Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

0530.2016088937

Datum 12 juli 2016
Betreft Wijziging bijlage 2 voorwaarde fingolimod (Gilenya)

Onze referentie
2016088937

Geachte mevrouw Schippers,

Het Zorginstituut wil u met deze brief adviseren de bijlage 2 voorwaarde zoals die is gesteld aan de vergoeding van het geneesmiddel fingolimod (Gilenya®) aan te passen.

Aanleiding voor dit advies vormt het verzoek van de fabrikant van fingolimod aan het Zorginstituut om de vergoedingsvoorwaarde zodanig aan te passen dat inzet bij patiënten met actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) na falen van één ziektemodificerende behandeling mogelijk wordt in plaats van na twee ziektemodificerende behandelingen. Deze toepassing is overigens ook verwoord in de geregistreerde indicatie van fingolimod.

<u>Huidige situatie</u>
Fingolimod capsules 0,5 mg zijn geplaatst op bijlage 1B in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Vergoeding is alleen mogelijk op basis van de volgende voorwaarde:

Voorwaarde:
voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

a. met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die:

    1. niet heeft gereageerd op een behandeling met interferon β *en* glatirameer, of

    2. niet heeft gereageerd op een adequate behandeling met interferon β *of* glatirameer van minimaal 1 jaar en waarbij het starten met of continueren van het andere eerstelijns middel niet mogelijk is vanwege de volgende zwaarwegende contra-indicaties:

- voor interferon β: overgevoeligheid voor interferon β of humaan albumine, of ernstige depressie en/of zelfmoordneiging, of
- voor glatirameer: overgevoeligheid voor glatirameer of mannitol, of patiënten die na langdurig gebruik van interferon β de injecties niet meer verdragen vanwege lokale reacties op de injectieplaats, of

b. die is behandeld met natalizumab vanwege zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt vanwege een positieve test op JC-virus.

Overwegingen
Het Zorginstituut heeft geoordeeld dat de recente beoordeling van alemtuzumab (Lemtrada®), waarover wij u op 24 maart jl hebben bericht, voldoende onderbouwing vormt om de bijlage 2 voorwaarde van fingolimod aan te passen en daarmee vergoeding bij volwassen patiënten met zeer actieve RRMS na falen van één ziektemodificerende behandeling mogelijk te maken.
In het genoemde beoordelingsrapport van alemtuzumab wordt namelijk geconcludeerd dat bij patiënten met actieve relapsing remitting multiple sclerose met onvoldoende respons op voorgaande therapie alemtuzumab een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de tweedelijnsmiddelen fingolimod en natalizumab (Tysabri®).

Tevens adviseren wij u de huidige voorwaarde "die is behandeld met natalizumab vanwege zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt vanwege een positieve test op JC-virus." te schrappen. De reden hiervoor is dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert aan artsen om waakzaam te zijn voor het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij gebruikers van fingolimod, omdat nu ook bij dit middel PML is gemeld met positief JC-virus DNA. Bij een therapieswitch vanwege angst voor optreden van PML lijkt het nu verstandiger om eerst te over te stappen op een middel waarbij PML niet is gemeld.

Voorstel nieuwe bijlage 2 voorwaarde fingolimod

Op basis van bovenstaande overwegingen adviseren wij u om de huidige bijlage 2 voorwaarde in zijn geheel te schrappen en te vervangen door de volgende voorwaarde:

Voorwaarde:
Voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:
met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) die niet heeft gereageerd op een behandeling met ten minste één ziektemodificerende behandeling.

Aanpassing van deze voorwaarde zoals hierboven voorgesteld gaat gepaard met geschatte meerkosten voor het farmaciebudget van ongeveer € 1.945.614 na drie jaar. Dit betreft een maximaal scenario (zie bijlage).

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
12 juli 2016

Onze referentie
2016088937

Omdat de meerkosten lager zijn dan 2,5 miljoen euro is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Evaluatie
Op initiatief van uw ministerie en Zorginstituut Nederland is er voor de Multiple Sclerose (MS) zorg breed een Ronde Tafel geïnitieerd. Aanleiding vormde de behoorlijke verandering in het voorschrijfbeleid en voorschrijfmogelijkheden van MS specialisten. Onderwerp van gesprek zijn de onzekerheden en uitvoeringsrisico's van de pakketcriteria kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. De inrichting van een MS registratie maakt deel uit van dit traject. Het Zorginstituut wil dat de deelnemende partijen in 2017 een overzicht geven van de plaatsbepaling van de verschillende individuele middelen in het totale behandeltraject.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage
Budget impact analyse

Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse fingolimod (Gilenya®) bij de behandeling van volwassenen met actieve relapse-remitting multiple sclerose (RRMS), vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken: aanpassing van de nadere voorwaarden.

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 8 juli 2016
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer 2010137640
Volgnummer 2016080211

+31 (0)20 797 8544

Auteur(s) mw. dr. C. Sweegers

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1 Uitgangspunten—7
1.1 Aantal patiënten—7
1.2 Indicatieverbreding—8
1.3 Substitutie—8
1.4 Kosten per patiënt per jaar—8
1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames—9

2 Kostenconsequentieraming—11

3 Conclusie—13

4 Referenties—15

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden voor vergoeding van fingolimod (Gilenya®) worden aangepast. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van natalizumab en alemtuzumab, bij patiënten die niet hebben gereageerd op tenminste één ziektemodificerende behandeling.[1,2]

Geregistreerde indicatie
Fingolimod (Gilenya®) is geregistreerd ‘als monotherapie bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS): bij een zeer actieve ziekte ondanks een volledige en geschikte behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel of bij snel ontwikkelende ernstige RRMS (in 1 jaar minimaal twee invaliderende schubs èn – vergeleken met een eerdere hersen-MRI – toename met ten minste één door gadolinium aangekleurde laesie of een significante toename in T2-laesies).‘[3]

Patiëntenpopulatie
Voor de behandeling van actieve RRMS worden in de CBO richtlijn Multiple Sclerose (2012)[4] de volgende disease modifying treatments (DMT’s) aanbevolen:
- 1e lijnsmiddelen: interferon bèta (1a of 1b) of glatirameer. De nieuwe 1e lijnsmiddelen teriflunomide en dimethylfumaraat zijn niet in de richtlijn opgenomen. Er is geen voorkeur voor interferon bèta of glatirameer. Interferon bèta wordt in de praktijk het meest gebruikt als eerste middel in de behandeling;
- 2e lijnsmiddelen: natalizumab of fingolimod. Alemtuzumab is nog niet in de richtlijn opgenomen.

Op dit moment zijn de bijlage 2 voorwaarden voor vergoeding van fingolimod:

1 Voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die is behandeld met natalizumab vanwege zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt vanwege een positieve test op JC-virus, of
2 Voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die:
   • niet heeft gereageerd op een behandeling met interferon bèta en glatirameer.
   • niet heeft gereageerd op een adequate behandeling met interferon bèta of glatirameer van minimaal 1 jaar en waarbij het starten met of continueren van het andere eerstelijns middel niet mogelijk is vanwege de volgende zwaarwegende contra-indicaties:

   voor interferon bèta:

- overgevoeligheid voor interferon bèta of humaan albumine.
- ernstige depressie en/of zelfmoordneiging.

voor glatirameer:
- overgevoeligheid voor glatirameer of mannitol
- patiënten die na langdurig gebruik van interferon bèta de injecties niet meer verdragen vanwege lokale reacties op de injectieplaats

De fabrikant vraagt nu aanpassing van deze voorwaarden zodat fingolimod al ingezet kan worden na één ziektemodificerende behandeling.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Met de uitbreiding van de nadere voorwaarden komen er meer patiënten in aanmerking voor behandeling met fingolimod. In deze budget impact analyse wordt alleen gekeken naar de extra patiënten die nu in aanmerking komen (de patiënten die nu dus al na 1 ander MS middel kunnen kiezen voor fingolimod). Om een schatting te maken van het aantal patiënten dat na een eerste MS middel zal kiezen voor fingolimod, zal de jaarlijkse incidentie van MS als uitgangspunt genomen worden. Het RIVM geeft aan dat er in 2007 bij 300 mannen en 1470 vrouwen MS werd vastgesteld.[5] Om uit te zoeken of deze incidentie varieert over de tijd, is er een korte analyse gedaan met behulp van de GIP databank.[6] Er is gekeken naar het aantal patiënten dat in de periode 2010-2014 startte met een eerstelijnsmiddel (in die periode waren alleen interferonen en glatirameer als eerstelijnsmiddel beschikbaar). Omdat dit aantal vrij stabiel is (van 6946 patiënten in 2010 naar 7041 in 2014), kan hieruit geconcludeerd worden dat er jaarlijks ongeveer evenveel patiënten zijn die starten met een eerstelijns geneesmiddel. In deze budget impact analyse wordt daarom gerekend met een stabiele incidentie van 1800 nieuwe MS patiënten per jaar.

Niet al deze patiënten zullen direct starten met behandeling, maar in deze budget impact analyse wordt toch een maximale schatting gemaakt waarbij al deze 1800 patiënten worden meegenomen. Een deel van deze patiënten stopt weer met dit eerste geneesmiddel. Omdat het percentage patiënten dat na 1 jaar stopt met een eerstelijnsmiddel op ongeveer 30% ligt,[7,8] wordt er in deze budget impact analyse vanuit gegaan dat er na 1 jaar ongeveer 600 patiënten zullen overstappen op een tweede middel. Ook dit betreft enigszins een overschatting omdat er ook patiënten zullen zijn die helemaal stoppen met de behandeling. Deze 600 patiënten hebben vervolgens de keuze uit verschillende ziektemodificerende middelen: interferonen, glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat, alemtuzumab, natalizumab en fingolimod. Eén van deze middelen is al gebruikt, dus er kan een keuze gemaakt worden uit 6 middelen. Er wordt in deze BIA vanuit gegaan dat er een gelijk deel voor elke behandeling zal kiezen. Dit komt neer op 100 extra patiënten per jaar die starten met fingolimod. Uitgaande van een therapietrouw van 100%, komt dit neer op ongeveer 300 patiënten in 2019.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met actieve relapse-remitting multiple sclerose (RRMS), vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken, dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met fingolimod. De berekening start in het jaar 2016, omdat een deel van deze patiënten het jaar erop in aanmerking zal komen voor fingolimod.

	2016	*2017*	*2018*	*2019*
Incidentie van MS	1800	1800	1800	1800
Patiënten die na 1 jaar overstappen op een ander middel		600	600	600
Patiënten die na 1 jaar overstappen op fingolimod		100	100	100

Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor fingolimod in aanmerking komt	**100**	**200**	**300**

1.2 Indicatieverbreding

Het risico op indicatieverbreding is klein. De verwachting is dat artsen vrijwel altijd (indien mogelijk) zullen starten met een eerstelijnsmiddel, en niet direct voor fingolimod zullen kiezen.

1.3 Substitutie

Het is lastig in te schatten in welke mate welke middelen worden voorgeschreven voor de huidige RRMS patiënten in Nederland, helemaal gezien er recentelijk verschillende nieuwe middelen tot de markt toegetreden zijn. Patiënten hebben in ieder geval de keuze uit: interferonen, glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat, alemtuzumab en natalizumab. Er wordt in deze budget impact analyse vanuit gegaan dat al deze middelen een gelijk aandeel hebben bij de berekening van substitutie.

1.4 Kosten per patiënt per jaar

Dosering

De apotheekinkoopprijs (AIP) van fingolimod is €61,60 per capsule. De patiënt neemt iedere dag 1 capsule, waarmee de jaarlijkse kosten uitkomen op €22.485.

Zoals hierboven aangegeven kan er subsitutie worden berekend. Vier van deze alternatieve middelen zijn eerstelijnsmiddelen, waarvan de gemiddelde prijs in een eerdere budget impact analyse van het Zorginstituut (alemtuzumab, 2015) is vastgesteld op ongeveer €12.000 per persoon per jaar. De overige 2 middelen zijn tweedelijnsmiddelen met een gemiddelde prijs van ongeveer €24.000 per persoon per jaar (ongeveer €20.800 per jaar voor natalizumab (zie budget impact analyse natalizumab), en ongeveer €28.000 voor alemtuzumab (dit is het gemiddelde van de eerste en tweede kuur). De gewogen gemiddelde substitutieprijs komt daarmee op (2/3 x €12.000) + (1/3 x €24.000) = ongeveer €16.000 per patiënt per jaar.

Hierbij moet opgemerkt worden dat door de aanpassing van de nadere voorwaarden, de huidige groep fingolimod gebruikers uiteindelijk zal krimpen. Dit komt doordat patiënten nu in een eerder stadium al kunnen kiezen voor fingolimod.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van fingolimod en de kosten voor toepassing van andere eerstelijns- en tweedelijnsmiddelen (gewogen gemiddelde) bij patiënten met actieve relapse-remitting multiple sclerose (RRMS).

	fingolimod	**Gewogen gemiddelde van andere MS geneesmiddelen**
Dagelijkse dosering*	1 capsule	
Inkoopkosten per capsule (A.I.P.)	€61,60	
Kosten per patiënt per jaar	€22.485	€16.000

***** gebaseerd op de DDD van de WHO

1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt vanuit gegaan dat alle nieuwe MS patiënten zullen starten met behandeling - dit is enigszins een overschatting.
- Er wordt vanuit gegaan dat alle patiënten die stoppen met een eerste behandeling direct zullen starten met een tweede behandeling - ook dit is een overschatting.
- Er wordt geen rekening gehouden met mogelijke veranderingen in de jaarlijkse incidentie van MS.

2 Kostenconsequentieraming

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer de nadere voorwaarden voor fingolimod, voor de behandeling van volwassenen met actieve relapse-remitting multiple sclerose (RRMS), worden aangepast.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van fingolimod aan het behandelarsenaal voor volwassenen met actieve relapse-remitting multiple sclerose (RRMS), vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken.

		fingolimod		Substitutie (gewogen gemiddelde)		
jaar	**Aantal patiënten**	**Kosten per patiënt per jaar**	**Totale kosten/jaar**	**Substitutie per patiënt per jaar**	**Totale substitutie**	**Totale meerkosten per jaar**
2017	100	€22.485	€2.248.538	€16.000	€ 1.600.000	€ 648.538
2018	200	€22.485	€ 4.497.076	€16.000	€ 3.200.000	€ 1.297.076
2019	300	€22.485	€6.745.614	€16.000	€ 4.800.000	€ 1.945.614

De meerkosten zijn in de eerste 3 jaar na aanpassing van de nadere voorwaarden respectievelijk: €648.538, €1.297.076 en €1.945.614. Hiermee blijven de kosten onder de drempel van €2,5 miljoen in het derde jaar.

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van fingolimod niet leidt tot besparing op het BKZ.

3 Conclusie

Rekening houdend met een gelijk marktaandeel voor alle MS geneesmiddelen na inzet van een eerstelijnsgeneesmiddel en een stabiele jaarlijkse incidentie van MS, zal de uitbreiding van de nadere voorwaarden van fingolimod (Gilenya®) bij volwassenen met actieve relapse-remitting multiple sclerose (RRMS) gepaard gaan met totale meerkosten van ongeveer € 1.945.614. Dit betreft een maximaal scenario.

Hierbij bestaat grote onzekerheid over de marktverhoudingen van de verschillende MS geneesmiddelen. Dit komt vooral door de toetreding van meerdere nieuwe middelen, waardoor er nog geen stabiele marktsituatie is.

4 Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport natalizumab (Tysabri®), Zorginstituut Nederland, 2014.
2. Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab (Lemtrada®), Zorginstituut Nederland, 2016.
3. Farmacotherapeutisch Kompas https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/f/fingolimod
4. Richtlijn Multiple Sclerose 2012, Bohn Stafleu van Loghum (www.bsl.nl)
5. RIVM: http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/achtergrondcijfers-bij-rangordetabellen/
6. www.gipdatabank.nl
7. Menzin, J., Caon, C., Nichols, C., et al. (2013). Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy*, *19*(1 Supp A), S24-S40.
8. Evans, C., Marrie, R. A., Zhu, F., et al. (2016). Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *8*, 78-85