

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2015030029

Datum 13 maart 2015
Betreft GVS rapport 15/05 peginterferon β -1a (Plegridy®)
Uw kenmerk RenK4-09022015

Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2015030029

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 februari 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vergoedingsaanvraag voor het middel peginterferon β -1a (Plegridy®). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels via een marginale toetsing afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Peginterferon β -1a behoort tot de farmacotherapeutische groep van immunostimulerende geneesmiddelen en meer specifiek tot de chemische subgroep van interferonen. Het is geregistreerd voor de indicatie relapsing multiple sclerose. Het is beschikbaar als 63 of 94 μ g peginterferon β -1a in 0,5 mL oplossing voor injectie.

Uitkomst beoordeling

Peginterferon β -1a kan op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar worden beschouwd met de overige interferonen die voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose zijn geregistreerd en opgenomen in het GVS, te weten interferon β -1a (Avonex®, Rebif®) en interferon β -1b (Betaferon®).

De genoemde interferonen zijn in het verleden (1999) geplaatst op bijlage 1B van de Rzv. Reden was dat op dat moment twijfel was of de GVS-systematiek met betrekking tot de vaststelling van de standaarddosering toereikend was bij geneesmiddelen die via recombinant-DNA-technieken zijn geproduceerd. Inmiddels zijn echter DDD's vastgesteld voor deze producten.

Advies

Op grond hiervan adviseren wij u peginterferon β -1a op te nemen op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster met interferon β -1a (Avonex®, Rebif®) en interferon β -1b (Betaferon®).

De standaarddosering kan voor Plegridy® worden vastgesteld op 8,9 microg, voor Avonex® op 4,3 microg, voor Rebif® op 18,9 microg en voor Betaferon® op 4 milj.eenheden.

Wij adviseren u om aan de vergoeding van peginterferon β -1a (Plegridy®) dezelfde bijlage 2 voorwaarden te stellen als aan de overige interferonen.

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Programmamanager Pakket

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
13 maart 2015

Onze referentie
2015030029

GVS-rapport 15/05
peginterferon beta-1a (Plegridy®)

Datum	13 maart 2015
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2015025182
Contactpersoon	R. Dupree +31 (0)20 797 85 83
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Peginterferon beta-1a (Plegridy®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—10
- 2.3 Standaarddosering—10
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—10

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Voorstel voor een FK-advies—13

5 Literatuur—15

Bijlage 1—17

1 Inleiding

In de brief van 9 februari 2015 (kenmerk RenK4-09022015) verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel peginterferon beta-1a (Plegridy®).

1.1 Peginterferon beta-1a (Plegridy®)

Samenstelling

63 of 94 µg peginterferon β-1a in 0,5 mL oplossing voor injectie

Geregistreerde indicatie

Behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij volwassen patiënten.

Dosering

125 µg, om de twee weken s.c.

Aanbevolen wordt om de behandeling te beginnen met 63 µg bij dosis 1, 94 µg bij dosis 2 en vanaf dosis 3 de volledige dosering van 125 µg te bereiken.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van peginterferon beta-1a (Plegridy®) stelt dat peginterferon beta-1a onderling vervangbaar is met interferon beta-1a en interferon beta-1b, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), samen met de andere genoemde middelen.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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.

Peginterferon beta-1a heeft als ATC-code L03AB13 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van immunostimulerende geneesmiddelen en meer specifiek tot de chemische subgroep van interferonen. Overige interferonen die in Nederland op de markt zijn: interferon β -1a (Avonex®, Rebif®) en interferon β -1b (Betaferon®). De genoemde interferonen zijn in het verleden (1999) geplaatst op bijlage 1B van de Rzv. Reden was dat op dat moment twijfel was of de GVS-systematiek met betrekking tot de vaststelling van de standaarddosering toereikend was bij geneesmiddelen die via recombinant-DNA-technieken zijn geproduceerd. Inmiddels zijn echter DDD's vastgesteld voor deze producten. Op grond hiervan is het ministerie van VWS voornemens om deze interferon beta-producten te plaatsen op bijlage 1A.

Aan de aanspraak op deze geneesmiddelen zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Plegridy® in het cluster dat zal komen te bestaan uit de interferon beta-producten die momenteel nog op bijlage 1B staan. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het GVS moeten zijn opgenomen welke structuuranaloga zijn. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van peginterferon beta-1a komen daarom de genoemde interferonen die reeds zijn opgenomen in het GVS in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Rebif® is geregistreerd voor de indicatie relapsing multiple sclerose. Avonex® is geregistreerd voor de indicatie relapsing multiple sclerose en voor de behandeling van patiënten die een enkele periode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces hebben doorgemaakt (...). Betaferon® is geregistreerd voor behandeling van patiënten met een eenmalig demyeliniserend voorval met een actief ontstekingsproces (...), voor de indicatie relapsing-remitting multiple sclerose en twee of meer recidieven gedurende de laatste twee jaar, en voor de indicatie secundair progressieve recidiverende multiple sclerose. In de beoordeling van terifluromide (Aubagio®) is reeds gesteld dat de hoofdindicatie van deze middelen relapsing remitting multiple sclerose is.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Rebif®, Avonex®, Betaferon® en Plegridy® worden per injectie toegediend om een systemisch effect te bewerkstelligen.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

De vier middelen zijn toepasbaar bij volwassen patiënten.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van peginterferon beta-1a ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten (tabel 1)

Plegridy® is een gerandomiseerde studie onderzocht in vergelijking met placebo, de ADVANCE studie, maar niet in gerandomiseerde vergelijkende studies met andere interferon-beta middelen. Er is daarom een indirecte vergelijking nodig. In het farmacotherapeutisch rapport van Aubagio® heeft Zorginstituut Nederland reeds een indirecte vergelijking gemaakt met de interferon-beta middelen bij RRMS. In de voorliggende beoordeling wordt deze indirecte vergelijking wat betreft de interferon-beta middelen gebruikt voor een indirecte vergelijking met Plegridy®.

Plegridy® is onderzocht in de placebogecontroleerde RCT 'ADVANCE' en de langetermijn follow-up studie daarvan. De kenmerken van de studies zijn weergegeven in bijlage 1.

In de ADVANCE-studie zijn 1512 patiënten met RRMS van 18-65 jaar en EDSS ≤ 5 geïncludeerd. Patiënten dienden tenminste twee klinisch gedocumenteerde relapses te hebben gehad in de afgelopen 3 jaar, waarvan ten minste 1 in het afgelopen jaar. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo, naar pegIFN-b1a 125 µg elke twee weken en 125 µg pegIFN-b1a elke vier weken. De vierwekelijkse arm wordt gezien het doseringsadvies van tweewekelijkse toediening buiten beschouwing gelaten. Primaire uitkomstmaat was het aantal relapses, 'annualised relapse rate' (ARR), na 48 weken. Secundaire uitkomstmaten was onder andere verschil in ziekteprogressie op 48 weken.

Van de geïncludeerde patiënten was 17% eerder behandeld; met glatirameer (5%), interferon beta-1b (1%), interferon beta-1a (<1%) en overig (11%).

Van de 512 patiënten die in de 2-wekelijkse pegIFN-b1a-arm waren opgenomen, waren 438 patiënten na 1 jaar nog in de studie. Bij deze patiënten daalde de ARR naar 0,178 (95% BI: 0,136-0,233), ten opzichte van de ARR bij deze patiënten (PP-populatie) na 1 jaar, welke 0,230 was (95% BI: 0,183-0,291).

Discussie

De afname in ARR van pegIFN-b1a vergeleken met placebo is vergelijkbaar met die zoals gevonden bij de interferon-beta middelen Rebif en Betaferon en in mindere mate Avonex. Ook is er een statistisch significante afname gevonden in verschil in ziekteprogressie van pegIFN-b1a en placebo. De vergelijking tussen pegIFN-b1a en de niet-gepegyleerde interferon-beta middelen wordt echter bemoeilijkt omdat de middelen niet in direct vergelijkende studies zijn onderzocht, pegIFN-b1a ook als tweedelijnsmiddel in de studie is toegepast, en de follow-up van het placebogecontroleerde deel van de ADVANCE-trial met pegIFN-b1a slechts 1 jaar is.

Er zijn echter voldoende argumenten om aan te kunnen nemen dat pegIFN-b1a en de andere interferonmiddelen gelijkwaardig effectief zijn. De extensiestudie van de ADVANCE-trial laat namelijk zien dat de afname in ARR en ziekteprogressie consistent is (bij de patiënten die na 1 jaar nog in de studie zaten) en het aandeel patiënten die eerder zijn behandeld met andere eerstelijns middelen relatief laag is (17%). Geconcludeerd kan dus worden dat de gunstige effecten van peginterferon beta-1a overeenkomen met die van interferon beta-1a en interferon beta-1b.

Tabel 1: Gemiddelde 2-jaars uitkomsten in RCT's bij RRMS ten opzichte van placebo							
Studie, jaar van publicatie, follow-up, n	Geneesmiddel, dosering	Uitgangswaarden		Uitkomst op vermindering t.o.v. 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)
ADVANCE 2014; 48 wk, n=1512	pegIFN-1a (Plegridy) 125 µg, om de twee wk	2,5	1,6	-36 RR 95% BI: 0,50-0,83	-0,14	-38 HR 95% BI: 0,40-0,97**	?

* 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

** gemeten naar een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 6 maanden aanhield, of 1,5 EDSS-punt wanneer de uitgangswaarde 0 EDSS-punten bedroeg

Afortingen: RRMS: relapsing-remitting multiple sclerose; EDSS: Expanded disability Status Scale; ARR: annual relapse rate; RR: relatief risico; HR: hazard ratio

Ongunstige effecten

In de ADVANCE-studie is bij de tweewekelijkse toediening van pegIFN-b1a een incidentie van 94% ongunstige effecten gevonden ten opzichte van 83% bij placebo (zonder MS-relapses). Erytheem (62% en 7%) en pijn (15% en 3%) op de injectieplaats, griepachtige ziekte (47% en 13%), koorts (45% vs 15%), hoofdpijn (44% en 33%), myalgie (19% en 6%), rillingen (17% en 5%) trad vaker op (>10%) in de pegIFN-b1a vs Placebo groep. Ongunstige effecten leidde bij 5% in de pegIFN-b1a-groep en 1% van de placebogroep tot staken van de behandeling. Ernstige ongunstige effecten kwamen bij een even grote proportie patiënten voor (5% in beide groepen). Zeer ernstige ongunstige effecten, gedefinieerd als beperkend voor dagelijkse levensverrichtingen, opname in ziekenhuis, staken van studiemedicatie of behandeling van bijwerkingen, kwam voor bij 18% in de pegIFN-b1a- en 11% in de placebo-arm. De ongunstige effecten die zijn gerapporteerd bij de 2-jaarsfollow-up zijn vergelijkbaar met die gerapporteerd na het 1-jaars placebogecontroleerde deel van de trial. De meest op de voorgrond tredende

ongunstige effecten die bekend zijn bij gebruik van interferon-beta, zoals griepachtige ziekte, huidreacties bij de injectieplaats, komen ook zeer vaak voor. Er zijn geen aanwijzingen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen pegIFN-b1a en de niet-gepegyleerde interferonen-beta. In de EPAR wordt geconcludeerd dat hoewel er geen directe vergelijkende studies beschikbaar zijn, kan worden geconcludeerd dat de beschikbare veiligheidsgegevens erop wijzen dat de ongunstige effecten van peginterferon beta-1a overeen komen met die van interferon beta-1a en interferon beta-1b (tabel 2).

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen peginterferon beta-1a en Rebif®, Avonex® en Betaferon®.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Peginterferon beta-1a (Plegridy®) is onderling vervangbaar Rebif®, Avonex® en Betaferon®.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD voor Plegridy® vastgesteld door de WHO. De aanbevolen onderhoudsdosering is 125 µg, eens per twee weken. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 8,93 µg per dag.

Voor interferon β-1a (Avonex®, Rebif®) en interferon β-1b (Betaferon) is een DDD vastgesteld. Voor interferon β-1a bedraagt deze 4,3 mcg, voor interferon β-1b 4 milj. eenheden.

Voor Betaferon® kan de DDD worden aangehouden als standaarddosering, omdat deze valt binnen de aanbevolen dosering (0,25 mg (8 milj. IE) iedere 2 dagen **s.c.**).

Voor Avonex® kan eveneens de DDD worden aangehouden als standaarddosering, omdat deze valt binnen de aanbevolen dosering van Avonex® , nl.30 microg (6 milj. IE) 1x/week **i.m.**

De aanbevolen dosering van Rebif® (44 microg (12 milj IE) driemaal per week **s.c.**) valt echter buiten de DDD. In de SmPC van Rebif® wordt opgemerkt dat de s.c. of i.m toediening gelijkwaardig is bij equivalente doseringen in IE. Dit zou betekenen dat voor Rebif® 18,9 microg als standaarddosering kan worden aangehouden.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Plegridy® kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster met Rebif®, Avonex® en Betaferon®.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Plegridy® kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster met Rebif®, Avonex® en Betaferon®. De standaarddosering kan daarmee voor Plegridy® worden vastgesteld op 8,9 microg, voor Avonex® op 4,3 microg, voor Rebif® op 18,9 microg en voor Betaferon® op 4 milj.eenheden.

4 Voorstel voor een FK-advies

Voor (peg)interferon β is aangetoond dat het bij ambulante patiënten met 'relapsing remitting multiple sclerose' de frequentie en de ernst van de exacerbaties vermindert. Gepleit wordt voor een zorgvuldige toepassing van (peg)interferon β bij multiple sclerose, omdat de effecten op het ziekteverloop onvoldoende bekend zijn en de kosten hoog.

5 Literatuur

- 1 EPAR Plegridy
- 2 SmPC Plegridy
- 3 GVS-rapport teriflunomide (Aubagio)
- 4 Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated interferon beta-1^a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014
- 5 Kieseier BC, Arnold DL et al. Peginterferon beta-1^a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Multiple Sclerosis J*: p. 1-11; 2014

Bijlage 1

Tabel 1. Gecontroleerde studies van gepegyleerd interferon β -1a en interferon β -1a en 1-b bij relapsing remitting multiple sclerose

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (niveau van bewijs)</i>	<i>Patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
ADVANCE	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=1512	pegIFN-b1a 125 μ g, om de twee wk pegIFN-b1a 125 μ g, om de vier wk placebo	48 wk (2 jr extensie met crossover placebo ->pegIFN)	ARR, tijd tot ziekteprogressie
MSCRG 1996; (Avonex)	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=301	INF β 1a 6 MIU (30 μ g) i.m. 1x/week Placebo	104 wk	Tijd tot ziekteprogressie
PRISMS 1998; Rebif	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=560	INF β 1a 6 MIU(22 μ g) s.c. 3x/week INF β 1a 12 MIU(44 μ g) s.c. 3x/week Placebo	2 jaar	ARR
INFB; 1995; Betaferon	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=372	IFN β 1b 1,6 MIU s.c.om de dag IFN β 1b 8 MIU s.c.om de dag Placebo	2 jaar	ARR

TFLNM =teriflunomide

IFNB= interferon bèta

GA= glatirameer

pegIFN-b1a=gepegyleerd interferon beta 1a (Pegridy®)

ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate).

Aanhoudende ziekte-of invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden. Bij ADVANCE is de definitie gemeten naar een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 6 maanden aanhield, of 1,5 EDSS-punt wanneer de uitgangswaarde 0 EDSS-punten bedroeg

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)

^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.