisatie in de witte stof van hersenen en ruggenmerg. Dit leidt tot functionele stoornissen en laesies/littekens, die met 'magnetic resonance imaging' (MRI) zichtbaar zijn. In een later stadium van de ziekte is het in de loop van de tijd opgetreden verval van axonen verantwoordelijk voor de geleidelijke progressie van de functionele beperkingen. Er is overigens geen direct verband tussen de MRI littekens en de functionele beperkingen.

Er kunnen verschillende vormen van MS worden onderscheiden:

1. '*Relapsing remitting multiple sclerose*' is de aanvalsgewijze vorm, waarmee MS bij 80–90% van de patiënten begint. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm. Aanvallen van functieverlies (relapsen/exacerbaties/schubs) worden afgewisseld met perioden van (gedeeltelijk) herstel (remissies). De exacerbaties ontstaan meestal binnen enkele uren tot dagen en duren 6-8 weken. Aanvankelijk verdwijnen de klachten in de loop van weken of maanden. Wanneer de ziekte langer bestaat, zijn er steeds meer restverschijnselen. Deze RRMS-fase kan gevolgd worden door geleidelijke toename van de handicap, terwijl exacerbaties zeldzamer worden ('secundair progressieve MS').
2. '*Secundair progressieve multiple sclerose*' is een progressieve vorm, waarnaar ongeveer de helft van de patiënten met relapsing remitting multiple sclerose na ongeveer 10 jaar overgaat. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm, waarbij naast exacerbaties een chronische progressie van functionele beperkingen optreedt.
3. '*Primaire progressieve multiple sclerose*'. Deze vanaf het begin van de MS-symptomen progressieve vorm is bij 10–30% van de patiënten aanwezig. Een subtype is de Marburg-variant, een agressieve, snel progressieve vorm op jeugdige leeftijd.

1.2.2 *Symptomen.*

In de in dit rapport besproken gecontroleerde studies *bij RRMS* komen tijdelijke verergeringen van klachten en verschijnselen (exacerbaties) als uitgangswaarde in het jaar voor de start van de studie gemiddeld twee tot gemiddeld drie keer per twee jaar voor². De uitvalsverschijnselen in de relapsing-remitting fase betreffen meestal stoornissen van het gezichtsvermogen, het gevoel, de functie van de

urineblaas en de coördinatie.

De diagnose van MS berust op een spreiding van letsels (klinisch of MRI) in tijd en plaats. De klinische diagnose relapsing remitting multiple sclerose in klinische studies werd in het verleden vaak gesteld volgens de Poser-criteria op basis van ten minste twee klinische exacerbaties, bevestigd door ten minste 2 MRI-laesies in verschillende gebieden en ontstaan op verschillende tijdstippen. Infusie met gadolinium (Gd) (T1 gewogen MRI) kan acute craniale laesies zichtbaar maken; de Gd gaat door de anders ondoordringbare hersenbarrière. T1-laesies verdwijnen na enkele maanden. T2 gewogen laesies zijn permanent. De CBO richtlijn MS (2012) gebruikt voor de diagnose de recent gereviseerde McDonald-criteria 2010, met als peilers voor de diagnose minstens 2 lokalisaties in het centrale zenuwstelsel en minstens 2 exacerbaties of progressie over langere tijd. Bij maar één klinische exacerbatie of symptomen suspect voor MS heeft men het over een Klinisch geïsoleerd syndroom (CIS), of over RRMS indien de MRI cerebrum zowel aankleurende als niet aankleurende MS laesies laat zien.

1.3 Epidemiologie

In 2007 kwamen er in Nederland ongeveer 1.800 nieuwe patiënten met multiple sclerose bij (incidentie). Het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde multiple sclerose in 2007 was 16.200 (95% BI: 11.400 - 23.600) in 2007 (jaarprevalentie). De ziekte begint meestal op een leeftijd tussen 20-40 jaar en komt tweemaal zo vaak op bij vrouwen als bij mannen: 1,2 per 1000 vrouwen versus 0,5 per 1000 mannen. De gemiddelde prevalentie wordt geschat op 79 per 100.000. De hoogste incidentie is bij personen in de leeftijd van 35-64 jaar. De progressie van de ziekte gaat sneller bij mannen en met name ook indien de ziekte op oudere leeftijd is ontstaan.

1.4 Ziektebelasting

De ernst en de frequentie van de exacerbaties, de geleidelijke progressie van de handicap en de mate van invaliditeit verschillen sterk van patiënt tot patiënt. Een aantal patiënten kan ook na 20 jaar zonder rolstoel, terwijl anderen reeds na 5 jaar op hulp van anderen zijn aangewezen. Bij de helft duurt het ten minste 30 jaar voordat de patiënt een hulpmiddel nodig heeft om te lopen. Normaliter heeft de aandoening een beperkte invloed op de levensverwachting: men schat dat deze met 6-10 jaar is verminderd.

1.5 Onderzoeksvraag

De Wetenschappelijke adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel teriflunomide (Aubagio), tablet voor oraal gebruik. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met interferon bèta en glatirameer. Hierbij is zij tot de conclusie gekomen dat teriflunomide bij de behandeling van RRMS een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van interferon bèta en glatirameer. Als farmaco-economische analyse is in deze gevallen een kostenminimalisatieanalyse (KMA) voldoende. Hierin moet aangetoond worden dat er geen meerkosten worden verwacht bij het toevoegen van het nieuwe product op bijlage 1B van het GVS.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

De aanvrager heeft de bestaande relevante literatuur onderzocht door de volgende twee zoekopdrachten in Pubmed uit te voeren:

1. (cost or costs) AND (multiple sclerosis OR MS) AND (Dutch or Netherlands);
2. (epidemiology) AND (multiple sclerosis OR MS) AND (Dutch or Netherlands)

De aanvrager geeft aan niet naar kosteneffectiviteits-literatuur gezocht te hebben omdat er slechts een kostenminimalisatie studie gedaan wordt. De meest relevante resultaten (namelijk Kobelt et al.³, Heisen et al.⁴ en Karampampa et al.⁵) zijn verwerkt in het dossier.

De WAR kan zich vinden in de uitgevoerde literatuur studie.

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is gebaseerd op de richtlijn voor eerstelijns behandeling van het CBO⁶:

- Interferon- β -1a (Rebif® 22mcg or Rebif® 44mcg)*
- Interferon- β -1a 30 mcg (Avonex®)
- Interferon- β -1b 250 mcg (Betaferon®)
- Glatiramer acetate 20 mg (Copaxone®)

Er is in het model een gewogen gemiddelde gebruikt over de verschillende behandelingen gebaseerd op het marktaandeel in Nederland.

De WAR kan zich vinden in de keuze van vergelijkende behandeling

2.3 Analytische techniek

2.3.1 Soort analyse

Aangezien de WAR geconcludeerd heeft dat er gelijke therapeutische waarde is tussen teriflunomide en de vergelijkende behandelingen is er een kostenminimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd. Hierbij is uitgegaan van gelijke effectiviteit van de vergeleken behandelingen en zijn alleen de kosten vergeleken.

2.3.2 Economisch model

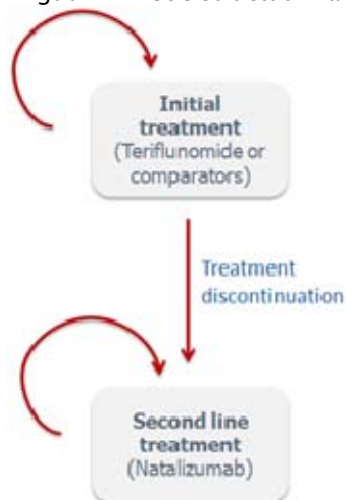
De aanvrager heeft in MS Excel een model gebouwd om de KMA uit te voeren. Het gebruikte model gaat uit van gelijke effectiviteit van de behandelingen met betrekking tot behandel-effecten (voorkomen van relapsen en het voorkomen van progressie). In het model zijn alleen parameters geïncludeerd die volgens de aanvrager leiden tot een verschil in kosten. Meegenomen in de analyse zijn kosten gerelateerd aan medicatie, administratie, monitoring, behandeling van bijwerkingen, productiviteit en vervoer.

2.3.2.1 Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Een statisch cohort van patiënten komt het model binnen en incasseert behandelkosten. Kosten zijn afhankelijk van de behandeling, kans op bijwerkingen, en de kans op discontinuering van de eerstelijns behandeling. Er wordt in de basecase analyse aangenomen dat de kans op discontinuering van eerstelijnsbehandeling gelijk is tussen de vergeleken behandelingen, waardoor er geen kostenverschillen ontstaan door kosten verbonden

met tweedelijns behandeling.

Figuur 1. Modelstructuur van het KMA model voor teriflunomide bij RRMS.



2.3.2.2 Modelaannames

Tabel 1. Overzicht van gedane aannames
Er is geen (statistisch) verschil in klinische effectiviteit tussen de vergeleken behandelingen
Voor de vergelijkende behandeling is een gewogen gemiddelde genomen gebaseerd op hoeveel deze middelen werden voorgeschreven in 2012
Er is in de basecase analyse aangenomen dat er geen verschil is in discontinuering van de vergeleken middelen.
Kosten geassocieerd met bijwerkingen die in de klinische studies statistisch verschillend bleken zijn meegenomen in de analyse
Er is aangenomen dat alle patiënten die eerstelijns behandeling stoppen starten met tweedelijns behandeling met natalizumab.
Kosten geassocieerd met bijwerkingen van natalizumab zijn niet meegenomen in het model
Er is voor een scenario analyse aangenomen dat de discontinuering van de vergelijkende behandeling gelijk is aan die gevonden in de vergelijkende arm in de TENERE studie (namelijk interferon- β -1a 44 mcg Rebif) ⁷
Toevoegen van een oraal middel aan de Nederlandse markt heeft geen effect op het tijdstip van voorschrijven van MS medicatie in de klinische praktijk.

2.3.2.3 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten van de te vergelijken behandelingen. De aanvrager heeft gekozen voor een tijdshorizon van 2 jaar. Hij geeft aan dat er gekozen is voor deze tijdshorizon omdat deze aansluit bij de tijdsduur van de klinische studie TENERE en zo onzekerheden worden voorkomen in het model. Ook geeft de aanvrager aan dat doordat er aangenomen wordt dat er geen verschillen in effectiviteit zijn er na twee jaar geen incrementele verschillen in kosten zullen zijn. In een gevoeligheidsanalyse is een langere tijdshorizon van 5 jaar meegenomen. Een dergelijke tijdshorizon lijkt te kort voor een model van een chronische ziekte in relatief jonge patiënten zoals MS.

- 2.3.2.4 Cyclus lengte
Er is een cyclus lengte van één jaar aangenomen. Dit is voldoende.
- 2.3.2.5 Perspectief
De aanvrager heeft volgens de richtlijnen een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd.
- 2.3.2.6 Discontering
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4%.

Discussie analytische techniek:

- Hoewel de WAR in principe de voorkeur geeft aan een uitgebreidere economische analyse (bijvoorbeeld een KUA of een KEA) is het in dit geval (een GVS aanvraag met gelijke therapeutische waarde en niet clusterbaar) een KMA voldoende
- De tweedelijsbehandeling is overgesimplificeerd aangezien in werkelijkheid ook fingolimod beschikbaar is als tweedelijsbehandeling. In deze KMA heeft echter het weglaten van deze behandeloptie geen effect op de uitkomst, aangezien er wordt aangenomen dat er geen verschil is qua moment van switchen naar tweedelijsbehandeling.
- Een tijdshorizon van twee jaar is te kort voor een model van een chronische ziekte als MS. Beter zou zijn door te modelleren totdat alle patiënten overgestapt zijn op een tweedelijs behandeling. Zoals dit model opgebouwd is zal echter, zoals de aanvrager ook aangeeft, het levenslang doormodelleren nauwelijks uitmaken. De aanvrager heeft een alternatief model ingeleverd waarin een tijdshorizon van 10, 15 en 20 jaar is onderzocht waaruit dit inderdaad blijkt.
- De verschillen in kosten tussen behandelingen zullen enerzijds ontstaan indien er een verschil is wanneer patiënten starten met een bepaald type eerstelijsbehandeling (wat voor te stellen is wanneer er een oraal middel als teriflunomide op de markt komt). Anderszijds kan er een verschil in kosten ontstaan als patiënten op interferonen of glatirameer eerder over moeten gaan op een tweedelijsbehandeling (wat uit de TENERE studie blijkt voor IFN-1ba en wat ook meegenomen is in een scenario analyse). De aanname dat het eerste punt niet gebeurt is een conservatieve aan voor de vergelijkende behandeling, terwijl de tweede aanname een conservatieve aanname is voor teriflunomide. Gebrek aan data met betrekking tot het eerste punt maakt het onmogelijk in te schatten welk effect op de uitkomst van de KMA deze aannames hebben. De tweede aanname is getest in een scenario analyse, waaruit blijkt dat de uitkomst in het voordeel is van teriflunomide.

Conclusie:

De WAR kan zich niet vinden in de analytische techniek. De WAR vindt het model overgesimplificeerd en onvoldoende overeenkomen met de werkelijke behandelingsituatie van MS in de Nederlandse praktijk. De tijdshorizon van twee jaar is te kort voor een model van een chronische ziekte als MS. Verder is het moment van switchen naar (dure) tweedelijsbehandeling met natalizumab (of fingolimod, wat niet is meegenomen in het model) gelijk gesteld voor alle eerstelijs behandelingen wat niet realistisch is, zoals onder andere blijkt uit de TENERE studie. Het effect van deze aannames is onderzocht in gevoeligheidsanalyses en in een alternatief Markov model.

2.4 Inputgegevens

2.4.1 Effecten

Omdat het gaat om een KMA zijn de klinische effectiviteit en patiënt uitkomsten van de vergeleken behandelingen gelijk gesteld en is er een beperkte hoeveelheid data uit klinische studies gebruikt in de analyse. De data die meegenomen zijn hebben betrekking op discontinuering en bijwerkingen

2.4.1.1 Discontinuering

In de basecase analyse zijn de discontinuering van teriflunomide en de vergelijkende behandelingen gelijk gesteld aan het gewogen gemiddelde van alle patiënten in de TENERE studie.⁷ In deze studie bleek echter dat patiënten behandeld met teriflunomide later switchen dan patiënten die IFN- β 1a (Rebif) ontvangen. Omdat tweedelijns behandeling duurder is dan eerstelijns behandeling is deze aanname waarschijnlijk een conservatieve aanname vanuit het oogpunt van de aanvrager. In een scenario analyse zijn de in de TENERE studie gevonden verschillen tussen de vergeleken behandelingen wel doorgevoerd.

De jaarlijkse kans op discontinuering van behandeling op basis van de studieresultaten is berekend met de volgende formule:

$$r = -[\ln(1 - p)]/t$$

(waar r= ratio; p=kans of risico (zoals gevonden in studie); t=tijd (jaren))

2.4.1.2 Bijwerkingen

De aanvrager heeft alleen kosten van bijwerkingen in de analyse meegenomen die door behandeling lijken te komen. Zo zijn meegenomen de volgende bijwerkingen:

- Bijwerkingen die statistisch verschilden tussen teriflunomide en interferon- β -1a 44 mcg (Rebif 44 mcg) in de TENERE studie zijn gebruikt in de KMA, namelijk: haaruitval, griep-achtige symptomen, verhoogd ALT, irritatie op injectieplaats en diarree (waarbij haarverdunding en diarree hoger waren bij patiënten die teriflunomide kregen).⁷
- De bijwerkingen door behandeling met de overige vergelijkende behandelingen zijn verkregen uit de placebo gecontroleerde (registratie-)studies met deze middelen. Er is gekozen om bijwerkingen te includeren die minimaal 4% verschilden ten opzichte van placebo.

De jaarlijkse kans op een bijwerking is berekend met de boven beschreven formule:

$$r = -[\ln(1 - p)]/t$$

(waar r= ratio; p=kans of risico (zoals gevonden in studie); t=tijd (jaren))

Tabel 2. vat de bijwerkingen zoals in het model gebruikt samen.

Tabel 2. Bijwerkingen en kans op deze bijwerkingen zoals gebruikt in het model				
Behandeling	Bijwerkingen	Kans (jaarlijks risico)	Reden voor inclusie	Bron
Teriflunomide 14 mg	Haaruitval	10.56%	Statistisch significant verschil tussen interventie en vergelijkende behandeling	TENERE studie ⁷
	Griepachtige symptomen	1.51%		
	Verhoogde ALT	5.13%		
	Injectieplaats reactie	0%		
	Diarree	11.11%		
Interferon-β-1a 44 mcg (Rebif®)	Haaruitval	0.50%		
	Griepachtige symptomen	32.18%		
	Verhoogde ALT	16.93%		
	Injectieplaats reactie	5.08%		
	Diarree	4.08%		
Interferon-β-1a 30 mcg (Avonex®)	Hoofdpijn	42.63%	Tenminste 4% verschil tussen behandeling en placebo	Jacobs 1996 ⁸
	Griepachtige symptomen	37.40%		
	Sierpijn	18.50%		
	Misselijkheid	16.90%		
	Koorts	12.49%		
	Vermoeidheid	11.05%		
	Koude rillingen	11.05%		
	Diarree	8.25%		
Interferon-β-1b 250 mcg (Betaferon®)	Griepachtige symptomen	8.0% jaar 1 5.0% jaar 2+	Tenminste 4% verschil tussen behandeling en placebo	IFNB Multiple Sclerosis Group 1995 ⁹
	NABs	27.4% jaar 1 5.6% jaar 2+		
	Injectieplaats reactie	80.0% jaar 1 44.0% jaar 2+		
Glatiramer acetate 20 mg (Copaxone®)	Pijn op de borst	2.84%	Tenminste 4% verschil tussen behandeling en placebo	Johnson 1995 ¹⁰
	Palpatie	2.43%		
	Dyspneu	6.62%		

NABs: Neutraliserende anti-interferon-β antistoffen

2.4.2

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden¹¹.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2013.

2.4.2.1

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De volgende directe medische kosten zijn meegenomen in de analyse:

- Medicatiekosten
- Toedieningskosten
- Monitoringkosten
- Behandelkosten van bijwerkingen

Tabel 3 beschrijft de directe medische kosten die zijn meegenomen in de KMA.

Tabel 3. Eenheidsprijzen van directe medische kosten (2013 €)		
Zorggebruik	Kosten	Bron
<i>Medicatiekosten (jaarlijks)</i>		
Teriflunomide 14 mg (Aubagio®)	€ 12,350.00	Z-index
Interferon-β-1a 44 mcg (Rebif®)	€ 14,432.47	Z-index
Interferon-β-1a 30 mcg (Avonex®)	€ 13,055.51	Z-index
Interferon-β-1b 250 mcg (Betaferon®)	€ 10,275.00	Z-index
Glatiramer acetate 20 mg (Copaxone®)	€ 10,834.33	Z-index
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	€ 19,800.00	Z-index
<i>Toedieningskosten (eenheden)</i>		
Zelfadministratie geleerd door verpleegkundige (uurtarief)	€69.04	Kostenhandleiding
IV administratie (dagbehandeling) ziekenhuis)	€266.61	Kostenhandleiding
<i>Monitoringkosten</i>		
MS specialist per bezoek	€74.68	Kostenhandleiding
MS verpleegkundige per bezoek	€69.04	Kostenhandleiding
Lever functie test	€8.98	NZa en Heisen 2012 ¹²
Blood count	€3.59	NZa en Heisen 2012 ¹²
MRI scan	€411.15	NZa en Heisen 2012 ¹²
<i>Kosten door bijwerkingen</i>		
Haaruitval, ALT verhoging	€0	Aanname
Griepachtige symptomen (aanname: 2 huisartsbezoeken)	€59.48	Kostenhandleiding
Diarree, spierpijn, misselijkheid, koorts, koude rillingen, pijn op de borst (1 huisartsbezoek)	€29.75	Kostenhandleiding
Injectieplaats reactie (huisartsbezoek, 1 week antihistamines (loratadine 1x daags) en pijnstilling (codeïne 2x daags))	€34.92	Kostenhandleiding
Neutraliserende interferon antistoffen (aanname: 1 bloedtest en 2 huisartsbezoeken)	€77.16	Kostenhandleiding
Palpitatie (aanname: 1 huisartsbezoek, 1 ECG, en 1 cardioloog bezoek)	€160.99	Kostenhandleiding
Dyspneu (1 huisartsbezoek en 1 respiratoir specialist bezoek)	€104.42	Kostenhandleiding

De jaarlijkse medicatiekosten zijn berekend op basis van de voorgeschreven

doseringen van de verschillende middelen en de kosten zoals gevonden in de Z-index.

Voor de toedieningskosten is er van uitgegaan dat de toediening van orale middelen (teriflunomide) geen kosten met zich meebrengt. Voor het door de patiënt zelf toedienen van geïnjecteerde middelen is er van uitgegaan dat er jaarlijks 6 uur ondersteuning van een verpleegkundige nodig is. Voor intraveneuze (IV) toedieningskosten (van natalizumab in tweede lijn) is aangenomen dat dit één dagbehandeling kost zoals terug te vinden in de kostenhandleiding¹¹.

Monitoringkosten zijn berekend door de eenheidskosten (zoals te zien in tabel 3) te vermenigvuldigen met de frequentie dat een test en/of bezoek plaatsvindt. De aanvrager heeft deze frequenties zo veel mogelijk uit de SmPCs van de geneesmiddelen gehaald en gebruikt de frequenties zoals weergegeven in tabel 4. Er is aangenomen dat patiënten die teriflunomide krijgen 2 keer zo vaak naar de MS specialist moeten dan patiënten op interferons of glatirameer en 1,5 keer zo vaak naar een MS verpleegkundige.

Tabel 4. Frequentie van monitoring						
Zorggebruik	Frequentie per jaar					
	<i>Teriflunomide</i>		<i>Interferonen / Glatirameer</i>		<i>Natalizumab</i>	
	<i>Jr 1</i>	<i>Jr >1</i>	<i>Jr 1</i>	<i>Jr >1</i>	<i>Jr 1</i>	<i>Jr >1</i>
MS specialist	4	2	2	1	2	2
MS verpleegkundige	6	6	4	2	2	2
Lever functie test	20	6	4	2	1	0
Blood count	1	1	4	2	1	0
MRI scan					1	0

Om de kosten door bijwerkingen te schatten zijn aannames gedaan hoe vaak men naar de (huis)arts gaat door een bepaalde bijwerking, plus een schatting van de eventueel benodigde behandeling. De frequentie van bijwerkingen zoals toegepast in het model zijn te vinden in tabel 2.

2.4.2.2

Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De aanvrager heeft in de KMA reiskosten van patiënten naar het ziekenhuis (voor bezoek naar een MS specialist), naar de huisarts en naar MS verpleegkundigen meegenomen. Reiskosten bestaan, zoals beschreven in de kostenhandleiding, uit een vergoeding per kilometer, plus een vergoeding van parkeerkosten.¹¹ Aangenomen is dat iedereen met de auto gaat en dat patiënten gemiddeld 7 km reizen naar het ziekenhuis, terwijl de rit naar de huisarts of MS verpleegkundigen gemiddeld 1.1 km is. Een bezoek aan de MS specialist komt zo op €6.30 en aan de huisarts of MS verpleegkundige €3.65 (tabel 5) Verder wordt aangenomen dat patiënten die een middel krijgen dat geïnjecteerd wordt 2 keer per jaar bezocht worden door verpleegkundigen, en dat patiënten die natalizumab krijgen 13 keer per jaar naar het ziekenhuis gaan voor toediening van het middel.

Tabel 5. Directe niet-medische kosten (2013 €)		
<i>Zorggebruik</i>	<i>Kosten</i>	<i>Bron</i>
<i>Reiskosten</i>		
Transportatiekosten (per km)	€0.21	Kostenhandleiding
Parkeerkosten	€3.19	Kostenhandleiding
<i>Naar ziekenhuis voor MS specialist</i>		
14 km + parkeerkosten	€6.30	
<i>Naar huisarts of MS verpleegkundige</i>		
2.2 km + parkeerkosten	€3.65	

2.4.2.3

Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

In de KMA zijn productiviteitsverliezen berekend door de verloren werkuren te vermenigvuldigen met de kosten per uur die gebruikt moeten worden volgens de kostenhandleiding (tabel 6). De frictiekosten methode is gehanteerd dus er is rekening gehouden dat op een gegeven moment de werkgever de zieke werknemer heeft vervangen.

Tabel 6. Directe niet-medische kosten (2013 €)		
<i>Zorggebruik</i>	<i>Kosten</i>	<i>Bron</i>
Productiviteitsverlies (per uur)	€31.89	Kostenhandleiding

Het aantal verloren productiviteitsuren is berekend met de volgende parameters:

- Het aantal uur dat een patiënt behandeld wordt: Voor de behandeling met teriflunomide wordt aangenomen dat er geen productiviteitsverlies is aangezien het een oraal middel is. Voor de vergelijkende behandelingen (injecties) is aangenomen dat er jaarlijks 8 maal behandeld wordt door een MS verpleegkundige a 4 uur (3 uur behandeling en 1 uur reistijd). Voor tweedelijns behandeling met natalizumab (IV) wordt aangenomen dat de patiënt 13 keer per jaar wordt behandeld a 3.5 uur per behandeling.
- Voor het berekenen van gemiste productiviteitskosten door monitoring worden de frequenties van monitoring uit tabel 4 gebruikt. Aangenomen wordt dat de leverfunctie testen, bloed tellingen en MRI scans worden gedaan tijdens het bezoek van een MS specialist of MS verpleegkundige. Daarom zijn er alleen bij patiënten op teriflunomide 10 extra bezoeken in het eerste jaar nodig aan een MS verpleegkundige om leverfunctie testen uit te voeren.
- Omdat niet iedere patiënt werk heeft, heeft de aanvrager het mogelijk gemaakt om in het model het percentage niet werkenden aan te passen. De indirecte kosten in het model worden alleen toegepast op de patiënten populatie met werk. In de basecase analyse is uitgegaan van een werkeloze populatie van 43.24%, wat overeenkomt met de proportie werkeloze Nederlandse MS populatie jonger dan 65 met ziektestaat EDSS 2 zoals gevonden door Kobalt et al.³ Er is niet gemodelleerd dat de EDSS score stijgt over tijd, terwijl dit in de realiteit wel zo is aangezien MS een progressieve ziekte is. De aanvrager geeft aan dat dit niet gedaan is omdat de tijdschhorizon van de analyse beperkt is waarin de EDSS score weinig stijgt. Een andere studie heeft in een relatief kleine populatie van 122 patiënten een werkeloosheid van 72% gevonden in MS patiënten met EDSS scores 0-3.¹³ Deze aanname is getest in een gevoeligheidsanalyse.

2.4.2.4 Samenvatting kosten

Tabel 7 geeft een samenvatting van alle jaarlijkse kosten die gebruikt zijn in het model. Het is duidelijk dat de medicatiekosten de grootste kostenpost zijn.

Tabel 7. Samenvatting van jaarlijkse kosten zoals toegepast in het model						
Zorggebruik	Kosten per jaar					
	<i>Teriflunomide</i>		<i>Interferonen / Glatirameer</i>		<i>Natalizumab</i>	
	<i>Jr 1</i>	<i>Jr >1</i>	<i>Jr 1</i>	<i>Jr >1</i>	<i>Jr 1</i>	<i>Jr >1</i>
<i>Directe medische kosten</i>						
Medicatiekosten	€ 12,350		€ 12,357 (gewogen gemiddelde)		€ 19,800	
Toedieningskosten	€0		€414		€3,466	
Monitoringkosten	€896	€621	€476	€238	€711	€287
Kosten door bijwerkingen	€4	€4	€35	€30	Niet meegenomen	
<i>Directe niet-medische kosten</i>						
Toedieningskosten	€0	€0	€7	€7	€80	€80
Monitoringkosten	€83	€34	€27	€13	€20	€20
<i>Indirecte kosten</i>						
Productiviteitsverlies door toediening	€0	€0	€152	€76	€627	€627
Productiviteitsverlies door monitoring	€414	€179	€27	€13	€124	€124

Discussie inputgegevens:

Hoewel ze de uitkomsten van de KMA slechts beperkt beïnvloeden, zijn er de volgende kritiepunten op de inputgegevens:

- Er wordt aangenomen dat verpleegkundigen jaarlijks 6 uur per jaar training en/of ondersteuning voor zelfinjectie geven aan patiënten die vergelijkende (geinjecteerde) behandeling krijgen. Dit lijkt aannemelijk in het eerste jaar, maar er kan aangenomen worden dat bestaande patiënten na het eerste jaar zonder ondersteuning zichzelf kunnen injecteren.
- Het is onduidelijk waarom bij neutraliserende antilichamen twee huisartsenbezoeken worden gerekend aangezien deze bepaling via de neuroloog loopt.
- Zes bezoeken aan de MS verpleegkundige per jaar bij teriflunomide lijkt erg hoog
- De frequentie van MRI scanning bij natalizumab is hoger dan 1 in jaar 1 en 0 na jaar 1
- De aanname dat de MS patiënt gemiddeld 7 km moet rijden voor bezoek aan de MS specialist en maar 1 km voor bezoek aan huisarts en MS-verpleegkundige komt niet overeen met de praktijk dat de meeste MS verpleegkundigen op dezelfde locatie werken als de MS specialist.
- De reistijd naar de MS verpleegkundige bedraagt 1 uur terwijl de afstand maar 1 km zou zijn
- Leverfunctietesten kan de patiënt in het algemeen prima bij de lokale prikpost

bij zijn apotheek of zorgcentrum laten afnemen. Hiervoor is in Nederland geen bezoek aan de MS verpleegkundige nodig.

Conclusie inputgegevens:

Ondanks de geconstateerde onvolkomenheden kan de WAR kan zich vinden in de gebruikte inputgegevens. De aanvrager heeft voor de kostenberekening voldoende de bestaande handleiding voor kostenonderzoek gevolgd.

2.5 Validatie en opzet van de gevoeligheidsanalyses

2.5.1

Validatie

Volgens de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. Interne validiteit betreft de interne (mathematische) logica van het model en de consistentie met de modelspecificatie. Externe validiteit betreft de overeenkomst van de resultaten van het model met waarnemingen uit de praktijk over dezelfde verschijnselen of relaties. Tevens moeten de resultaten vergeleken worden met studies voor andere landen en met resultaten van eventueel beschikbare andere farmacoeconomische modellen voor hetzelfde geneesmiddel.¹⁴

De aanvrager heeft de validiteit niet extensief onderzocht. Wel geeft de aanvrager aan dat de aannames voor het model zijn gedaan op basis van de SmPC van de betrokken geneesmiddelen en routines in de Nederlandse praktijk.

De technische validatie van het model is samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Validatie van het model		
Test	Beschrijving	Verwachte uitkomst
Functionaliteit getest		
VBA functionaliteit testen	Test elke macro Navigatie links Knoppen	Geen fouten / foutmeldingen
Model input functionaliteit testen	Selecteer / verander alle mogelijke input in model een-voor-een	Model resultaten veranderen
Nul-testen		
Kosten	Zet kosten een-voor-een op nul	Juiste kostenelementen in uitkomsten zijn nul
Discontinuering	Zet kans op discontinuering op nul	Geen discontinuering (check 'Transition (TRT)' en 'Transition (CMP)' sheets – er zouden alleen nullen in BSC tabellen moeten staan (rechts))
Extreme waarden testen		
Kosten	Zet kosten een-voor-een extreme positieve of negatieve waarden (bv +1000000)	Juiste stijging/daling in kostenelementen
Discontinuering	Zet kans op discontinuering op extreme positieve/negatieve waarde	Hoge discontinuering leidt tot hogere kosten vergeleken met lage discontinuering

2.5.2 *Gevoeligheidsanalyses*

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

In dit geval heeft de aanvrager een aantal univariate gevoeligheidsanalyses en een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd om de onzekerheid te testen. Verder zijn er verscheidene scenario analyses uitgevoerd.

2.5.2.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

De volgende parameters zijn getest in een univariate gevoeligheidsanalyse:

- Kans op stoppen met eerstelijnsbehandeling
- Toedieningskosten
- Monitoringkosten
- Kosten door bijwerkingen

De parameters zijn 25% verhoogd en verlaagd.

Verder is de kans om te stoppen met eerstelijnsbehandeling univariaat gevarieerd (+/- 20%).

2.5.2.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyse

De aanvrager geeft aan een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) uitgevoerd te hebben waarin de kans om te stoppen met eerstelijnsbehandeling, de behandelkosten en de kosten door bijwerkingen zijn gevarieerd. De behandelkosten bestaan uit toedieningskosten en monitoringkosten (en niet de acquisitiekosten van de middelen) zo blijkt uit het elektronische model. De PSA bestaat uit 1000 simulaties.

Tabel 9 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate en de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 9. Parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse	
<i>parameter</i>	<i>kansverdeling</i>
Kans om te stoppen met eerstelijnsbehandeling	Beta
Behandelkosten	Gamma
Kosten door bijwerkingen	Gamma

2.5.2.3 Scenarioanalyses

De aanvrager heeft verscheidene scenario analyses uitgevoerd:

- Tijdshorizon van 1 jaar en 5 jaar
- Geen verdiscontering
- Kans om te stoppen met eerstelijnsbehandeling gebaseerd op TENERE studie
- Exclusie van stoppen met eerstelijns behandeling en bijwerkingen.
- Exclusie kosten voor natalizumab als tweedelijnsbehandeling
- Zorgverzerkeraarsperspectief: exclusie van directe niet-medische en indirecte kosten
- Exclusie toedieningskosten
- Exclusie monitoringkosten

- Exclusie directe niet-medische kosten
- Exclusie indirecte kosten
- Werkeloosheid gebaseerd op Karampampa et al.⁵
- De vergelijkende behandelingen individueel vergeleken met teriflunomide

2.5.2.4 Alternatief model

Om te onderzoeken wat het effect is van het ontbreken van een langere tijdshorizon dan 2 en 5 jaar, en het ontbreken van SPMS in de primaire KMA heeft de aanvrager een alternatief model ingediend. In dit Markov model kunnen MS patiënten met RRMS progressie doormaken van eerstelijnsbehandeling, naar tweedelijnsbehandeling naar SPMS waarbij ook een verhoogde mortaliteit aangenomen wordt. Verder heeft het model een langere tijdshorizon van 10 jaar in de base case analyse. Voor de base case analyse zijn, behalve de aanname van een hogere mortaliteit voor SPMS patiënten, de aannames en gebruikte data gelijk gebleven aan die in het primaire model.

- Vergelijking met gewogen gemiddelden vergelijkende behandelingen.
- Tijdshorizon van 10 jaar
- Kans op stoppen met eerstelijnsbehandeling gebaseerd op gewogen gemiddelde van teriflunomide en IF-B (Rebif) zoals gevonden in de TENERE studie⁷
- Geen mortaliteit in RRMS patiënten, wel in SPMS patiënten.
- Kosten vanuit een maatschappelijk perspectief.
- Kosten voor tweedelijnsbehandeling zijn meegenomen.

De volgende scenario analyses zijn uitgevoerd:

- Tijdshorizon van 15 en 20 jaar
- Kans om te stoppen met eerstelijnsbehandeling gebaseerd op TENERE studie
- Perspectief van de zorgverzekeraar
- Inclusief mortaliteit in RRMS patiënten
- Kosten tweedelijnsbehandeling niet meegerekend.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De validatie en gevoeligheidsanalyses die uitgevoerd zijn lijken voldoende.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De WAR kan zich vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

De effecten tussen teriflunomide en de vergelijkende eerstelijnsbehandelingen zijn gelijk gesteld

3.2 Incrementele en totale kosten

Uitgaande van de boven beschreven aannames dan zijn de jaarlijkse kosten van behandeling met teriflunomide in RRMS € 13.764 per patiënt. Ten opzichte van de vergelijkende eerstelijnsbehandeling (interferonen of glatirameer) zijn de incrementele kosten jaarlijks €59 per patiënt. Zie tabel 10 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 10. Totale en Incrementele kosten van toevoeging van inzet van teriflunomide versus vergelijkende behandeling, discontering 4%		
Jaarlijkse kosten per patiënt	Teriflunomide 14mg	Gewogen gemiddelde vergelijkende behandeling
Geneesmiddelenkosten	€ 12,464	€ 12,470
Administratiekosten		
<i>Direct</i>	€ 164	€ 550
<i>Direct niet-medisch</i>	€ 4	€ 11
<i>Indirect</i>	€ 30	€ 133
Monitoringkosten		
<i>Direct</i>	€ 751	€ 375
<i>Direct niet-medisch</i>	€ 57	€ 20
<i>Indirect</i>	€ 290	€ 115
Kosten bijwerkingen	€ 4	€ 31
Kosten per patiënt per jaar	€ 13,764	€ 13,704
Incrementele kosten per patiënt per jaar	€ 59 [#]	

[#] Verschil ontstaan door afronding

3.3 Gevoeligheidsanalyses

3.3.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 11 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager.

Tabel 11. Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses			
Parameter(s)	Incrementele kosten met -25% variatie in parameter	Base case	Incrementele kosten met +25% variatie in parameter
Discontinuering (teriflunomide en vergelijkende behandeling)	€ 118	€ 119	€ 120
Discontinuering (alleen teriflunomide)	-€ 156	€ 119	€ 394
Administratiekosten (vergelijkende behandeling)	€ 367	€ 119	-€ 129
Monitoringkosten (teriflunomide)	-€ 410	€ 119	€ 648
Monitoringkosten (vergelijkende behandeling)	€ 353	€ 119	-€ 116
Kosten bijwerkingen (teriflunomide)	€117	€ 119	€ 121
Kosten bijwerkingen (vergelijkende behandeling)	€ 134	€ 119	€ 103
	-20% variatie		+20% variatie
Kans om te stoppen met Interferon- β -1a 44 mcg (Rebif®)	€176	€ 119	€62
Kans om te stoppen met Interferon- β -1a 30 mcg (Avonex®)	€185	€ 119	€52
Kans om te stoppen met Interferon- β -11b 250 mcg (Betaferon®)	€154	€ 119	€84
Kans om te stoppen met Glatiramer acetate 20 mg (Copaxone®)	€179	€ 119	€59

3.3.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses*

Duizend simulaties van de probabilistische gevoeligheidsanalyse leveren gemiddelde jaarlijkse incrementele kosten op van €133 voor patiënten behandeld met teriflunomide ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

3.3.3

Scenario-analyses

Tabel 12 en 13 geven de resultaten weer van de uitgevoerde scenario analyses.

Tabel 12. Resultaten scenario analyses: Incrementele kosten van teriflunomide tov gewogen gemiddelden vergelijkende eerstelijns behandeling	
<i>Scenario analyse</i>	<i>Incrementele jaarlijkse kosten per patient</i>
Tijdshorizon van 1 jaar en 5 jaar	€169 en €1
Geen verdiscontering	€58
Kans om te stoppen met eerstelijnsbehandeling gebaseerd op TENERE studie	-€266
Exclusie van stoppen met eerstelijns behandeling en bijwerkingen.	€85
Exclusie kosten voor natalizumab als tweedelijnsbehandeling	€59
Zorgverzerkeraarsperspectief: exclusie van directe niet-medische en indirecte kosten	-€44
Exclusie toedieningskosten	€556
Exclusie monitoringkosten	-€530
Exclusie directe niet-medische kosten	€29
Exclusie indirecte kosten	-€13
Werkeloosheid gebaseerd op Karampampa et al. ⁵	€177

Tabel 13. Resultaten scenario analyses: Incrementele kosten van teriflunomide tov aangegeven vergelijkende eerstelijns behandeling	
<i>Vergelijkende behandeling</i>	<i>Incrementele jaarlijkse kosten per patient</i>
Interferon- β -1a 44 mcg (Rebif®)	-€1.868
Interferon- β -1a 30 mcg (Avonex®)	-€616
Interferon- β -1b 250 mcg (Betaferon®)	€1.997
Glatiramer acetate 20 mg (Copaxone®)	€1.501

3.3.4

Alternatieve analyse

Tabel 14 geeft de resultaten weer van de alternatieve analyse die gedaan is om een langere tijdshorizon te onderzoeken. Uit deze analyse blijkt dat er geen incrementele kosten te verwachten zijn wanneer de boven beschreven aannames gedaan worden.

Tabel 14. Resultaten van het alternatieve Markov model	
	<i>Incrementele jaarlijkse kosten per patient</i>
Base case analyse	
Tijdshorizon 10 jaar	-€58
Scenario analyses	
Tijdshorizon 15 jaar	-€89
Tijdshorizon 20 jaar	-€101
Kans om te stoppen met eerstelijnsbehandeling gebaseerd op TENERE studie	-€10,924
Perspectief van de zorgverzekeraar	-€284
Inclusief mortaliteit for RRMS: 31 jaar	-€57
Inclusief mortaliteit for RRMS: 41 jaar	-€57
Inclusief mortaliteit for RRMS: 51 jaar	-€55
Exclusief kosten tweedelijnsbehandeling	-€58

Conclusie resultaten:

In de basecase analyse wordt een kleine hoeveelheid meerkosten gerapporteerd. De grootste kostendrijvers zijn de geneesmiddelen kosten. Uit de gevoeligheidsanalyses blijkt dat het variëren van de verschillende parameters weinig effect heeft op de uitkomst van het model. De jaarlijkse kosten per patiënt van teriflunomide liggen dichtbij de gewogen gemiddelde prijs van de vergelijkende behandelingen. Kosten die hoger zijn voor teriflunomide zijn monitoringskosten (met name aan het begin van de behandeling met teriflunomide) terwijl toedieningskosten voor de vergelijkende behandeling weer hoger zijn omdat het geïnjecteerde middelen zijn (en teriflunomide een oraal middel is). Deze kosten zijn redelijk vergelijkbaar. Wanneer als vergelijkende behandeling het goedkoopste alternatief wordt gekozen (Interferon-β-1b) zijn de jaarlijkse incrementele kosten van teriflunomide echter wel aanzienlijk.

4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met teriflunomide in RRMS vanuit een maatschappelijk perspectief geen meerkosten met zich meebrengt. Om dit te onderzoeken heeft de aanvrager een kostenminimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd.

De vergelijkende behandeling:

De vergelijkende behandeling is juist gekozen, namelijk de huidige eerstelijns behandeling op basis van de richtlijn en het gewogen aandeel van de opties daarbinnen.

De analytische techniek

De WAR kan zich niet vinden in de analytische techniek. De WAR vindt het model overgesimplificeerd en onvoldoende overeenkomen met de werkelijke behandelings situatie van MS in de Nederlandse praktijk. De tijdshorizon van twee jaar te kort voor een model van een chronische ziekte als MS. Verder is het moment van switchen naar (dure) tweedelijnsbehandeling met natalizumab (of fingolimod, wat niet is meegenomen in het model) gelijk gesteld voor alle eerstelijns behandelingen wat niet realistisch is. Het effect van deze aannames is onderzocht in gevoeligheidsanalyses en in een alternatief Markov model.

De inputgegevens

De WAR kan zich grotendeels vinden in de gebruikte inputgegevens. De aanvrager heeft voor de kostenberekening voldoende de bestaande handleiding voor kostenonderzoek gevolgd.

De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyse

De WAR kan zich vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyses.

De resultaten

In de basecase analyse wordt een kleine hoeveelheid meerkosten gerapporteerd. De grootste kostendrijvers zijn de geneesmiddelen kosten. Uit de gevoeligheidsanalyses blijkt dat het variëren van de verschillende parameters weinig effect heeft op de uitkomst van het model. De jaarlijkse kosten per patiënt van teriflunomide liggen dichtbij de gewogen gemiddelde prijs van de vergelijkende behandelingen. Kosten die hoger zijn voor teriflunomide zijn monitoringskosten (met name aan het begin van de behandeling met teriflunomide) terwijl toedieningskosten voor de vergelijkende behandeling weer hoger zijn omdat het geïnjecteerde middelen zijn (en teriflunomide een oraal middel is). Deze kosten zijn redelijk vergelijkbaar. Ten opzichte van het goedkoopste alternatief (Interferon- β -1b) zijn de jaarlijkse incrementele kosten van teriflunomide echter wel aanzienlijk.

Conclusie

De WAR concludeert dat de KMA van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Ondanks deze tekortkoming in de methodologie kan er echter wel worden geconcludeerd dat de introductie van teriflunomide als behandeling voor RRMS vermoedelijk niet gepaard gaat met grote meerkosten.

5 Literatuur

¹ CBO, NVN en MS Vereniging Nederland. Richtlijn Multiple Sclerose.

http://www.neurologie.nl/index.php/download_file/view/995/114/

² Zwanikken CP (MS Centrum Nijmegen). Wat is multiple sclerose en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 8 april 2008. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.

³ Kobelt G et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. Eur J Health Econ. 2006;7 Suppl 2:S55-64.

⁴ Heisen M, Treur MJ, van der Hel WS et al. Fingolimod reduces direct medical costs compared to natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in The Netherlands. J Med Econ. 2012;15(6):1149-58

⁵ Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. J Med Econ. 2013;16(7):939-50.

⁶ CBO, NVN en MS Vereniging Nederland. Richtlijn Multiple Sclerose.

http://www.neurologie.nl/index.php/download_file/view/995/114/

⁷ Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon-beta 1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. Geaccepteerd voor publicatie in Multiple Sclerosis Journal.

⁸ Jacobs LD et al. Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. Ann Neurol 1996;39:285-294.

⁹ The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995;45:1277-1285.

¹⁰ Johnson KP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase I/II multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1995;45: 1268-1276.

¹¹ Handleiding voor kostenonderzoek, CVZ, Diemen 2010

¹² Heisen M, Treur MJ, van der Hel WS et al. Fingolimod reduces direct medical costs compared to natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in The Netherlands. J Med Econ. 2012;15(6):1149-58.

¹³ Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. J Med Econ. 2013;16(7):939-50.

¹⁴ CVZ. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek

Kostenconsequentieraming (KCR) voor
teriflunomide (Aubagio®)
bij de behandeling van relapsing remitting
multiple sclerose (RRMS)

Ten behoeve van het
geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

;

Inhoudsopgave

1. Inleiding.....	3
2. Uitgangspunten.....	4
2.a. Aantal patiënten dat in aanmerking komt.....	4
2.b. Dosering en duur van gebruik	4
2.c. Off-label gebruik	4
2.d. Substitutie en meerkosten.....	5
2.e. Marktpenetratie.....	6
3. Kostenconsequentieraming.....	7
4. Conclusies	8
5. Referenties.....	9

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als teriflunomide (Aubagio®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Teriflunomide is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS).¹ Teriflunomide kan worden toegepast als oraal eerstelijns preparaat bij volwassen patiënten met RRMS. Deze patiënten worden nu behandeld met interferon bèta 1a (Rebif® en Avonex®), interferon bèta 1b (Betaferon®) en glatirameer acetaat (Copaxone®).

2. Uitgangspunten

2.a. Aantal patiënten dat in aanmerking komt

Op 1 januari 2007 waren er 14.400 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 9.700 - 21.300) mensen met MS (puntprevalentie). Dit waren 0,5 per 1.000 mannen en 1,2 per 1.000 vrouwen. In 2007 kwamen er ongeveer 1.800 nieuwe patiënten met MS bij (incidentie). Dit brengt het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde MS op 16.200 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 11.400 - 23.600) in 2007 (jaarprevalentie). Deze schattingen van de incidentie en prevalentie zijn gebaseerd op de analyse van vijf huisartsenregistraties. Deze gegevens zijn gebaseerd op een publicatie van het Nationaal Kompas Volksgezondheid van het RIVM². In de Nederlandse richtlijn multiple sclerose bevat de volgende tekst: 'Op basis van getallen uit omliggende landen en schaarse Nederlandse gegevens schat men dat de ziekte voorkomt bij 1 op de 1000 inwoners. Nederland telt dus ongeveer 17.000 mensen met MS. In 1992 had 55% hiervan ernstige beperkingen (RIVM). De ziekte komt tweeënhalve keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. MS treft vooral jonge mensen tussen 20 en 50 jaar; in 90% van de gevallen begint de ziekte tussen het 15e en 50e levensjaar.'

Volgens de GIP databank (geactualiseerd op 23/06/2013) waren er in 2012 3846 gebruikers van interferon bèta 1a (Rebif® en Avonex®), 1118 gebruikers van interferon bèta 1b (Betaferon) en 2216 gebruikers van glatirameer acetaat (Copaxone®). De potentiële patiëntenpopulatie voor teriflunomide bestond in 2012 derhalve uit 7180 patiënten. Op basis van gegevens uit de GIP database was er in de tijdsperiode 2007-2012 een gemiddelde stijging van het aantal patiënten dat met interferonen en glatirameer acetaat behandeld wordt van 3,7% per jaar. Uitgaande van 7180 RRMS patiënten die in 2012 behandeld werd met interferonen (Avonex®, Rebif® en Betaferon®) of glatirameer acetaat (Copaxone®) en een toename van 3,7% per jaar zouden er in 2013, 7446 patiënten, in 2014, 7721 patiënten, in 2015, 8.007 patiënten en in 2016, 8303 patiënten zijn. Verwacht wordt dat in principe al deze patiënten in aanmerking komen voor behandeling met teriflunomide maar dat een deel van de patiënten gebruik zal blijven maken van hun huidige behandeling of in de loop van de tijd gebruik gaat maken van nieuw te introduceren andere orale behandelingen.

Er wordt in deze KCR geen rekening gehouden met het feit dat door de introductie van orale middelen artsen wellicht eerder overgaan op het voorschrijven van medicatie.

2.b. Dosering en duur van gebruik

- Apotheekinkoopprijs (A.I.P.): De AIP ex BTW van teriflunomide (Aubagio®) bedraagt €950 per verpakking van 28 tabletten à 14 mg.
- Behandelingschema (dosering, toedieningsfrequentie, behandelduur): chronische behandeling met 14 mg éénmaal daags.
- Therapietrouw wordt aangenomen als 100%
- Aantal voorschriften per jaar: 13 verpakkingen van 28 tabletten.

Tabel 1: Jaarlijkse kosten per patiënt voor toepassing van teriflunomide

Inkoopkosten teriflunomide per verpakking van 28 eenheden	€950
Aantal verpakkingen nodig per jaar	13
Totale kosten per jaar	12.350

2.c. Off-label gebruik

Hoewel het grootste deel van patiënten met relapsing vormen van MS in de RRMS groep valt, acht de WAR het mogelijk dat artsen teriflunomide ook bij patiënten met de diagnose SPMS maar die ook relapsen vertonen voorschrijven. Omdat teriflunomide een werkzame metabooliet van leflunomide is zou het mogelijk zijn dat teriflunomide ook in reumatoïde artritis (RA) werkzaam is en dus voorgeschreven kan worden. Aangezien leflunomide geen grote plaats

heeft in de behandeling van RA zal deze eventuele off-label behandeling vermoedelijk beperkt zijn.

2.d. Substitutie en meerkosten

De huidige eerstelijnsbehandelingen voor RRMS zijn: interferon bèta 1a (Rebif® en Avonex®), interferon bèta 1b (Betaferon®) en glatirameer acetaat (Copaxone®). Dit betreft allen producten die middels injecties worden toegediend. In tabel 2 staan de geneesmiddelkosten van deze behandelingen weergegeven.

Tabel 2. Geneesmiddelkosten van de huidige behandelingen voor RRMS per patiënt per jaar*

	Glatirameer acetaat (Copaxone®)³	IFN-B1a (Avonex®)⁴	IFN-B1a (Rebif®)⁵	IFN-B1b (Betaferon®)⁶
Dagelijkse dosering	20 mg	30 mcg	44 mcg	9.600.000 IU ¹⁴
Aantal injecties	1/dag	1/week	3/week	1/twee dagen
Verkoopenheid	28	4	12	15
AIP ex BTW per verkoopenheid (Z-Index)	€833,41	€1.004,27	€1.110,19	€856,25
AIP ex BTW per jaar	€10.834,33 (13 verpakkingen)	€13.055,51 (13 verpakkingen)	€14.432,47 (13 verpakkingen)	€10.275,00 (12 verpakkingen)
Gemiddelde AIP ex BTW IFN-B1a (Avonex® en Rebif®)	n.v.t.	€13.743,99		n.v.t.

* G-standaard september 2013

Wanneer het gaat om de substitutie van de huidige behandelingen door teriflunomide dan is niet duidelijk of één van de huidige behandelingen meer gesubstitueerd zal worden dan een andere. Daarom wordt er voor wat betreft de kosten van de gesubstitueerde behandelingen gerekend met een gewogen gemiddelde van de huidige behandelingen op basis van marktaandeel. De aanvrager levert twee bronnen voor deze relatieve marktaandelen: de GIP database en gegevens van IMS welke redelijk overeenkomen (tabel 3 en 4). De marktaandelen uit de GIP database zijn op basis van aantal gebruikers. De gegevens van IMS zijn omgerekend van verkoopcijfers naar aantal gebruikers, met de dagelijkse doseringen zoals vermeld in tabel 3, waarbij is aangenomen dat de therapietrouw vergelijkbaar is voor deze behandelingen

De marktaandelen op basis van de GIP gegevens en op basis van IMS komen goed overeen. In de GIP-database wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen Rebif® en Avonex® terwijl de kosten voor deze behandelingen wel verschillen. Om deze reden is de berekening van het gewogen gemiddelde gebaseerd op de IMS-gegevens.

Tabel 3. Gewogen gemiddelde van de prijs van de huidige behandelingen voor RRMS per patiënt per jaar op basis van GIP gegevens

	Marktaandeel	Kosten/jaar
GA (Copaxone®)	31%	€10.834,33
IFN-B1a (Avonex®/Rebif®)	54%	€13.743,99
IFN-B1b (Betaferon®)	15%	€10.275,00
Gewogen gemiddelde		€12.321,65

Tabel 4. Gewogen gemiddelde van de prijs van de huidige behandelingen voor RRMS per patiënt per jaar op basis van IMS gegevens

	Marktaandeel	Kosten/jaar
GA (Copaxone®)	27,3%	€10.834,33
IFN-B1a (Avonex®)	30,5%	€13.055,51
IFN-B1a (Rebif®)	26%	€14.432,47
IFN-B1b (Betaferon®)	16,2%	€10.275,00
Gewogen gemiddelde		€12.356,69

2.e. Marktpenetratie

De aanvrager verwacht een marktpenetratie van 5% in het eerste jaar, 10% in het tweede jaar en 20% in het derde jaar. Dit lijkt een redelijke schatting. Uitgaande van een jaarlijkse groei van de totale patiëntenpopulatie van 3,7%, zoals boven beredeneerd, betekent dit dat in jaar 1 386 patiënten, in jaar 2 801 patiënten, en in jaar 3 1161 patiënten met teriflunomide behandeld zullen worden (tabel 5). Deze groei zal grotendeels ten koste gaan van de inzet van gemiddeld iets duurdere middelen. Het netto effect voor het farmaciebudget zal ongeveer neutraal zijn.

Tabel 5. RRMS patiëntenpopulatie en voorzien marktaandeel van teriflunomide

	Marktaandeel	Aantal patiënten
Aantal RRMS patiënten dat behandeld wordt met interferonen (Avonex®, Rebif® en Betaferon®) of glatirameer acetaat (Copaxone®); GIP database 2012 (geactualiseerd op 23/06/2013)		7180
Marktaandeel teriflunomide in jaar 1	5% van 7721	386
Marktaandeel teriflunomide in jaar 2	10% van 8007	801
Marktaandeel teriflunomide in jaar 3	20% van 8303	1661

3. Kostenconsequentieraming

Uitgaande van de bovenstaande aannames heeft toevoeging van teriflunomide op lijst 1B van het GVS een kostenconsequentie van €4,8 miljoen in het eerste jaar, €9,9 miljoen in het tweede jaar en €20,5 miljoen in het derde jaar na introductie (tabel 6).

Tabel 6. Kostenconsequentieraming van teriflunomide in RRMS

Jaar	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal teriflunomide patiënten	386	801	1661
Geneesmiddelenkosten teriflunomide (jaarlijks €12.350 per patiënt)	€4.767.809,77	€9.888.437,46	€20.508.619,28

Aangezien de gewogen gemiddelde jaarlijkse geneesmiddelenkosten van de huidige eerstelijns behandelingen voor RRMS vrijwel gelijk ligt aan die van teriflunomide zal er voor het totale geneesmiddelenbudget door substitutie geen extra groei te verwachten zijn door toevoeging van teriflunomide. Het is wel mogelijk dat in de toekomst de geneesmiddelenkosten stijgen. Met name het moment waarop nieuwe patiënten medicamenteus behandeld gaan worden kan vroeger in het ziekteproces gaan plaatsvinden. Immers, tot nog toe was voor een eerstelijnsbehandeling alleen parenterale therapie beschikbaar, en die wordt mogelijk minder snel ingezet dan een oraal alternatief. In deze KCR is geen rekening gehouden met andere nieuwe MS geneesmiddelen die verwacht worden op de markt, waardoor het werkelijke marktaandeel van teriflunomide kleiner kan zijn.

4. Conclusies

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 3,7% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 20% binnen 3 jaar zal opname van teriflunomide (Aubagio®) voor behandeling van volwassenen met relapsing remitting multiple sclerose op bijlage 1B van het GVS totale kosten met zich meebrengen van ongeveer €20,5 miljoen.

Aangezien de gewogen gemiddelde jaarlijkse geneesmiddelenkosten van de huidige eerstelijns behandelingen voor RRMS vrijwel gelijk liggen aan die van teriflunomide zal er voor het totale geneesmiddelenbudget door substitutie geen extra groei te verwachten zijn door toevoeging van teriflunomide. Off-label gebruik is mogelijk in patiënten met andere vormen van MS (zoals SPMS) die ook last hebben van relapsen. Ook is het theoretisch mogelijk dat teriflunomide, doordat het een metaboliet is van leflunomide, ingezet wordt in reumatoïde artritis patiënten.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 16 december 2013

5. Referenties

¹ SmPC teriflunomide (Aubagio)

² Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Multiple sclerose: prevalentie, incidentie en sterfte naar leeftijd en geslacht. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 13 december 2011.

³ SmPC glatirameer acetaat (Copaxone)

⁴ SmPC IFN-B1a (Avonex)

⁵ SmPC IFN-B1a (Rebif)

⁶ SmPC IFN-B1b (Betaferon)

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: Aubagio®

Besproken op: 16 december 2013 en 24 februari 2014

Eerste bespreking

16 december 2013

teriflunomide (Aubagio®)

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Teriflunomide (Aubagio) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). De fabrikant heeft een aanvraag ingediend om teriflunomide op te nemen op bijlage 1B. Teriflunomide kan niet worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS teriflunomide op bijlage 1B moet worden geplaatst. Teriflunomide is vergeleken met andere eerstelijns behandelingen: 1a (Refib® en Avonex® (interferon bèta 1b (Betaferon®) en glatirameer (Copaxone®)). De beoordeling is gebaseerd op 1 direct vergelijkende studie. Aanvullend is een indirecte vergelijking gemaakt op basis van placebogecontroleerde RCT's en beschikbare Cochrane reviews.

FT-rapport

Discussie

De referenten leiden de discussie in, waarna de discussie wordt gevoerd.

Op basis van de directe studie die gedaan is met interferon bèta is een commissielid van mening dat niet geconcludeerd kan worden dat het middel 'non-inferior' is omdat er twijfel is over de essay sensitivity. De claim van de fabrikant is dat teriflunomide een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta heeft.

Besloten wordt om bij de Evidentie het stukje over de discussie over de bevinding van de EPAR weg te laten, omdat hier in het FT-rapport niet op terug wordt gekomen en als 'te vaag' wordt betiteld.

In het onderschrift bij tabel 4 (gunstige effecten) staat dat de uitkomsten van de 7 mg teriflunomide niet in de tabel zijn opgenomen. Dit wordt ook in de tekst in het rapport opgenomen.

FT-rapport

Besluit

Het concept oordeel van de commissie is dat bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose, teriflunomide een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van interferon bèta en glatirameer.

Kostenconsequentieraming

Inleiding

In de KCR is rekening gehouden met een jaarlijkse toename van 3,7% in het aantal potentiële gebruikers en een ingeschatte marktpenetratie van 20%. Binnen 3 jaar zal opname van teriflunomide op bijlage 1B van het GVS de totale kosten van ongeveer € 20,5 miljoen met zich meebrengen. Aangezien de gewogen gemiddelde jaarlijkse geneesmiddelenkosten van de huidige eerstelijns behandelingen voor RRMS vrijwel gelijk liggen aan die van teriflunomide zal er voor het totale geneesmiddelenbudget door substitutie geen extra groei te verwachten zijn door toevoeging van teriflunomide. Er is geen discussie over de KCR.

FE-rapport

Aangezien het FT oordeel luidt dat teriflunomide en de vergelijkende behandelingen gelijke therapeutische waarde hebben, is er een kostenminimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd. Hierbij is uitgegaan van gelijke effectiviteit van de vergeleken behandelingen en zijn alleen de kosten vergeleken.

Discussie

De referenten leiden de discussie in, waarna de discussie wordt gevoerd.

De jaarlijkse kosten van bijwerkingen worden constant gehouden. Een commissielid geeft aan dat de aanname dat de jaarlijkse kosten van bijwerkingen constant zijn niet logisch is. Vermoedelijk blijven gebruikers van het middel niet ieder jaar met een zelfde frequentie de

huisarts bezoeken met deze bijwerkingen. Waarschijnlijk nemen in de loop der tijd de klachten af. Dit zou de kosten in de vergelijkende groep doen stijgen. Aan de andere kant laat de aanvrager in de berekening de productiviteitsverliezen van de bijwerkingen buiten beschouwing wat de kosten in de vergelijkende groep weer zou verlagen. Deze tekortkomingen hebben vermoedelijk geen groot effect op de uitkomst van de KMA. De tijdshorizon is een tijdsanalyse over twee jaar, met een gevoeligheidsanalyse gebaseerd op een tijdshorizon van vijf jaar.

Een tijdshorizon zo lang tot alle patiënten zijn overgestapt naar een tweedelijnsmiddel zou in dit geval een betere keuze zijn. Het is wel de vraag of dit in dit geval veel uit zou maken voor de uitkomsten van de KMA.

In de rapporten worden de kosten per 1000 patiënten gerapporteerd. Het voorstel van een commissielid is om hier standaard de kosten per patiënt aan te geven.

Een commissielid geeft aan dat, hoewel het volgens de huidige richtlijnen correct is, om van de beschikbare vergelijkende behandelingen de gewogen gemiddelde prijs te nemen in de berekeningen het voor vergoedingsvraagstukken correcter zou zijn te vergelijken met de goedkoopste behandeling.

Besluit

Het concept-oordeel van de commissie is dat de KMA van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Desondanks kan er echter wel worden geconcludeerd dat de introductie van teriflunomide als behandeling voor RRMS hoogstwaarschijnlijk niet gepaard gaat met grote meerkosten.

Tweede bespreking

24 februari 2014

teriflunomide (Aubagio®)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De aangepaste rapporten zijn aan de fabrikant en de belanghebbende partijen gestuurd.

De NVVN en de fabrikant zijn het eens met de conclusie van de WAR dat teriflunomide voor de behandeling van RRMS een gelijke therapeutische waarde heeft als interferon bèta en glatirameer. De NVVN plaatst de kanttekening dat in de nieuwe studies andere patiënten geïncludeerd zijn met minder voortgeschreden MS en een minder actieve ziekte. De VAGZ meent dat een therapeutische gelijke waarde niet is aangetoond.

FT-rapport

Discussie

Het is de vraag of de populaties niet dusdanig verschillen dat een indirecte vergelijking niet meer kan worden toegepast. Het CVZ geeft hierbij aan dat wanneer het gemiddelde aantal exacerbaties in de twee voorafgaande jaren bekeken wordt blijkt dat deze in de TEMSO studie met teriflunomide lager zijn dan die van de meeste oude studies. Namelijk:

- 2,2 vergeleken met 3,0 in de PRISMS studie;
- 2,9 in de glatirameerstudie van Johnson, 1995 en
- 3,4 in de INFB studie.

Dit kan alleen maar deels een verklaring zijn voor het schijnbaar veel geringere effect in de placebo-arm in de oudere studies; de ARR in de placebo arm van de TEMSO studie met teriflunomide was 0,5 vergeleken met 1,3 in zowel de PRISMS studie als INFB en 0,8 in zowel de glatirameerstudie van Johnson, 1995 als de MSCRG studie.

De commissie oordeelt dat de input en reactie van de partijen geen reden zijn om het oordeel van gelijke therapeutische waarde aan te passen.

Op bladzijde 1 van het FT-rapport staat bij gunstige effecten dat een klinisch relevant effect op de ziekteprogressie niet is aangetoond. Hier wordt aan toegevoegd 'ten opzichte van placebo'.

Bij 'Ernst van de aandoening' wordt aangepast dat de schatting dat invloed op de levensverwachting van 6-10 jaar is verminderd, niet beperkt is.

De informatie over de middelen die op het punt van registratie staan of al geregistreerd zijn wordt uit het rapport weggelaten, omdat dit een momentopname is.

Bij de indirecte vergelijking staat dat met betrekking tot ARR en EDSS de populaties van de in het rapport vergeleken studies wel in grote lijnen vergelijkbaar zijn, maar er wel onderlinge verschillen zijn. Een commissielid vindt dat dit elkaar tegenspreekt en anders geformuleerd moet worden.

'Placebo effect' wordt veranderd in 'effect in de placebo arm'.

Besluit

De commissie oordeelt dat teriflunomide voor de behandeling van RRMS een gelijke therapeutische waarde heeft als interferon bèta en glatirameer.

FE-rapport

Inleiding

De fabrikant heeft in zijn reactie op het concept FE-rapport een alternatief model beschreven waarin enkele tekortkomingen, die de WAR initieel vond, zijn onderzocht. De belangrijkste toevoeging heeft betrekking op de tijdshorizon. Dit model geeft naast het originele model additioneel bewijs dat introductie van teriflunomide als behandeling voor RRSM vermoedelijk niet gepaard gaat met grote meerkosten. Het rapport is aangepast door de additionele analyse toe te voegen bij de gevoeligheidsanalyse. De concept-conclusie blijft hierdoor ongewijzigd.

Discussie

De commissie kan zich vinden in de aanpassingen in de FT-rapporten en onderschrijft dat de concept-conclusie ongewijzigd blijft.

KCR

Besluit

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 3,7% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 20% binnen 3 jaar zal opname van teriflunomide voor behandeling van volwassenen met relapsing remitting multiple sclerose op bijlage 1B van het GVS totale kosten met zich meebrengen van ongeveer € 20,5 miljoen. Aangezien de gewogen gemiddelde jaarlijkse geneesmiddelenkosten van de huidige eerstelijns behandelingen voor RRSM vrijwel gelijk liggen aan die van teriflunomide zal er voor het totale geneesmiddelenbudget door substitutie geen extra groei te verwachten zijn door toevoeging van teriflunomide. Off-label gebruik is mogelijk voor patiënten met andere vormen van MS (zoals SPMS) die ook last hebben van relapsen. Ook is het theoretisch mogelijk dat teriflunomide, doordat het een metaboliet is van leflunomide, ingezet wordt voor reumatoïde artritis patiënten.

KMA

Besluit

De WAR concludeert dat de KMA van onvoldoende kwaliteit is. Ondanks deze tekortkoming in de methodologie kan er echter wel worden geconcludeerd dat de introductie van teriflunomide als behandeling voor RRMS vermoedelijk niet gepaard gaat met grote meerkosten.