

Farmacotherapeutisch rapport natalizumab (Tysabri®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel natalizumab (Tysabri®) concentraat voor oplossing voor infusie voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met interferon bèta, glatirameer en mitoxantron. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Er is geen onderzoek waarin natalizumab direct is vergeleken met interferon bèta, glatirameer of mitoxantron. In een indirecte vergelijking bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose lijkt natalizumab werkzamer dan interferon bèta en glatirameer, met name op de vermindering van het aantal exacerbaties per jaar; maar niet werkzamer dan mitoxantron. Net als bij interferon bèta 1a is in onderzoek een beperkt effect op het ziekteverloop op de korte termijn naar voren gekomen, waarvan de klinische relevantie nog moet worden vastgesteld. De effecten op het ziekteverloop op de langere termijn zijn onvoldoende bekend. Voor de geregistreerde subpopulaties ontbreken de gegevens om een indirecte vergelijking tussen natalizumab en de andere MS-middelen te maken. Natalizumab is bovendien nauwelijks onderzocht als monotherapie bij patiënten die eerder de eerstelijnsmiddelen interferon bèta of glatirameer hebben gebruikt. Gebruik van natalizumab gaat gepaard met een verhoogd risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met mogelijk fataal verloop evenals met andere ernstige bijwerkingen. Dit beperkt de toepasbaarheid van natalizumab. Omdat het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie niet is te kwantificeren, is niet objectief aan te geven voor welke patiënten met relapsing remitting multiple sclerose het risico wel acceptabel is. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Behandeling met mitoxantron gaat eveneens gepaard met mogelijk nog ernstigere bijwerkingen.

De ervaring met natalizumab is beperkt en geringer dan met interferon bèta, glatirameer of mitoxantron. De toepasbaarheid is beperkter dan die van interferon bèta en glatirameer. Interferon bèta en glatirameer hebben als voordeel dat ze door de patiënt zelf kunnen worden toegediend. Er is veel onzekerheid over de therapeutische waarde van natalizumab. Op grond van zijn ernstige bijwerkingen meent de CFH dat natalizumab gereserveerd moet worden als 2^e lijns middel bij voldoende ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet heeft gereageerd op de eerste lijnsmiddelen interferon beta en glatirameer.

Eindconclusie therapeutische waarde

Als de redenering van de EMEA wordt gevolgd heeft natalizumab een therapeutische meerwaarde voor de groep patiënten met relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer. De CFH is van oordeel dat natalizumab hierbij een therapeutische meerwaarde heeft. Dit dient bij de herbeoordeling over drie jaar te worden bevestigd door klinische onderzoeksresultaten bij patiënten die niet hebben gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer. Bij snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose (in 1 jaar minimaal 2 exacerbaties/schubs én -vergeleken met een eerdere hersen-MRI - toename met ten minste 1 gadolinium aangekleurde laesie of een significante toename in T2- laesies) zijn onvoldoende gegevens om de therapeutische waarde vast te stellen.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Tysabri
Samenstelling	Natalizumab. Concentraat voor infusievloeistof 20 mg/ml; 300 mg.
Geregistreerde indicatie	Als monotherapie bij: <ol style="list-style-type: none"> relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon. Deze subindicatie wordt in de SPC onder 5.1

	<p>als volgt gedefinieerd: zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose: bij een hoge ziekteactiviteit (in 1 jaar minimaal 1 exacerbatie/schubs én op hersen-MRI minimaal 1 gadolinium aangekleurde laesie of minimaal 9 T2-hyperintense laesies) die niet heeft gereageerd op een volledige en geschikte behandeling met een bèta-interferon of bij</p> <p>2. snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose (in 1 jaar minimaal 2 exacerbaties/schubs én - vergeleken met een eerdere hersen-MRI - toename met ten minste 1 gadolinium aangekleurde laesie of een significante toename in T2- laesies).</p>
Dosering	300 mg iedere 4 weken via i.v.infusie gedurende 1 uur. Om de infusievloeistof te reconstitueren wordt 15 ml concentraat geïnjecteerd in 100 ml natriumchloride 0,9%. De optimale dosering en behandelduur zijn nog niet opgehelderd. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van een behandeling langer dan 2 jaar. Indien er na 6 maanden geen aanwijzingen zijn voor therapeutisch voordeel, moet voortzetting van de behandeling worden heroverwogen.
Werkingsmechanisme	Immunosuppressivum, selectieve adhesie molecuul-remmer. Recombinant monoklonaal antilichaam tegen α_4 -integrine, die in hoge mate tot uitdrukking komt op het oppervlak van alle leukocyten, met uitzondering van neutrofielen. Binding aan met name $\alpha_4\beta_1$ -integrine voorkomt de transmigratie van mononucleaire leukocyten door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel en onderdrukt mogelijk ook ontstekingsreacties.
Bijzonderheden	Vanwege (letale) gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie is natalizumab in 2005 van de markt gehaald en zijn de lopende onderzoeken stopgezet.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop, waarbij het immuunsysteem zich richt tegen de eigen myeline in het centrale zenuwstelsel en axonen. 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. Normaliter heeft de aandoening geen tot een beperkte invloed op de levensverwachting. Uit een recente Canadese studie¹ bij 1600 patiënten die niet met immunomodulantia worden behandeld, blijkt dat ziekteverloop bij relapsing remitting multiple sclerose minder snel gaat dan eerder werd aangenomen. Bij de helft duurt het ten minste 30 jaar voordat de patiënt bij het lopen een stok nodig heeft.

MS begint meestal bij patiënten op een leeftijd tussen 20-40 jaar en treedt tweemaal zo vaak op bij vrouwen als bij mannen. De gemiddelde prevalentie wordt geschat op 79 per 100.00 en de

gemiddelde incidentie op 4 per 100.000. De progressie van de ziekte gaat sneller bij mannen en met name ook indien de ziekte op oudere leeftijd is ontstaan.

Er kunnen verschillende vormen van MS worden onderscheiden:

1. '*Relapsing remitting multiple sclerosis*' 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).
2. '*Secundair progressieve multiple sclerosis*' 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. '*Primaire progressieve multiple sclerosis*'. 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.

De diagnose relapsing remitting multiple sclerosis werd vroeger 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. Tegenwoordig wordt voor de diagnose de McDonald criteria gebruikt, waarbij ten minste 1 klinische exacerbatie voldoende is, en MRI-beelden een grotere rol spelen. Tot op heden is er geen geneesmiddel dat *multiple sclerosis* 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.

Interferon β -1a en -1b en glatirameer hebben een gunstig effect op het aantal exacerbaties. Van enkele immunosuppressiva en oncolytica (intraveneus immunoglobuline, azathioprine, mitoxantron, methotrexaat) zijn er in klinische studies aanwijzingen ook voor een gunstig effect. Deze positieve uitkomsten hebben tot nu toe alleen voor deze indicatie voor mitoxantron tot registratie in het buitenland geleid.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Interferon β en glatirameer zijn geregistreerd voor de eerste lijnsbehandeling van ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerosis (EDSS \leq 5), en met ten minste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorafgaande jaren. Mitoxantron is in het buitenland geregistreerd als tweede lijnsbehandeling voor verslechterende relapsing remitting multiple sclerosis (hierbij is ook tussen de relapsen de neurologische toestand afwijkend) en voor secundair progressieve multiple sclerosis.

Vanwege zorgen over de veiligheid is de registratie van natalizumab beperkt tot monotherapie bij twee subgroepen met relapsing remitting multiple sclerosis:

1. Patiënten met een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op een volledige en geschikte behandeling met een bèta-interferon. In het voorafgaande jaar tijdens behandeling moet de patiënt minimaal 1 exacerbatie hebben doorgemaakt én op een hersen-MRI moeten minimaal 1 gadolinium aangekleurde laesie (Gd+) of minimaal 9 T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn.
2. Patiënten met een snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerosis. Dit is gedefinieerd door: in 1 jaar minimaal 2 exacerbaties én -vergeleken met een eerdere hersen-MRI - een toename met ten minste 1 gadolinium aangekleurde laesie (Gd+) of een significante toename in T2- laesies.

Bij de populatie in de eerste subgroep met relapsing remitting multiple sclerosis kan natalizumab worden vergeleken met doorbehandeling met interferon bèta of met overstappen op glatirameer of mitoxantron.

Bij de populatie in de tweede subgroep kan natalizumab worden vergeleken met behandeling met interferon bèta of glatirameer of mitoxantron.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 31 mei 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: natalizumab, multiple sclerose. Dit leverde een aantal aanvullende treffers op. De fabrikant is gevraagd om een aantal relevante artikelen aan het dossier toe te voegen, waaronder de gerandomiseerde klinische onderzoeken van O'Connor en Miller.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van natalizumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De *effectiviteit* is de invloed op het beloop/de progressie van de invaliditeit op zowel de korte als de lange termijn. Dit wordt meestal uitgedrukt in de verandering op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) gedurende een 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 bij een EDSS van 7 deze gebonden is aan een rolstoel. De EMEA beschouwt de gemiddelde verandering in EDSS niet als een geschikte uitkomstmaat². Falen van de behandeling moet vooraf worden gedefinieerd bv als de toename van de EDSS met 1 punt bij een EDSS van maximaal 5,5 en met de toename van een halve punt bij een uitgangswaarde groter dan 5,5. De EDSS moet door dezelfde arts met een tussenperiode van ten minste 6 maanden worden gemeten. Andere geaccepteerde uitkomstmaten zijn de tijd tot progressie of het aantal patiënten, dat gedurende een bepaalde periode progressie vertoont. De EMEA eist een studieduur van ten minste 2 jaar en accepteert geen non-inferiority uitkomsten.

De *werkzaamheid* kan worden uitgedrukt in afname van het aantal, de ernst of de duur van de exacerbaties. Een afname van zowel het aantal, de ernst als de duur van de exacerbaties is echter onvoldoende als surrogaat parameter om de invloed op de ziekteverloop uit te drukken. MRI afgeleide parameters, zoals de vermindering van het aantal actieve laesies in de hersenen kunnen worden gebruikt als secundaire parameters. Het ontstaan van met gadolinium aangekleurde laesies of nieuwe T2 laesies zijn in verband gebracht met exacerbaties. De correlatie tussen MRI-parameters en de lange termijn uitkomst is echter zwak en niet van voorspellende waarde.

Natalizumab

Natalizumab is onderzocht in twee fase 3 studies; zie tabel 1. Een van deze studies (SENTINEL) heeft geen directe betrekking op de geregistreerde indicatie. De SENTINELstudie heeft de werkzaamheid van natalizumab als 'ad onn' behandeling aan interferon bèta onderzocht. Hieruit bleek dat toevoeging van natalizumab na 2 jaar het aantal klinische exacerbaties met 54% deed afnemen.

De werkzaamheid als monotherapie is onderzocht in een 2 jaar durende RCT (AFFIRM) bij 942 patiënten met relapsing remitting multiple sclerose volgens de McDonald criteria met een EDSS van 0-5. Volgens de McDonald criteria is er al sprake van relapsing remitting multiple sclerose indien er in het voorafgaande jaar ten minste 1 klinische exacerbatie is geweest en wordt voldaan aan bepaalde MRI- of liquorbevindingen. De patiënten in de AFFIRM-studie hadden een mediane leeftijd van 37 jaar en een mediane ziekteduur van 5 jaar. De meesten (94%) hadden in het verleden geen bèta interferon preparaat of glatirameer gebruikt. Patiënten die in de voorgeschiedenis immunomodulantia hadden gebruikt waren van de studie uitgesloten. Natalizumab verminderde ten opzicht van placebo significant het aantal jaarlijkse exacerbaties zowel in het eerste (0,26 vs. 0,81) als het tweede behandeljaar (0,23 vs. 0,72). Verder ging gebruik van natalizumab gepaard met significant minder nieuwe laesies (T2 en Gd+) en een positieve invloed op het ziekteverloop na 2 jaar (gemeten op de EDSS). Het aantal individuen met ziekteprogressie tijdens de studies was echter beperkt. Na 2 jaar was er bij 29% van de patiënten

in de placebogroep ziekteprogressie gemeten en bij 17% van de patiënten die met natalizumab waren behandeld.

Het absolute verschil in het cumulatieve risico op ziekteprogressie in de AFFIRM studie is 12%. Het is onduidelijk wat de klinische betekenis hiervan is, omdat er bij relapsing remitting multiple sclerose een grote inter- en intra individuele variatie is. Zo is in de AFFIRM- en de SENTINEL studie de aanhoudende ziekteprogressie in de placebogroep en in de interferongroep (SENTINEL) vergelijkbaar (nl 29%) terwijl het om heel verschillende populaties gaat. Ook de relatie tussen deze kortetermijn uitkomst en de ontwikkeling van de invaliditeit op de lange termijn is onduidelijk.

Volgens een posthoc-analyse van de AFFIRM-studie profiteert met name een subgroep patiënten met zich snel ontwikkelende relapsing remitting multiple sclerose (patiënten met tenminste 2 exacerbaties in het afgelopen jaar en tenminste 1 Gd+-laesie). Deze subgroep komt overeen met de tweede geregistreerde subindicatie. De EMEA waarschuwt in de SPC echter dat deze posthoc-analyse met de nodige voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd omdat het om kleine aantallen patiënten gaat en er geen informatie beschikbaar is over de ernst van de exacerbaties voorafgaand aan de inclusie in het onderzoek.

Tabel 1. Dubbelblinde, gecontroleerde studies van natalizumab bij relapsing remitting multiple sclerose

Studie, duur	Geneesmiddelen per 4 weken	N	Uitgangswaarde EDSS	Uitkomst			
				Exacerbaties		Ziekteprogressie over 2 jaar	
				aantal per jaar	Relatief verschil (%)	(%)**	Absoluut verschil (%)
Studie C-1801, 2006 AFFIRM³, 2 jaar, EDSS 0-5	Natalizumab i.v. inf. 300 mg placebo	627 315	2,3 2,3	0,24 ^a 0,73	-67	17 ^a 29	-12
-Posthoc Subgroep AFFIRM met ≥2 exacerbaties*	Natalizumab i.v. inf. 300 mg placebo	148 61		0,28 1,46	-81	14 29	-15
Studie C-1802, 2006 SENTINEL⁴, 2 jaar, EDSS 0-6	Natalizumab i.v. inf. 300 mg Placebo (beide toegevoegd aan interferon beta-1a)	589 582	2,4 2,4	0,34 ^a 0,75	-55	23 ^b 29	-6
Miller, 2003⁵, fase II, 6 mnd, EDSS 2-6,5, RRMS of SPMS	Natalizumab i.v. inf. 3 mg/kg Natalizumab i.v. inf. 6 mg/kg Placebo	68 74 71	4,2 4,3 4,4	Per ½ jr: 0,19 ^b 0,19 ^b 0,38	-50 -50	-	

* 2 of meer exacerbatie en 1 of meer GD+-laesies in het afgelopen jaar; deze populatie komt ongeveer overeen met de tweede subgroepindicatie in de registratie van natalizumab

** ziekteprogressie is gedefinieerd als een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 3 maanden aanhield voor EDSS-uitgangswaarde vanaf 1 of met een stijging van 1,5 EDSS-punt vanaf een EDSS-uitgangswaarde vanaf 0.

^a p<0,001

^b p=0,02

Verder nam in een dubbelblind placebo-gecontroleerd fase II-onderzoek (Miller, 2003) bij relapsing remitting multiple sclerose of secundair progressieve multiple sclerose (ten minste 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar; EDSS 2-6,5) na zes maanden in de groep, die maandelijks een injectie met natalizumab kreeg, het aantal exacerbaties vergeleken met placebo met ongeveer de helft af, en waren significant minder nieuwe hersenlaesies ontstaan. Er waren in dit onderzoek geen significante verschillen in EDSS-scores. Bij 11% van de patiënten ontstonden antilichamen tegen natalizumab.

In een onderzoek van O'Connor (2004)⁷ naar het acute effect van natalizumab op een exacerbatie blijkt dat natalizumab niet beter werkt dan placebo.

Interferon β en glatirameer verminderen in de registratiestudies bij relapsing remitting multiple sclerose (gedefinieerd door ten minste 2 goed gedocumenteerde exacerbaties in de voorafgaande 2 jaren) met een lichte tot matige handicap (functionele beperking van maximaal 5,5 op de 'expanded disability status scale' (EDSS ≤ 5), waarbij men nog zonder hulp kan lopen) het aantal exacerbaties met ongeveer 30%. Dit betekent dat ongeveer één exacerbatie per 2,5 jaar wordt voorkomen. De preparaten verminderen het ontstaan van (nieuwe) actieve laesies op MRI en

vertragen bovendien de toename van het volume van actieve laesies op MRI. Interferon β vermindert op een MRI-scan het aantal actieve laesies in het hersenweefsel met bijna 50% in vergelijking tot de placebogroep. Van glatirameer lijkt het effect op het aantal actieve laesies beperkter: een vermindering van circa 30% vergeleken met placebo en het effect is pas na vijf maanden aantoonbaar. Verder is er een gunstig effect van interferon β op de ernst van de exacerbaties. Van interferon bèta 1a is in twee onderzoeken (het MSCRG- en PISMS-onderzoek) verder een statistisch significante vermindering van de ziekteverloop naar voren gekomen. Over de klinische betekenis van dit effect bestaat twijfel. Hoewel daarom wordt aangenomen dat interferon β een invloed heeft op het ziekteproces en interferon bèta 1a op de progressie van de ziekte op de lange termijn, is dit tot nu toe niet in lange termijn onderzoek bevestigd.

Tabel 2: dubbelblinde, gecontroleerde studies van interferon β en glatirameer bij relapsing remitting multiple sclerose						
	Geneesmiddelen	uitgangs waarde EDSS	Uitkomst			
			Exacerbaties		Aanhoudende progressie*	
			per jaar	Relatief verschil (%)	bij (%)	Absoluut verschil (%)
Avonex MSCRG ^{8,9,10,11} 1996; 104 wk; n=301	INF β 1a 6 MIU (30 μ g) i.m. 1x/week	2,4	0,67 (ns)	-18(ns)	21,9 ^{a,b}	-13
	Placebo	2,3	0,82		34,9	
Rebif PRISMS ^{12,13} ; 1998; 2 jaar; n=560	INF β 1a 6 MIU(22 μ g) s.c. 3x/week	2,5	0,91 ^a	-29		
	INF β 1a 12 MIU(44 μ g) s.c 3x/week	2,5	0,86 ^a	-32	27 ^a	-12
	Placebo	2,4	1,28		39	
Rebif OWIMS ¹⁴ 1999; n=293	INF β 1a 6 MIU(22 μ g) s.c. 1x/week	2,7	1,08 ^c		-	
	INF β 1a 12 MIU(44 μ g) s.c 1x/week	2,6	0,87 ^c	-19		
	Placebo	2,6	1,08 ^c			
Betaferon INFB ¹⁵ ; 1995; 2 jr; N=372	IFN β 1b 1,6 MIU s.c.om de dag	3,0	0,84 ^a	-34	22 (ns)	-10(ns)
	Placebo	2,8	1,27		32	
Bornstein BM et al, 1987 ¹⁶ ; n=50	Glatirameer 20 mg s.c.	2,9	0,32 ^a	-76	20 ^a	-30
	Placebo	3,2	1,35		50	
Johnson KP et al, 1995 ¹⁷ ; VS; n=251; 2 jaar	Glatirameer 20 mg s.c.	2,8	0,59 ¹	-29	21,6 (ns)	-3(ns)
	Placebo	2,4	0,84		24,6	
Johnson KP et al, vervolg 1998 ¹⁸ ; n=251 naar 203	Glatirameer 20 mg s.c.	2,8	0,58 ^a	-28		
	Placebo	2,4	0,81		ns	
Comi G et al, 2001 ¹⁹ ; n=239	Glatirameer 20 mg s.c.	2,3	0,51 ^a	-33		
	Placebo	2,4	0,75		-	

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

^a p= \leq 0,05

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

- publicatie bevat geen (precieze) gegevens

^c gemiddeld aantal exacerbaties na 48 weken

In een Cochrane review²⁰ (Rice, 2001) blijkt uit de resultaten van vijf onderzoeken met bij relapsing remitting multiple sclerose dat het gepoolde risico op nieuwe exacerbaties met 23% verminderd, van 68% naar 50%. En volgens de gepoolde de resultaten 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 review²¹ (Munari, 2003) wordt met betrekking tot glatirameer geconcludeerd dat er vanuit de huidige gegevens onvoldoende bewijs is dat glatirameer het aantal exacerbaties vermindert of de ziekteprogressie vertraagt.

Mitoxantron: In onderzoek is van mitoxantron aangetoond dat het het ziekteverloop kan tegengaan of vertragen, maar ook hier ontbreken de uitkomsten voor de langere termijn. In een 24 maanden durende RCT²² bij 188 patiënten met progressieve relapsing remitting multiple sclerose en secundair progressieve multiple sclerose (SPMS) met een gemiddelde verslechtering in EDSS van 1,6 punt gedurende de voorafgaande 18 maanden werden twee doseringen mitoxantron (i.v. injectie van 5 mg/m² en 12 mg/m² elke 3 maanden) vergeleken met placebo. Na 2 jaar was er een significant verschil tussen beide doses en placebo in verandering in EDSS. In de arm met 12 mg/m² was het aantal exacerbaties per jaar significant afgenomen (van 1,02 in de placebogroep naar 0,35). In een andere studie met verslechterende relapsing remitting multiple sclerose en secundair progressieve multiple sclerose met een gemiddelde verslechtering in EDSS van 2,2 punt gedurende de voorafgaande 12 maanden werd toevoeging van 12 mg/m² mitoxantron aan een i.v. behandeling met methylprednisolon vergeleken met placebo. Ook in deze studie was er na 6 maanden behandeling een significant verschil in verandering in EDSS en was het aantal exacerbaties significant afgenomen²³.

Indirecte vergelijking

De fabrikant maakt in het dossier een indirecte vergelijking tussen natalizumab en interferon bèta en stelt dat het gebruik van verschillende definities van ziekteprogressie en verschillen in uitgangswaarden van de studiepopulaties een vergelijking bemoeilijken. Rekeninghoudend met deze kanttekeningen lijkt natalizumab in een indirecte vergelijking²⁴ werkzamer dan interferon bèta en glatirameer, met name op de vermindering van het aantal exacerbaties per jaar; zie tabel 3. Het lijkt echter niet werkzamer dan mitoxantron. Het absolute verschil in het cumulatieve risico op ziekteprogressie ten opzichte van placebo lijkt met natalizumab in de AFFIRM studie (12%) vergelijkbaar met dat in de onderzoeken met interferon bèta 1a (12 en 13 %).

Tabel 3: gemiddelde 2 jaars uitkomsten bij relapsing remitting multiple sclerose vergeleken met placebo; overgenomen uit Goodin, 2006²⁵							
	Geneesmiddelen	uitgangs waarde EDSS	Uitkomst				
			Vermindering in exacerbaties (%)	Vermindering in ziekteprogressie* (%)	MRI-uitkomst		
					Nieuwe T2-laesies	Gd+ of CU laesies	
Avonex MSCRG 1996; 104 wk; n=301	INFβ 1a 6 MIU (30 µg) i.m. 1x/week	2,4	-18(ns)	-37	-36	-42	
Rebif PRISMS; 1998; 2 jaar n=560	INFβ 1a 12 MIU(44 µg) s.c 3x/week	2,5	-32	-30	-78	-88	
Betaferon INFB; 1995 2 jr; N=372	IFNβ 1b 8 MIU s.c.om de dag	3,0	-34	-29(ns)	-83		
Johnson KP et al, 1995; VS; n=251; 2 jaar	Glatirameer 20 mg s.c.	2,8	-29	-12(ns)	-38	-33	
Goodin, 2003	Mitoxantron 12 mg/m ² , i.v. 1x/ 3 maanden	4,5	-66	-75	-79 (ns)		
Studie C-1801, 2006 AFFIRM, 2 jaar	Natalizumab 300 mg, i.v. 1x/maand	2,3	-68	-42	-83	-92	

Een ander probleem bij de beoordeling is dat de indicatie waarvoor natalizumab is goedgekeurd aanmerkelijk beperkter is dan waarvoor het in de registratiestudies is onderzocht. De registratie is gebaseerd op 2 fase III gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij relapsing remitting multiple sclerose: een studie waarin natalizumab als monotherapie werd gegeven (AFFIRM) en een studie waarin natalizumab werd toegevoegd (SENTINEL) aan een behandeling met interferon bèta 1a (Avonex). Slechts 20-25% van de patiënten uit de AFFIRM studie voldoet aan de geregistreerde, ingeperkte indicatiecriteria. Natalizumab is niet specifiek bij het geregistreerde indicatiegebied (monotherapie bij twee subgroepen met relapsing remitting multiple sclerose) onderzocht. In het dossier van de fabrikant wordt voor de onderbouwing van de gedefinieerde indicaties verwezen naar de SPC²⁶ en de EPAR²⁷ van natalizumab en naar de Clinical Lo01 Response 1²⁸ (=een antwoord van de fabrikant op vragen van de EMEA). In deze referenties wordt echter geen kwantitatieve vergelijking gemaakt met de uitkomsten van interferon beta,

glatirameer of mitoxantron. Een indirecte vergelijking bij de geregistreerde indicaties is daarom niet mogelijk.

EPAR

In de EPAR (onderdeel risk-benefit assessment) wordt de ingeperkte registratie voor natalizumab gemotiveerd voor patiënten met veel actieve laesies en frequente exacerbaties, die een actieve behandeling nodig hebben en die niet reageren op interferon bèta of glatirameer. Deze patiënten komen volgens de EPAR nu in aanmerking voor mitoxantron, immunosuppressieve chemotherapie of stamcel transplantatie met als nadeel ernstige en potentieel fatale bijwerkingen. De registratie voor patiënten die niet op interferon bèta reageren is gebaseerd op gegevens van de SENTINELstudie. Omdat in deze studie bij patiënten die onvoldoende op interferon bèta reageerden aanwijzingen zijn dat het behandelingseffect in belangrijke mate toegeschreven kan worden aan de toevoeging van natalizumab, meent de EMEA dat de studiegegevens voldoende zijn om werkzaamheid van natalizumab bij onwerkzaamheid van interferon bèta, maar ook van glatirameer te ondersteunen. De tweede geregistreerde deelindicatie steunt op de bovengenoemde subgroepanalyse en de volgende redenering. Omdat de beschikbare middelen slechts matig werkzaam zijn is het volgens de EMEA niet nodig alle beschikbare behandelingen eerst te proberen omdat dan kostbare tijd wordt verloren voordat natalizumab kan worden ingezet.

Conclusie:

Er is geen onderzoek waarin natalizumab direct is vergeleken met interferon bèta, glatirameer of mitoxantron. In een indirecte vergelijking bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose lijkt natalizumab werkzamer dan interferon bèta en glatirameer, met name op de vermindering van het aantal exacerbaties per jaar; maar niet werkzamer dan mitoxantron. Net als bij interferon bèta 1a is in onderzoek een beperkt effect op het ziekteverloop op de korte termijn naar voren gekomen, waarvan de klinische relevantie nog moet worden vastgesteld. De effecten op het ziekteverloop op de langere termijn zijn onvoldoende bekend. Voor de geregistreerde subpopulaties ontbreken de gegevens om een indirecte vergelijking tussen natalizumab en de andere MS-middelen te maken. Natalizumab is bovendien nauwelijks onderzocht als monotherapie bij patiënten die eerder de eerstelijnsmiddelen interferon bèta of glatirameer hebben gebruikt.

4.b. Bijwerkingen

Volgens de SPC: Infusiegerelateerde bijwerkingen (tijdens of < 1 uur na infusie) bij 23% (tov 19% bij placebo). Vaak (1-10%): urineweginfectie, nasofaryngitis, urticaria, hoofdpijn, duizeligheid, braken, misselijkheid, artralgie, rigor, pyrexie, vermoeidheid, overgevoeligheidsreacties. Bij < 1%: anafylactische reacties. Bij 6% ontwikkelen zich persistente antilichamen (wat gepaard gaat met verlies van werkzaamheid) en bij nog eens 4% eenmalige antilichamen. De overgevoeligheidsreacties zijn sterk gerelateerd aan de vorming van antilichamen. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie met fataal verloop is gemeld evenals andere opportunistische infecties waarvan sommige fataal waren.

In placebo-gecontroleerd onderzoek tot 2 jaar bij meer dan 1600 MS-patiënten werden bijwerkingen gemeld door 43,5% (placebo 39,6%) en staakte 5,8% de behandeling vanwege bijwerkingen vergeleken met 4,8% in de placebogroep. Na melding van twee gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie bij MS-patiënten die het middel al meer dan twee jaar gebruikten, is het product tijdelijk van de markt gehaald en zijn ook alle lopende onderzoeken gestopt. Een derde geval van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (letaal) met natalizumab is gemeld bij een patiënt die werd behandeld voor de ziekte van Crohn; deze had eerder diverse immunosuppressiva gebruikt. Twee van de drie gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie zijn letaal verlopen. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie is een ernstige, virale, neurologische aandoening, die alleen voorkomt bij patiënten met een ernstige immuunstoornis. Het wordt veroorzaakt door een papovavirus (JC-virus) die bij een derde tot driekwart van de bevolking voorkomt en waartegen de meeste mensen in hun kinderjaren antilichamen hebben ontwikkeld²⁹. Er zijn bij MS geen andere gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie gevonden en de behandeling van de patiënten uit de onderzoeken is inmiddels in vervolgonderzoek weer op gang gekomen. Omdat de progressieve multifocale leuko-encefalopathie is opgetreden bij patiënten die natalizumab naast Avonex gebruikten, mag in Europa natalizumab voorzichtigheidshalve alleen als monotherapie worden ingezet. Het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie wordt geschat op 1 per 1000 patiënten (95% BI: 0,2-2,8) die gemiddeld 18 maanden zijn behandeld.³⁰ Deze schatting is echter voorlopig: volgens de EPAR (p. 20 van 32) is een goede schatting van ernstige en/of fatale bijwerkingen van natalizumab nu nog niet goed mogelijk. Het geschatte risico is veel te hoog als

comedicatie met interferon bèta een belangrijke predisponerende risicofactor blijkt te zijn. Als daarentegen de progressieve multifocale leuko-encefalopathie aan natalizumab is toe te schrijven zal bij langdurige behandeling het risico veel groter blijken, omdat te verwachten is dat patiënten met MS langer blootgesteld zullen worden. De adviesraad van de FDA stelt op p. 109 van een 'briefing document' over natalizumab³¹ dat voor veel MS-patiënten met een relatief mild verloop van hun ziekte het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie daarom niet aanvaardbaar is. Omdat het risico niet is te kwantificeren, kan men echter niet aangeven voor welke patiënten het risico wel acceptabel is. Andere ernstige bijwerkingen zijn atypische en ernstige infecties (als virale meningitis, herpes infecties en atypische pulmonale en gastro-intestinale infecties).

Een wereldwijd observatieprogramma (Tygris) van 5000 patiënten zal het optreden van ernstige opportunistische infecties, maligniteiten en andere ernstige bijwerkingen in kaart brengen.

Interferon bèta. Bijwerkingen die bij interferon bèta op de voorgrond staan zijn influenza-achtige reacties (ong. bij 50%), reacties op de plaats van injectie, leukopenie en minder frequent depressieve symptomen. De bijwerkingen van interferon bèta blijken in de praktijk mild te zijn en goed te worden verdragen. Depressies en één suïcidepoging zijn een enkele keer voorgekomen. In onderzoeken met interferon bèta staakte ong. 3-12% het gebruik vanwege bijwerkingen. In het PRISMS onderzoek gebeurde dit bij 3% in de groep met de lage dosis en bij 5% in de groep met de hoge dosis; in dit onderzoek kwam depressie niet vaker voor dan bij placebo. 1 op de 4 patiënten ontwikkelen antilichamen op interferon bèta 1b en s.c. interferon bèta 1a en 1 op de 20 op i.m. interferon bèta 1a, waardoor de behandeling binnen 2 jaar minder werkzaam zal zijn.

Bij **glatirameer** staan reacties op de injectieplaats op de voorgrond evenals post injectie reacties met vasodilatatie, pijn op de borst, dyspnoe, palpitaties of tachycardie.

Mitoxantron geeft ook een verhoogde vatbaarheid voor infecties, is cardiotoxisch en heeft op de lange duur een verhoogd risico op maligniteiten. Bij 2% kunnen cardiale complicaties optreden. In de fase III studie (Hartung 2002) werd het goed verdragen en kwamen als bijwerkingen misselijkheid, urineweginfecties, menstruatiestoornissen, amenorroe (bij 25% van de vrouwen) en alopecia naar voren.

Conclusie:

Gebruik van natalizumab gaat gepaard met een verhoogd risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met mogelijk fataal verloop evenals met andere ernstige bijwerkingen. Dit beperkt de toepasbaarheid van natalizumab. Omdat het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie niet is te kwantificeren, is niet objectief aan te geven voor welke patiënten met relapsing remitting multiple sclerose het risico wel acceptabel is. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Behandeling met mitoxantron gaat eveneens gepaard met mogelijk nog ernstigere bijwerkingen.

4.c. Kwaliteit van leven

In de EPAR en de gepubliceerde studies worden geen uitkomsten over de kwaliteit van leven weergegeven. Het dossier van de fabrikant meldt -zonder nadere documentatie- dat in de AFFIRM studie de SF-36 werd gebruikt. De SF-36 bestaat uit 8 onderdelen en 2 subscores, de Physical Component Summary en de Mental Component Summary. Blijkbaar was er na 120 weken alleen op deze laatste subscore een significant verschil ten opzichte van placebo.

4.d. Ervaring

Voordat het februari 2005 van de markt is gehaald, was het in de VS gedurende 3 maanden in de handel. Gedurende deze maanden is natalizumab door 7.000 patiënten gebruikt. In de VS heeft de FDA op 5 juni 2006 toestemming gegeven voor het opnieuw op de markt brengen en de EMEA deed dit in juli 2006. Dit betekent dat de ervaring beperkt is en geringer dan met interferon bèta, glatirameer of mitoxantron.

Conclusie:

De ervaring is beperkt en geringer dan met interferon bèta, glatirameer of mitoxantron.

4.e. Toepasbaarheid

Natalizumab is slechts beperkt voor 2 subgroepen van relapsing remitting multiple sclerose - patiënten geregistreerd. Vooraf aan de behandeling moet een recent MRI (< 3 maanden) beschikbaar zijn. Contra-indicaties van natalizumab zijn: progressieve multifocale leuko-encefalopathie; een verhoogd risico op een opportunistische infectie, waaronder immuungecompromitteerde patiënten; maligne aandoeningen anders dan basaalcelcarcinoom. Interferon bèta en glatirameer zijn breder toepasbaar. 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 en interferon 1a (Avonex) ook bij een enkele periode van demyelinisatie met daarbij een actief ontstekingsproces, wanneer deze ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroïden te rechtvaardigen, en er een verhoogd risico op de ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose bestaat.

Interferon bèta heeft de volgende contra-indicaties: ernstige depressieve stoornissen en/of zelfmoordgedachten, epilepsie die onvoldoende reageert op de behandeling of gedecompenseerde leverziekten.

Z/L: Vanwege de abortieve eigenschappen van interferon bèta mag het niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vanwege mogelijk abortieve eigenschappen wordt natalizumab evenmin aangeraden tijdens de zwangerschap.

De toepasbaarheid van mitoxantron is beperkt door de cumulatieve cardiotoxiciteit. Als wordt uitgegaan van een cumulatieve dosis van 140 mg/m² en een dosering van 12 mg/m² per 3 maanden, betekent dit dat het middel slechts 2-3 jaar kan worden gebruikt.

Conclusie:

De toepasbaarheid is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer.

4.f. Gebruiksgemak

Natalizumab wordt een maal per maand via i.v.infusie gedurende 1 uur toegediend; dit gebeurt poliklinisch. Vanwege het verhoogde risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie heeft de EMEA in de registratie allerlei beheersmaatregelen genomen en wordt de patiënt in een Risico Management Plan opgenomen. In dit kader mag natalizumab alleen worden toegediend in centra met snelle toegang tot MRI en middelen ter behandeling van overgevoeligheidsreacties. Verder is regelmatig controle op aanwijzingen voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie (incl. psychiatrische en cognitieve symptomen) nodig.

Interferon beta-1b wordt subcutaan om de twee dagen toegediend. Interferon beta-1a kan s.c. driemaal per week (Rebif®) of volgens een ander doseringsschema i.m. eenmaal per week (Avonex®) worden toegediend. Glatirameer wordt dagelijks subcutaan toegediend. Met deze preparaten is voor het merendeel van de patiënten zelfinjectie mogelijk gebleken. Bij interferon bèta wordt controle van leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling aangeraden.

Mitoxantron wordt eenmaal per 3 maanden i.v toegediend. Door de cumulatieve cardiotoxiciteit is het een tijdelijke behandeling.

Conclusie:

Interferon bèta en glatirameer hebben als voordeel dat ze door de patiënt zelf kunnen worden toegediend. De voorkeur van de patiënt voor een maandelijks infuus of frequentere zelfinjectie (1-7 maal per week) is echter niet onderzocht.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Kostenoverzicht: Middelen bij multipole sclerose, november 2006

Geneesmiddel	preparaat	Prijs (€)
glatirameer	Copaxone inj.vl. 20 mg 1 ml	€ 32,19
interferon beta-1a	Avonex inj.poed. 6.000.000 IE	€ 221,61

	Avonex inj.vl. 30 microg = 0,5 ml	€ 221,61
	Rebif inj.vl. 6.000.000 IE = 0,5 ml	€ 87,95
	Rebif inj.vl. 12.000.000 IE = 0,5 ml	€ 96,74
interferon beta-1 b	Betaferon inj.poed. 9.600.000 IE	€ 59,06
natalizumab	Tysabri inf.vl. 300 mg = 15 ml	€ 1.537,47

5.b. Bijzonderheden

Het middel was eind 2004 in de VS via een versnelde procedure geregistreerd voor MS. Drie maanden later (eind februari 2005) werd het van de markt gehaald na melding van bijwerkingen. Ook ook in de lopende onderzoeken zijn stopgezet.

De indicatie waarvoor de EMEA natalizumab heeft goedgekeurd, is aanmerkelijk beperkter dan waarvoor het in de registratiestudies is onderzocht.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van natalizumab

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant positioneert natalizumab als het eerste geneesmiddel specifiek voor patiënten die ondanks behandeling met interferon bèta een hoge ziekteactiviteit hebben. Op grond van indirecte vergelijking claimt de fabrikant dat natalizumab veel effectiever is dan interferon bèta, omdat natalizumab ten opzichte van placebo in fase III studies de kans op ziekteprogressie gedurende een periode van 2 jaar met 42% verlaagt en het gemiddelde jaarlijkse aantal schubs met 68% doet afnemen. Verder kregen 63% van de patiënten tijdens behandeling gedurende een periode van 2 jaar met natalizumab geen nieuwe MRI-laesies.

De fabrikant stelt dat de incidentie van gewone bijwerkingen veel lager is dan die bij interferon bèta en wijst erop dat bij interferon bèta in een enkel geval ernstige leverfunctiestoornissen kunnen optreden. Alle 3 gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie zijn gemeld in combinatie met immunomodulatoren of immunosuppressiva. Door toepassing als monotherapie en in een risicomangement programma waarin artsen wordt geleerd symptomen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie vroeg te herkennen, worden de risico's van natalizumab beperkt. De fabrikant meent verder dat de toepasbaarheid niet sterk afwijkt van die van interferon bèta, maar dat het gebruiksgemak veel hoger is.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH constateert dat direct vergelijkend onderzoek van natalizumab met interferon bèta niet is uitgevoerd. Zij is van oordeel dat in een indirecte vergelijking bij patiënten met relapsing remitting multiple sclerose natalizumab wel werkzamer lijkt dan interferon bèta en glatirameer. Voor de geregistreerde subpopulaties ontbreken echter de gegevens om een indirecte vergelijking tussen natalizumab en interferon bèta te maken. De CFH is van oordeel dat de uitkomsten uit de registratiestudies van natalizumab, interferon bèta en glatirameer bij relapsing remitting multiple sclerose niet zomaar kunnen worden geëxtrapoleerd naar de geregistreerde subgroepen. Van de twee belangrijke fase III-registratiestudies met natalizumab gaat er namelijk één (SENTINEL) over aanvullende behandeling bij interferon bèta en deze behandeling is nadrukkelijk niet geregistreerd, waardoor deze studie geen gegevens kan leveren voor de geregistreerde subpopulaties. Er is daarmee slechts één studie (AFFIRM) die gaat over monotherapie en in deze studie ging het voornamelijk om patiënten die nog niet met bèta-interferon waren behandeld. Deze AFFIRM-studie bevat daarom amper patiënten die voldoen aan de eerste subindicatie. Ongeveer 20-24 % van de patiënten in deze studie voldoet aan de criteria voor een snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose (de tweede subindicatie). Voor deze subgroep in de AFFIRM-studie is een posthoc analyse uitgevoerd, maar deze is niet afgezet tegen de werkzaamheid van interferon bèta bij een vergelijkbare populatie. Over de subgroepenanalyse in de AFFIRM-studie merkt de EMEA trouwens op dat deze met de voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd.

De CFH wijst erop dat deskundigen het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie niet betrouwbaar kunnen schatten en dat het nog niet geheel duidelijk is of comedatie met

interferon bèta inderdaad de predisponerende risicofactor voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie is. Als wordt afgegaan op de percentages patiënten die in de registratiestudies het gebruik vanwege bijwerkingen staakt, lijkt de verdraagbaarheid van natalizumab niet groter dan die van interferon bèta.

Door de ingeperkte indicatie is de toepasbaarheid van natalizumab veel beperkter dan van interferon bèta. Ook het gebruiksgemak is in de ogen van de CFH bij natalizumab niet hoger.

7. CFH-advies

Bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0-5) lijkt natalizumab werkzaam in vermindering van de frequentie van de exacerbaties dan interferon beta en glatirameer, maar ook risicovoller. Voor de meeste patiënten zullen de mogelijke voordelen niet opwegen tegen het verhoogde risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met mogelijk fataal verloop en van andere ernstige bijwerkingen. Er is veel onzekerheid over de therapeutische waarde van natalizumab. Op grond van zijn ernstige bijwerkingen meent de CFH dat natalizumab vooralsnog gereserveerd moet worden als 2^e lijns middel bij voldoende ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet heeft gereageerd op de eerste lijnsmiddelen interferon beta en glatirameer.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 18 december 2006.

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

8. Literatuur

- ¹ Tremlett H et al. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172-7.
- ² CPMP/EWP/561/98. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products the Treatment of Multiple Sclerosis (Released for consultation September 2005) . <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056198en.pdf>
- ³ Polman A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- ⁴ Rudick RA, Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911-23.
- ⁵ Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003; 348:15-23.
- ⁶ O'Connor P, Millere D, Riester K, et al. Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11: 568-72.
- ⁷ O'Connor P, Goodman A, Willmer-Hulme AJ et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004; 62: 2038-43.
- 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, 24/03/2006 Avonex-EMA-H-102-N-75.
- ¹¹ EPAR Avonex. INN: Interferon beta-1a (Rev. 7) - Published 16/08/06
- 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 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Bornstein MB et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 408-14.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Comi G et al. and the European/Canadian glatiramer acetate study group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
- ²⁰ 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.

- ²¹ Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004678. DOI: 10.1002/14651858.CD004678.
- ²² Hartung H_P, Gonsette, R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 1018-25.
- ²³ Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK et al. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 1332-38.
- ²⁴ Goodin D. The return of natalizumab: weighing benefit against risk. *Lancet Neurol* 2006; 5: 375-7
- ²⁵ Goodin D. The return of natalizumab: weighing benefit against risk. *Lancet Neurol* 2006; 5: 375-7.
- ²⁶ SPC Tysabri **Product Information**. 27/06/2006 Tysabri-H-603-00-00
- ²⁷ EPAR Tysabri. **European Public Assessment Report** Tysabri *INN:natalizumab* - **Published 12/07/06**
- ²⁸ Referentie 10 van het dossier.
- ²⁹ Berger JR, Houff S. Progressive multifocal leukoencephalopathy: lessons from AIDS and natalizumab. *Neur Res* 2006; 28: 299-305.
- ³⁰ Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-33.
- ³¹ Peripheral and Central Nervous system (PCNS) Advisory Committee. Briefing document Biologics Marketing Application STN 125104/15 Natalizumab (Tysabri) for Multiple sclerosis. February 9, 2006.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4208B1_01_09FDAPI.pdf

Kostenprognose van opname van natalizumab (Tysabri®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor natalizumab (Tysabri®) in 2007-2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel

Natalizumab (Tysabri®) is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (MS) in de volgende patiëntengroepen:

- patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon.
- patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose.¹

2. Uitgangspunten

Indicatie

Het oordeel van de CFH over de therapeutische waarde luidt: "Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon is de therapeutische waarde van natalizumab aannemelijk."

Aantal patiënten

Op basis van gegevens van het GIP² en IMS blijkt dat er circa 4250 gebruikers zijn van bèta-interferon. De fabrikant schat dat 30% van deze patiënten in aanmerking komt voor behandeling met natalizumab vanwege het niet reageren op behandeling met bèta-interferon. Deze schatting is gebaseerd op een studie van European Health Economics waarbij op basis van 1549 door Nederlandse MS-patiënten ingevulde vragenlijsten 29% van de respondenten aangaf in de laatste drie maanden een exacerbatie te hebben gehad. In hoeverre dit percentage ook van toepassing is op patiënten die met bèta-interferon behandeld worden is onduidelijk aangezien slechts 35,5% van deze patiënten een disease-modifying drug gebruikte.

Wanneer aangenomen wordt dat in de praktijk 30% van de gebruikers van bèta-interferon alsnog een hoge ziekteactiviteit hebben komen hiermee jaarlijks 1275 patiënten voor behandeling met natalizumab in aanmerking.

Volgens door de fabrikant geraadpleegde experts zal echter maar 50% van deze patiënten ook daadwerkelijk met natalizumab behandeld gaan worden. Specifieke redenen hiervoor zijn niet genoemd maar de geringe ervaring die met dit product is opgedaan, de door de EMEA opgelegde beperkingen en de voorwaarden met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel lijken een beperkte inzet te ondersteunen.

In combinatie met een gebrek aan meer actuele en betrouwbare cijfers hieromtrent wordt de schatting van de experts met betrekking tot het aantal in aanmerking komende patiënten in deze kostenprognose overgenomen.

Hiermee komen naar schatting circa 650 patiënten in aanmerking voor behandeling met natalizumab.

Dosering en duur van het gebruik

De dosering van natalizumab bedraagt 300 mg, maandelijks toegediend met behulp van een infuus. Een flacon met 300 mg natalizumab kost € 1650, -. Een jaar behandeling met natalizumab met in totaal 12 infusies kost € 19.800 per patiënt.

3. Kostenprognose

Naar schatting zijn er circa 1275 patiënten die niet reageren op behandeling met bèta-interferon. Naar schatting van de fabrikant op basis van expertopinie komt circa 50% van deze patiënten daadwerkelijk in aanmerking voor behandeling met natalizumab. Behandeling met natalizumab kost jaarlijks € 19.800, - per patiënt. Wanneer jaarlijks ongeveer 600 patiënten gedurende een jaar met natalizumab behandeld zouden worden bedragen de totale kosten 11,9 miljoen euro.

4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport natalizumab (Tysabri®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
2. www.gipdatabank.nl College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006-11-20
3. European Health Economics: Costs and quality of life in Multiple Sclerosis. A cross-sectional study in The Netherlands, oktober 2005. (opgenomen in dossier fabrikant).

Vraagstelling doelmatigheidstoets natalizumab (Tysabri®) bij de indicatie relapsing remitting multiple sclerose

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van natalizumab (Tysabri®) bij de indicatie relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) met een hoge ziekteactiviteit voor patiënten die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van natalizumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch (FE) onderzoek¹. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor natalizumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van natalizumab in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel. Op basis van de uitkomsten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van natalizumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager geeft aan dat 7 kosteneffectiviteitsstudies gepubliceerd zijn waarin de kosten en uitkomsten van behandeling met interferon- β of glatirameeracetaat worden vergeleken met die zonder medicamenteuze behandeling. In deze kosteneffectiviteitsstudies zijn gegevens uit korte termijn studies middels een model voor een langere tijdspanne geanalyseerd. In 6 van de 7 studies is de uitkomstmaat QALY's. In de 7^e studie draait het om kosten per vermeden jaar invaliditeit. Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van natalizumab is onder andere uitgevoerd in PubMed met de zoektermen 'cost-effectiveness' en 'multiple sclerosis'.

De aanvrager heeft op basis van het hier beschreven basis MARKOV model en één van de registratiestudies van natalizumab (AFFIRM) een kosten-effectiviteitsanalyse opgesteld voor Engeland, Schotland, Duitsland en Zweden².

Conclusie: De aanvrager dient voor de beoordeling van de doelmatigheid na ten hoogste drie jaar het literatuuronderzoek te actualiseren, en hierbij ook andere databases dan PubMed (bv. OHE-HEED) te gebruiken.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van natalizumab bij de indicatie RRMS met een hoge ziekteactiviteit voor patiënten die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in natalizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en

eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van natalizumab bij de indicatie RRMS met een hoge ziekteactiviteit voor patiënten die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer.
- De doelmatige toepassing van natalizumab bij de indicatie RRMS met een hoge ziekteactiviteit voor patiënten die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer in de praktijk

De eerste onderzoeksvraag betreft de doelmatigheidsindicatie en luidt: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van natalizumab bij de indicatie RRMS met een hoge ziekteactiviteit voor patiënten die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?" De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip t=0 jaar.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt natalizumab bij de indicatie RRMS met een hoge ziekteactiviteit voor patiënten die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer in de klinische praktijk toegepast?" Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip t=3 jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid.

De aanvrager heeft geen doelmatigheidsindicatie voor Nederland beschreven. Wel is op basis van de voor Nederland te gebruiken modelstudie een doelmatigheidsindicatie voor Zweden, Duitsland en Engeland/Schotland opgenomen in het dossier².

De doelmatigheid zal worden verkregen op basis van een voor de Nederlandse situatie aangepast internationaal Markov-model, waarin 2 jaars gegevens uit de AFFIRM fase III registratie studie³ en gegevens uit een Nederlandse kosten-van-ziekten studie⁴ worden aangevuld met gegevens uit prospectieve studies (het uitkomstenonderzoek). Het is niet duidelijk of de aanvrager ook een doelmatigheidsindicatie voor Nederland op basis van het model zal geven.

In het dossier wordt de vraagstelling voor de toets op de doelmatigheid van natalizumab bij de indicatie RRMS beschreven. De aanvrager dient de patiëntenpopulatie duidelijk te beschrijven, alsmede de opzet van het uitkomstenonderzoek en de gegevens die vanuit het uitkomstenonderzoek gebruikt gaan worden voor het vaststellen van de doelmatigheid.

Conclusie: De onderzoeksvraag moet duidelijk geformuleerd worden, waarbij aandacht dient te worden besteed aan: de patiëntenpopulatie, de behandeling en de vergelijkende behandeling, de uitkomstmaten (effecten en kosten) en de analysetechniek. De aanvrager geeft aan dat de twee onderzoeksvragen geadresseerd zullen worden in het uiteindelijke dossier op t=3 jaar. Daarnaast moet de opzet van het uitkomstenonderzoek duidelijk beschreven worden zodat inzichtelijk is welke gegevens uit het uitkomstenonderzoek gebruikt zullen worden voor het vaststellen van de doelmatigheid.

4. Onderzoeksopzet

4.a. Geregistreerde indicatie

Natalizumab is geïndiceerd en heeft een therapeutische meerwaarde voor ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) met een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer⁵.

4.b. Patiëntenpopulatie

De aanvrager geeft aan dat de doelmatigheid zal worden vastgesteld voor de geregistreerde patiëntenpopulatie waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld – dit zijn ambulante patiënten met RRMS met een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op bèta-interferon en glatirameer. De aanvrager is in het dossier uitgegaan van een bredere patiëntenpopulatie, overeenkomstig de geregistreerde indicatie, en dient de patiëntenpopulatie dus bij te stellen. De aanvrager geeft aan het uiteindelijke dossier op t=3 te zullen baseren op RRMS patiënten waarvoor natalizumab is geregistreerd en een therapeutische meerwaarde heeft.

De gegevens op basis waarvan de doelmatigheid zal worden vastgesteld zijn afkomstig van RRMS patiënten, de studiepopulatie is in de meeste gevallen niet representatief voor de

patiëntenpopulatie waarvoor natalizumab is geregistreerd én een therapeutische meerwaarde heeft.

De effectiviteitsgegevens komen uit de AFFIRM registratiestudie waarbij de groep patiënten waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld maar een klein deel van de totale studiepoulatie vormt³. De gegevens over utiliteiten en gezondheidszorgconsumptie en bijbehorende kosten zullen uit de Nederlandse kosten-van-ziekten studie komen. In deze studie worden de resultaten voor de hele onderzochte MS populatie gerapporteerd, waar RRMS patiënten deel vanuit maken (29%), en worden de resultaten per EDSS niveau gerapporteerd⁴. Voor de onbehandelde patiënten worden resultaten uit de placebo groep van de AFFIRM studie aangevuld met resultaten uit een 'natural history' studie. Dit is een epidemiologische studie waarin de lange termijn behandeling van MS patiënten (inclusief RRMS patiënten) in Ontario, Canada beschreven is⁶.

Gegevens over de doorbehandeling met bèta-interferon zullen uit retrospectieve studies verzameld worden. Het is niet duidelijk welke studies dit zijn, wat de studiepoulatie is en welke gegevens verzameld kunnen worden.

In het uitkomstenonderzoek zullen aanvullende gegevens verzameld worden. De aanvrager beschrijft de volgende studies: 1) de STRATA studie, deze open ongecontroleerde internationale studie vormt een extensie op de registratie studies (AFFIRM en SENTINEL); 2) de TYGRIS studie een wereldwijd patiënten observatieprogramma; en 3) onder voorbehoud de TOP studie een internationale observatie studie bij patiënten met de geregistreerde indicatie. Al deze studiepoulaties zijn breed opgezet en zullen maar ten dele de juiste patiëntenpoulatie bevatten. De insluitcriteria voor deze studies zijn niet nader omschreven. In de STRATA studie zullen ongeveer 50 Nederlandse patiënten deelnemen en in de TYGRIS studie ongeveer 100 Nederlandse patiënten.

Conclusie: De aanvrager geeft aan het uiteindelijke dossier op t=3 te zullen baseren op RRMS patiënten waarvoor natalizumab is geregistreerd én een therapeutische meerwaarde heeft (overeenkomstig 4a.). De aanvrager dient in het definitieve dossier (t=3) aan te geven voor hoeveel Nederlandse patiënten representatieve gegevens beschikbaar waren en vanuit welke studies de gegevens verkregen zijn.

4.c. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de vergelijkende behandeling 'best supportive care' en doorbehandelen met bèta-interferon is. Een omschrijving voor 'best supportive care' in Nederland wordt niet gegeven. Verder wordt doorbehandelen met bèta-interferon niet onderbouwd. In de praktijk zal natalizumab als tweede lijns behandeling worden ingezet, de keuze voor 'best supportive care' is relevant. Naast doorbehandelen met bèta-interferon, zou ook doorbehandeld kunnen worden met glatirameer. De CFH vraagt zich af of doorbehandelen in de Nederlandse praktijk gebruikelijk is, en, zo ja, met welke middelen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de vergelijkende behandeling(en) in het definitieve dossier goed onderbouwd moeten worden.

4.d. Uitkomstmaten - effectiviteit en kosten

De effectiviteit wordt uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. Utiliteiten verkregen met de EQ-5D vragenlijst zijn afkomstig uit onderzoek bij 1549 Nederlandse MS patiënten, de kosten-van ziekten studie, waarbij 29% van de patiënten RRMS heeft⁴. De aanvrager geeft aan dat momenteel uitgezocht wordt of een prospectief onderzoek in de Nederlandse praktijk mogelijk is. Het afnemen van een EQ-5D vragenlijst is dan wellicht ook mogelijk. In de AFFIRM registratiestudie werden de uitkomsten uitgedrukt in het aantal exacerbaties per jaar, het aantal nieuwe laesies (MRI scan T2 en Gd+) en het ziektebeloop (gemeten op de EDSS)³. De 2 jaars effectiviteitsgegevens met betrekking tot het ziektebeloop (EDSS gegevens) worden gebruikt in de MARKOV modelstudie om de verdeling van de patiënten over de verschillende ziektestadia (gezondheidstoestanden in het model) vast te stellen². In het model wordt verder de kans op een exacerbatie uit de AFFIRM studie gebruikt. Deze 2 jaars effectiviteitsgegevens worden gebruikt om het model voor 20 jaar door te rekenen. De gebruikte studiepoulatie uit de klinische trial is maar ten dele representatief. Bovendien zou de effectiviteit van de gegevens beter onderbouwd kunnen worden. Uit de beoordeling van de therapeutische waarde van natalizumab werd namelijk geconcludeerd dat natalizumab werkzamer *lijkt* in vermindering van de frequentie van exacerbaties dan bèta-interferon en glatirameer, maar ook risicovoller⁵.

Enerzijds geeft de aanvrager aan geen effectiviteitsgegevens te zullen verzamelen ten behoeve van de modelstudie, uitsluitend utiliteiten verkregen uit de kosten-van-ziekten studie zullen in het model 'gestopt' worden. Anderzijds beschrijft de aanvrager de STRATA en TYGRIS studies waar wel dergelijke gegevens verzameld gaan worden bij een wat ruimere RRMS patiëntenpopulatie. In het dossier staat niet beschreven op welke wijze dergelijke gegevens gebruikt worden voor het vaststellen van de doelmatigheid 3 jaar na opname in de beleidsregel.

De CFH vindt het essentieel dat in het uitkomstenonderzoek aanvullende gegevens verzameld worden over de effectiviteit (aantal exacerbaties en het ziektebeloop (EDSS)) en de bijwerkingen bij gebruik van natalizumab. Verder zouden ook bij de juiste studiepulatie utiliteiten verzameld dienen te worden. De huidige utiliteitenset houdt bijvoorbeeld geen rekening met de kans op een ernstige bijwerking bij het gebruik van natalizumab. Deze gegevens kunnen vervolgens in het model gebruikt worden.

De zorgconsumptie zal ook uit de Nederlandse kosten-van ziekten studie komen waarbij het maatschappelijke perspectief werd gehanteerd⁴. Op basis van een vragenlijst (n=1549) werd de zorgconsumptie voor de volgende direct medische en direct niet-medische kosten verzameld: kosten van opname in ziekenhuizen, revalidatiecentra en verpleeghuizen; kosten van ambulante zorg: bezoek polikliniek, honoraria specialisten, huisartsen, verpleging, psycholoog etc.; diagnostiek; geneesmiddelen; hulpmiddelen; huishulp en vervoer; mantelzorg.

Voor de indirecte kosten werden gegevens verzameld over kortdurend arbeidsverzuim, langdurig arbeidsverzuim (meer dan 3 maanden) en vervroegd pensioen.

De kostprijzen voor ziekenhuisopnames, polikliniekbezoeken en diagnostiek zijn gebaseerd op de DBC tarieven. Kosten voor geneesmiddelen zijn gebaseerd op de Z-index, de GIP databank en het farmacotherapeutisch kompas. De andere kosten zijn gebaseerd op de handleiding voor kostenonderzoek. Voor de berekening van de indirecte kosten werden gegevens van statline gebruikt. Alleen voor patiënten jonger dan 65 jaar werden de kosten van langdurig arbeidsverzuim berekend.

De kosten-van-ziekten studie geeft inzicht in de zorgconsumptie van MS patiënten in Nederland. De aanvrager moet duidelijk aangeven in het uiteindelijke dossier of de beschreven zorgconsumptie representatief is voor de RRMS studiepulatie (zie 4a). Voor een aantal kostencategorieën is duidelijk dat aanvullende informatie nodig is: zoals voor de kosten van gebruik van natalizumab en de kosten van monitoren en bijwerkingen van patiënten die met natalizumab behandeld worden. Ogenscheinlijk zullen dergelijke kosten uit de TYGRIS studie verkregen worden.

Uit de kosten-van-ziekten studie is niet duidelijk wat de kosten van de vergelijkende behandeling, doorbehandelen met bèta-interferon of 'best supportive care', zijn. Verder is het niet duidelijk hoe deze kosten verkregen worden.

De CFH vindt dat in het uitkomstenonderzoek de directe kosten van behandeling van natalizumab moet worden meegenomen. Deze gegevens kunnen tevens gebruikt worden om de doelmatige toepassing van natalizumab in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen effectparameters. In het uitkomstenonderzoek moeten specifiek voor de patiëntenpopulatie waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld gegevens over de effectiviteit (EDSS; aantal en duur van de exacerbaties), bijwerkingen, utiliteiten en de kosten van behandeling met natalizumab verzameld worden. Dit zou kunnen in de TOP studie.

4.e. Tijdshorizon

De analyseperiode van de modelstudie is 20 jaar. De mediane leeftijd van de RRMS patiënten in de AFFIRM studie was 37 jaar, met een uitgangswaarde EDSS van 2,3. De natalizumab behandeling stopt bij een EDSS van 7.0 aangezien de patiënt dan niet langer ambulant is. De analyseperiode van 20 jaar is waarschijnlijk lang genoeg om de effecten en kosten van natalizumab behandeling in ambulante RRMS patiënten te analyseren, aangezien het na het vaststellen van de diagnose RRMS ongeveer 19 jaar duurt tot het optreden van de secundair progressieve vorm, en ongeveer 20 jaar duurt voor het gebruik van een wandelstok noodzakelijk is⁷. Als dit nodig is kan de tijdshorizon worden verruimd.

Conclusie: De analyseperiode van de modelstudie sluit aan bij de aard van de aandoening en omvat de periode dat de patiënten ambulant zijn.

4.f. Methode gegevens verzameling

In het model worden de 2 jaars gegevens uit de AFFIRM studie en cross-sectional gegevens uit de Nederlandse kosten-van-ziekten studie gebruikt. Daarnaast worden gegevens die verzameld worden in prospectieve studies gebruikt. Te weten: 1) STRATA studie een open ongecontroleerde internationale studie bij RRMS patiënten als extensie van de registratie studies; 2) TYGRIS studie een internationale studie gericht op de bijwerkingen; 3) TOP studie internationale studie gericht op de geregistreerde indicaties waarin effectiviteits- en veiligheidsgegevens in de dagelijkse praktijk gemeten gaan worden. Het is onduidelijk of TOP opgezet gaat worden. Juist de gegevens uit de TOP studie zullen waarschijnlijk het meest bruikbaar zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid én de doelmatige toepassing van natalizumab in de dagelijkse praktijk. Verder lijkt ook de studiepopulatie van TOP het beste aan te sluiten bij de patiëntenpopulatie (zie 4a). De gegevens die in STRATA verzameld worden betreffen: EDSS; gegevens over de exacerbaties; MRI scans; vragenlijst gericht op neurologische veranderingen; bijwerkingen; bijkomende medicatie; en een JC virus test alsmede een antilichaambepaling. Gegevens die in TYGRIS verzameld worden betreffen: demografische gegevens; medische voorgeschiedenis; MS geschiedenis en het aantal exacerbaties in het voorgaande jaar; MRI scans; eerder natalizumab gebruik; eerder gebruik en duur van immunomodulerende, anti-neoplastische of immunosuppressieve behandelingen; bijkomende medicatie; ernstige bijwerkingen (zoals infecties en maligniteiten); MS ziekteactiviteit gedurende 6 maanden na staken van natalizumab; en de dosering van natalizumab. In de TOP studie worden deels dezelfde gegevens verzameld als in TYGRIS, verder worden verzameld: EDSS; gegevens over exacerbaties en gebruik van steroïden. Gegevens over de vergelijkende behandeling, best supportieve care, komen uit de placebo arm van AFFIRM (2 jaar) en worden aangevuld met retrospectieve gegevens uit een buitenlandse 'natural history' studie voor MS. Gegevens over doorbehandelen met bèta-interferon zullen, zo mogelijk, retrospectief verzameld worden. Er wordt geen studieopzet voor deze studies beschreven. De lengte van de gegevensverzameling is voor alle studies 5 jaar, waarbij voor STRATA een interim analyse na 1 jaar plaatsvindt (STRATA; het betreffen 3 jaarsgegevens, nl. 2 jaar vanuit AFFIRM en 1 jaar extensie van STRATA) en voor TOP een interim analyse na 2 jaar wordt overwogen. De aanvrager stelt vast dat twee jaar gegevens verzamelen te kort is om de progressie van RRMS (verandering in EDSS) te analyseren en om eventuele zeldzame ernstige bijwerkingen te detecteren. De CFH onderschrijft dit. In deze context is relevant dat de EMEA minimaal een studieduur van 2 jaar eist om een effect op de progressie waar te kunnen nemen, en de resultaten uit de AFFIRM registratie studie slechts een klein verschil in effectiviteit tussen natalizumab en placebo laten zien.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat in het definitieve dossier duidelijk moet worden beschreven uit welke studies gegevens over behandeling met natalizumab en de vergelijkende behandeling(en) verkregen worden. In het uitkomstenonderzoek moeten alle hierboven genoemde relevante parameters meegenomen worden (zie 4d). De CFH realiseert zich dat 2 jaar gegevens verzamelen te kort is om een effect van natalizumab op het ziektebeloop (EDSS) of bijwerkingen te detecteren.

4.g. Model

Er wordt gebruik gemaakt van een internationaal Markov-model met 18 gezondheidstoestanden gebaseerd op de 'EDSS' en 'al dan niet behandelen' en de gezondheidstoestand 'dood'. De behandeling stopt bij een EDSS van 7.0 aangezien de patiënt dan niet langer ambulant is². De structuur van het basis model is duidelijk beschreven. Het model gaat uit van het gebruik van gegevens uit de AFFIRM registratiestudie en is opgezet om de lange termijn kosten-effectiviteit van natalizumab behandeling vast te stellen. Naast de modelstructuur en de bijbehorende aannames, worden de gegevens voor de overgangskansen, exacerbatie frequenties, stoppen van de behandeling en mortaliteitsgegevens beschreven. Ook het perspectief en de tijds horizon worden beschreven. Het internationale basis model kan worden aangepast aan landspecifieke situaties door het veranderen van de utiliteit en kosten gegevens per gezondheidstoestand, alle andere gegevens blijven constant. De cycluslengte is 3 maanden overeenkomend met de analyseperioden uit de AFFIRM studie. De structuur van het basismodel komt overeen met reeds gepubliceerde modellen voor MS, en lijkt goed bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid van natalizumab. Met het model zijn diverse gevoeligheidsanalyses mogelijk, de CFH wil graag een toelichting op de geplande gevoeligheidsanalyses voor belangrijke parameters in het model. De aanvrager geeft aan met behulp van 'value of information (VOI) analyses' de meest onzekere parameters te zullen identificeren en hier het uitkomstenonderzoek op te baseren. De analyses voor Zweden en

Duitsland laten zien dat de uitkomsten vooral gevoelig zijn voor de prijs van natalizumab en de lengte van de analyseperiode. De incrementele kosteneffectiviteitsratio's op t=3 zullen zowel met als zonder disconteringspercentage worden gerapporteerd.

Conclusie: de CFH vindt de structuur van het basismodel toereikend voor het vaststellen van de doelmatigheid van natalizumab. De CFH plaatst kanttekeningen bij de gegevens die in het model geanalyseerd gaan worden. Op dit moment wordt niet onderbouwd welke parameters de grootste impact op de incrementele kosteneffectiviteitsratio zullen hebben. De aanvrager zal dit punt middels VOI analyse adresseren in het uiteindelijke dossier.

5. Uitvoerbaarheid

Het model kan worden aangepast aan de Nederlandse situatie. In het dossier worden voorstellen voor uitkomstenonderzoek voor natalizumab behandeling gedaan. De aanvrager geeft aan uit de beschikbare studies gegevens voor de juiste patiëntenpopulatie te destilleren bv. uit subgroep analyses. Het lijkt aannemelijk dat het uitkomstenonderzoek de gewenste effectiviteits- en kostengegevens van natalizumab behandeling voor de juiste patiëntenpopulatie zal opleveren. De vergelijkende behandeling moet goed onderbouwd worden waarbij ook de gegevensverzameling voor de vergelijkende behandeling duidelijk beschreven dient te worden in het uiteindelijke dossier.

Conclusie: de CFH is van oordeel dat de onzekerheden rondom de gegevensverzameling voor natalizumab en de vergelijkende behandeling(en) gereduceerd zijn.

6. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager signaleert de volgende knelpunten: 1) De internationale observationele studies voor natalizumab zijn grotendeels gericht op het in kaart brengen van bijwerkingen, nauwelijks op de effectiviteit; 2) een periode van 2 jaar gegevens verzamelen is te kort om een effect op het ziektebeloop of ernstige bijwerkingen vast te stellen; 3) Gegevens over doorbehandelen met bèta-interferon zijn waarschijnlijk moeilijk te verkrijgen uit de observationele studies en zullen retrospectief verzameld worden; 4) De uitkomsten zullen waarschijnlijk een onderschatting van de maatschappelijke kosten van de behandeling van RRMS geven aangezien kosten van mantelzorg niet in de analyse worden meegenomen. Als het prospectieve onderzoek wordt uitgevoerd, is onderzoek naar de kosten van mantelzorg wel mogelijk.

De CFH vindt het belangrijkste aandachtspunt dat de gegevens die gebruikt zullen worden om de doelmatigheid vast te stellen representatief zijn voor het deel van de geregistreerde patiëntenpopulatie waarvoor ook een therapeutische meerwaarde is vastgesteld. De aanvrager merkt op gegevens voor de juiste patiëntenpopulatie te gebruiken. Verder dienen de effectiviteitsgegevens voor natalizumab goed onderbouwd te worden. Ook utiliteiten en directe kostengegevens moeten verzameld worden bij de juiste studiepopulatie. De aanvrager geeft aan dat mogelijk prospectief utiliteiten verzameld worden (EQ-5D).

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten en geeft als aandachtspunten de te analyseren patiëntenpopulatie, de vergelijkende behandeling en de onderbouwing van met name de effectiviteitsgegevens mee ten behoeve van de dossiervorming op t=3 jaar.

7. Bestaand en lopend onderzoek

De STRATA en TYGRIS studies, en mogelijk de TOP studie.

8. Conclusie

- 1) De CFH concludeert dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor natalizumab toereikend is uitgewerkt.
- 2) De beschrijving van het internationale MARKOV model is inzichtelijk en het model lijkt goed bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid (3 jaar na opname in de beleidsregel).
- 3) De CFH vindt dat de keuze voor de vergelijkende behandeling goed onderbouwd moet worden in het definitieve dossier.

4) De CFH plaatst kanttekeningen bij de gegevens die in het model geanalyseerd gaan worden. Om de doelmatigheid na 3 jaar te kunnen vaststellen moet de aanvrager met de volgende punten rekening houden.

a) De CFH vindt het niet acceptabel dat de effectiviteit zoals gevonden in de AFFIRM registratietrial gebruikt wordt om het model voor 20 jaar door te rekenen. Het betreft gegevens uit één studie waarbij de groep patiënten waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld maar een klein deel van de totale studiepopulatie vormt. Aanvullende effectiviteitsgegevens voor deze groep zijn nodig, om de effectiviteit te onderbouwen.

b) In het uitkomstenonderzoek moeten specifiek voor de patiëntenpopulatie waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld gegevens over de effectiviteit (EDSS; aantal en duur van de exacerbaties), bijwerkingen, en utiliteiten verzameld worden. Dit zou kunnen in de TOP studie.

c) Het gebruik van de kosten-van-ziekten studie voor de kosten is mogelijk, maar niet toereikend. De CFH vindt het wenselijk om ook kostengegevens die verzameld worden in het uitkomstenonderzoek gericht op de doelmatige toepassing van natalizumab in de modelstudie te analyseren.

d) De aanvrager dient goed te onderbouwen dat het gebruik van buitenlandse studies, zoals de 'natural history' studie voor best supportive care, representatieve gegevens voor Nederland oplevert. Dit geldt in het bijzonder voor de zorgconsumptie.

e) De CFH realiseert zich dat 2 jaar gegevens verzamelen mogelijk te kort is om een definitieve uitspraak over het ziektebeloop en mogelijke ernstige bijwerkingen bij behandeling met natalizumab te kunnen doen. In het kader van de beleidsregel zal er in dat geval na 3 jaar een voorlopige beoordeling van de doelmatigheid van natalizumab plaatsvinden.

9. Literatuur

1. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, april 2006.
2. Kobelt, G. et al. European Health Economics. Health economic model for Tysabri. Illustrated with results for Sweden and Germany. January 31st, 2006.
3. Polman A. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J of Med* 2006; 354: 899-910.
4. Kobelt, G. et al. European Health Economics. Costs and quality of life in multiple sclerosis. A cross-sectional study in the Netherlands. October 2005.
5. Farmacotherapeutisch rapport natalizumab (Tysabri®). CVZ, 21 december 2006.
6. Weinshenker B. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
7. Confavreux C. et al. *S Rev Prat* 2006;56(12):1313-20