

Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van  
13 november 2008

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2892035

Datum  
5 februari 2009

Ons kenmerk  
PAK/29011855

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 8892

Onderwerp  
CFH-rapport 09/01: tetrabenazine (Xenazine®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 13 november 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot tetrabenazine (Xenazine®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/01 dat als bijlage is toegevoegd.

Tetrabenazine tabletten 25 mg zijn geregistreerd voor de behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington.

Volgens CFH-rapport 09/01 is tetrabenazine niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen, waaronder met name haloperidol. Het middel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst.

Ten behoeve van een eventuele plaatsing op bijlage 1B heeft de CFH een toetsing van de therapeutische waarde uitgevoerd. Naar het oordeel van de CFH heeft tetrabenazine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten die geen psychose hebben en als antipsychotica onvoldoende effect hebben of niet worden verdragen. Een meerwaarde van tetrabenazine ten opzichte van antipsychotica is niet aangetoond.

2/Pak/29011855

Er is ontheffing verleend voor het doen van farmaco-economisch onderzoek gezien de beperkte populatie waarbij tetrabenazine toepasbaar is.  
Opname van tetrabenazine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot 1,3 miljoen euro per jaar.

Concluderend adviseren wij u om tetrabenazine op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 09/01**

**tetrabenazine (Xenazine®)**

**vastgesteld in de CFH-vergadering van  
26 januari 2009**

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Volgnummer</i></b>	28110095
<b><i>Afdeling</i></b>	Pakket
<b><i>Auteur</i></b>	Dr. M. van der Graaff
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 8892
<b><i>Bestellingen</i></b>	CFH-rapporten staan op de website ( <a href="http://www.cvz.nl">www.cvz.nl</a> ).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	tetrabenazine (Xenazine®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
2	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.7.	Literatuur
3	2.b.1.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2.	Conclusie therapeutische waarde
3	2.b.3.	Beoordeling doelmatigheid
3	2.b.4.	Kostenconsequentieraming
4	2.b.5.	Conclusie kostenconsequentieraming
4	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 13 november 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Xenazine®
3. Kostenconsequentieraming Xenazine®

## 1. Inleiding

In de brief van 13 november 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Xenazine®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. tetrabenazine (Xenazine®)

Tablet 25 mg  
Chorea bij de ziekte van Huntington

**Samenstelling  
Geregistreerde  
indicatie**

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing voor op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de onderlinge vervangbaarheid komen antipsychotica in aanmerking, die bestemd zijn voor de behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington: alleen haloperidol is geregistreerd voor chorea. Haloperidol en andere antipsychotica staan in het GVS op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster.

#### 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

De hoofdindicatie van haloperidol is psychosen. Tetrabenazine is niet toepasbaar bij psychosen.  
Conclusie: het indicatiegebied is niet gelijksoortig.

**Gelijksoortig  
indicatiegebied**

**Gelijke  
toedieningsweg**

Tetrabenazine is net als haloperidol beschikbaar in een orale toedieningsvorm.  
Conclusie: de toedieningsweg is gelijksoortig.

**Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie**

Tetrabenazine is net als haloperidol bestemd voor volwassenen. Dat haloperidol ook voor kinderen is geregistreerd staat het bestaan van of de vorming van een cluster voor volwassenen niet in de weg.  
Conclusie: de leeftijdscategorie is gelijksoortig.

**Klinische relevante  
verschillen in  
eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van tetrabenazine dat als bijlage is bijgevoegd. Vanuit direct vergelijkend onderzoek zijn er voor de hele populatie van patiënten met chorea bij de ziekte van Huntington vooralsnog onvoldoende aanwijzingen voor

klinisch relevante verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen die voor de arts bepalend zijn voor de geneesmiddelkeuze. Een mogelijk relevant verschilpunt is het verschil in toepasbaarheid. De bredere toepasbaarheid van haloperidol is echter niet specifiek bij de ziekte van Huntington in gecontroleerd onderzoek gedocumenteerd. Verder is er een mogelijk verschil in optreden van ernstige bijwerkingen. In hoeverre deze verschillen klinisch relevant zijn, en mogelijk samenhangen met de gebruikte doseringen moet in direct vergelijkend onderzoek duidelijk worden. Conclusie: er zijn vooralsnog geen relevante verschillen in eigenschappen.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Tetrabenazine en haloperidol zijn vanwege een verschil in indicatiegebied niet onderling vervangbaar.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

Niet van toepassing.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee tetrabenazine (Xenazine®) onderling vervangbaar is. Het middel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage IB dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

#### *2.a.7. Literatuur*

Zie het Farmacotherapeutisch rapport.

## **2.b.**

### *2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

De fabrikant claimt een plaats voor tetrabenazine als tweedelijns behandeling bij chorea als antipsychotica onvoldoende effect hebben.

Zowel tetrabenazine en antipsychotica zijn bij chorea bij de ziekte van Huntington beperkt onderzocht. De werkzaamheid van tetrabenazine is aangetoond in één prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek. Omdat in dit onderzoek veel voorkomende comedicaatie als gebruik van antipsychotica, en bij Huntingtonpatiënten veel voorkomende symptomen als depressie, slikstoornis, spraakstoornis waren uitgesloten, is de betekenis van dit onderzoek beperkt tot patiënten zonder deze symptomen en co-morbiditeit. In een klein direct vergelijkend gecontroleerd onderzoek was het verschil in werkzaamheid ten opzichte van haloperidol niet statistisch significant.

**Bijwerkingen** komen frequent voor en beperken het gebruik van zowel tetrabenazine als haloperidol. Van tetrabenazine zijn bij patiënten met de ziekte van Huntington ernstige depressie, maligne antipsychoticasyndroom en levensbedreigende slikstoornissen gemeld.

**De ervaring** met tetrabenazine is net als met haloperidol ruim.

**De toepasbaarheid** van tetrabenazine is beperkter dan van haloperidol; bij de ziekte van Huntington heeft haloperidol een breder effect, nl ook een effect bij psychische symptomen. Dit effect is specifiek bij de ziekte van Huntington niet in gecontroleerd onderzoek gedocumenteerd.

### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington heeft tetrabenazine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten die geen psychose hebben en als antipsychotica onvoldoende effect hebben of niet worden verdragen. Een meerwaarde van tetrabenazine ten opzichte van antipsychotica is niet aangetoond.

### *2.b.3. Beoordeling doelmatigheid*

Er is ontheffing verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

### *2.b.4. Kostenconsequentieraming*

Opname van tetrabenazine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot 1,3 miljoen euro. Onzekere factoren in deze kostenconsequentie betreffen: het percentage patiënten dat behandeld zal worden met tetrabenazine, de behandelduur en

het off-label gebruik.

#### *2.b.5. Conclusie kostenconsequentieraming*

Opname van tetrabenazine in het GVS gaat, afhankelijk van het off label gebruik, gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot 1,3 miljoen euro.

### **3. Conclusie**

Bij de behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington heeft tetrabenazine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten die geen psychose hebben en als antipsychotica onvoldoende effect hebben of niet worden verdragen. Een meerwaarde van tetrabenazine ten opzichte van antipsychotica is niet aangetoond. Opname van tetrabenazine in het GVS gaat, afhankelijk van het off label gebruik, gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot 1,3 miljoen euro.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Dr. M. van der Graaff

# Farmacotherapeutisch rapport tetrabenazine (Xenazine®) bij chorea bij de ziekte van Huntington

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel tetrabenazine (Xenazine®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met haloperidol. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

**Werkzaamheid.** Zowel tetrabenazine en antipsychotica zijn bij chorea bij de ziekte van Huntington beperkt onderzocht. De werkzaamheid van tetrabenazine is aangetoond in één prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek. Omdat in dit onderzoek veel voorkomende comedicatie als gebruik van antipsychotica, en bij Huntingtonpatiënten veel voorkomende symptomen als depressie, slikstoornis, spraakstoornis waren uitgesloten, is de betekenis van dit onderzoek beperkt tot patiënten zonder deze symptomen en co-morbiditeit. In een klein direct vergelijkend gecontroleerd onderzoek was het verschil in werkzaamheid ten opzichte van haloperidol niet statistisch significant.

**Bijwerkingen** komen frequent voor en beperken het gebruik van zowel tetrabenazine als haloperidol. Van tetrabenazine zijn bij patiënten met de ziekte van Huntington ernstige depressie, maligne antipsychoticasyndroom en levensbedreigende slikstoornissen gemeld.

**De ervaring** met tetrabenazine is evenals met haloperidol ruim.

**De toepasbaarheid** van tetrabenazine is beperkter dan van haloperidol; bij de ziekte van Huntington heeft haloperidol een breder effect, nl ook een effect bij psychotische symptomen. Dit effect is specifiek bij de ziekte van Huntington niet in gecontroleerd onderzoek gedocumenteerd.

**Gebruiksgemak.** Tetrabenazine heeft in gebruiksgemak geen voordelen boven haloperidol.

**Kosten.** Tetrabenazine is veel duurder dan haloperidol.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington heeft tetrabenazine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten die geen psychose hebben en alleen als antipsychotica, zoals haloperidol onvoldoende effect hebben of niet worden verdragen. Een meerwaarde van tetrabenazine ten opzichte van antipsychotica is bij chorea niet aangetoond.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Xenazine®
<b>Samenstelling</b>	Tetrabenazine, tablet 25 mg
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Chorea bij de ziekte van Huntington
<b>Dosering</b>	Volwassenen: Begindosering 12,5 mg per dag; op geleide van effect en/of bijwerkingen gedurende een periode van 7 weken titreren tot een maximale dosering van 100 mg per dag
<b>Werkingsmechanisme</b>	Het remt de heropname van monoaminen in de eindblaasjes van de presynaptische centrale neuronen door binding aan de vesiculaire monoamine transporter (VMAT-2). Hierdoor ontstaat depletie van monoaminen zoals dopamine, waardoor hypokinesie optreedt, die de chorea dempt. Het heeft het nauwelijks perifere werking en een korte werkingsduur.
<b>Bijzonderheden</b>	Tetrabenazine is in andere landen ook geregistreerd voor andere hyperkinetische bewegingstoornissen zoals bij tardieve dyskinesie (als gevolg van antipsychoticagebruik). Deze indicatie vormt daarbij de grootste potentiële toepassing.

Voor uitgebreide informatie omtrent 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

De ziekte van Huntington is een autosomaal dominant erfelijke aandoening en wordt veroorzaakt door een afwijkend gen op chromosoom 4 (4p16.3). Door middel van genetisch onderzoek kan de aanwezigheid van dit afwijkend gen met grote betrouwbaarheid worden vastgesteld. De prevalentie wordt geschat op 1 tot 10 per 100.000 mensen in de meeste westerse landen en Noord-Amerika. Men schat dat in Nederland ongeveer 1500 mensen aan de ziekte van Huntington lijden.

De ziekte tast bepaalde delen van de hersenen aan. De eerste symptomen openbaren zich meestal tussen het 35e en 45e levensjaar, maar kunnen ook eerder of later optreden. Zij bestaan meestal uit onwillekeurige (choreatische) bewegingen die langzaam verergeren: bewegingsonrust in het gezicht en de ledematen en vermindering van evenwicht. In een later stadium ziet men grove, doelloze en onwillekeurige bewegingen van de ledematen, het hoofd en daarna ook van de romp. Het spreken en slikken kan uiteindelijk ernstige problemen opleveren. Chorea is de meest frequente bewegingsstoornis, maar ook andere hyperkinetische (dystonie, myoclonus, tics) en hypokinetische bewegingsstoornissen zoals parkinsonisme (bij juveniele ziekte van Huntington), treden op. Naast bewegingsstoornissen wordt de ziekte ook gekenmerkt door verstandelijke achteruitgang en psychische symptomen. Dit begint met veranderingen in het gedrag en/of de persoonlijkheid van de patiënt. In een later stadium kunnen voortschrijdende verstandelijke achteruitgang, agressie en/of emotionele labiliteit en soms ook wanen of hallucinaties voorkomen. De ziekte leidt na gemiddeld 16 jaren tot de dood, meestal door een longontsteking.

#### Behandeling.

Er is geen behandeling om de ziekte van Huntington te genezen of zelfs het beloop te vertragen. De onwillekeurige bewegingen, agitatie en psychotische symptomen worden vaak behandeld met klassieke antipsychotica in lage doseringen<sup>1</sup>. Tetrabenazine wordt toegepast als alternatief van een lage dosis antipsychoticum bij Huntingtonpatiënten die geen psychose hebben<sup>2</sup>. De fabrikant meldt dat uit niet vastgelegde gesprekken met Nederlandse neurologen zou blijken dat antipsychotica als tiapride en pimozide in de praktijk de eerste keusmiddelen zijn. Van de antipsychotica is in Nederland alleen haloperidol geregistreerd voor choreatische bewegingen. Pimozide is alleen geregistreerd voor psychosen en tiapride voor tardieve dyskinesie ten gevolge van het gebruik van antipsychotica. De conclusie van een eerder rapport van de CFH in 2007 (**CVZ-rapport tetrazine, 2007**)<sup>3</sup> was dat de toepassing van tetrabenazine bij therapieresistente bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington rationale farmacotherapie is.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Tetrabenazine moet worden vergeleken met een lage dosering haloperidol.

#### 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 Med-line en Cochrane op 21 november 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: (tetrabenazine OR xenazine OR nitoman) AND (chorea OR Huntington). Voor de vergelijkende behandeling: (haloperidol OR antipsychotics) AND (chorea OR Huntington). Hierbij is als relevante publicatie gevonden die niet in het dossier van de fabrikant zijn opgenomen: Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des.* 2006;12:2701-20.

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

#### Criteria

Chorea bij de ziekte van Huntington wordt in onderzoeken veelal gemeten met behulp van de volgende schalen:

- de Unified Huntington's Disease rating Scale (UHDRS). Deze bevat verschillende subschalen die de motorische functie, cognitie, gedrag, functionele status en onafhankelijkheid meten. De chorea-score van de UHDRS is opgebouwd uit scores van abnormale bewegingen betreffende de spieren van gezichtsuitdrukking, lippen, kaak, tong, bovenste en onderste extremiteiten en romp.
- de Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) met een schaal van 0 (geen beweging) tot 5 (ernstig), om abnormale bewegingen te meten. De scores worden afzonderlijk toegepast voor spieren die de gezichtsexpressie, de lippen, de kaak, tong, bovenste extremiteiten, onderste extremiteiten en de romp meten.
- de Clinical Global Impression (CGI), een schaal met 7 punten.

#### Tetrabenazine.

Goed opgezet gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin tetrabenazine wordt vergeleken met haloperidol of andere antipsychotica van voldoende omvang ontbreekt. Er zijn alleen enkele kleine onderzoeken beschikbaar; zie tabel 1.

Het onderzoek van **Gimenez-Roldan, 1989** is een cross-over onderzoek bij 11 patiënten. Uit de publicatie wordt niet duidelijk of patiënten in deze studie al eerder waren behandeld met antipsychotica voor psychose. Tussen de 4 maanden durende behandelperiodes zat een medicatievrije periode van 2 weken. Het effect van tetrabenazine gemeten op de Kartzinel schaal was niet significant verschillend van dat van haloperidol. Op de Kartzinel schaal wordt de frequentie en de ernst van onwillekeurige bewegingen van 4 verschillende lichaamsdelen (max. score 56-64) gescoord.

Het onderzoek van **Mc Lellan, 1974** is een cross-over onderzoek bij 10 patiënten, waarvan 9 patiënten met chorea bij de ziekte van Huntington en 1 patiënt met chorea. Vergeleken is met thiopropazaat, een klassiek antipsychoticum, dat inmiddels van de markt is. Tussen de 2 weken durende behandelperiodes zat geen medicatievrije periode. Het effect werd gemeten door middel van klinische observatie. Andere uitkomstmaten waren: de chorea, die aan het eind van elke behandelperiode op video-opnamen was opgenomen, gescoord op een schaal van 1-4 door een panel van 8 artsen; en de snelheid waarmee een bepaalde zin werd opgeschreven. De onderzoekers beoordeelden tetrabenazine als werkzamer in het onderdrukken van de chorea dan thiopropazaat.

Tabel 1. RTC's van tetrabenazine bij chorea bij de ziekte van Huntington vergeleken met actieve controle

Studie, duur	Geneesmiddel ((gemiddeld) mg/dag)	N	Uitkomsten	
			Kartzinel schaal	
Gimenez-Roldan <sup>4</sup> , cross-over; 43 (25-59) jaar; 4 maanden	tetrabenazine tot 150 (111)	11	-46,3 ±23,4 n.s	
	haloperidol 6±20	11	-28,6±47,7	
			Chorea op video-opname	Snelheid om een zin te schrijven (sec)
Mc Lellan <sup>5</sup> , crossover, 51 (33-60) jaar; 2 weken	tetrabenazine tot 200	10	1,24 *	41,2
	thiopropazaat 30 mg	10	1,53 **	45,6
	placebo	10	1,72	61,2

n.s. niet significant \* p<0,001 tov uitgangswaarde \*\* p<0,01 tov uitgangswaarde

Tetrabenazine is verder in één gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (**Huntington Study Group, 2006**) vergeleken met placebo. In dit onderzoek was tetrabenazine in een 12 weken durende behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington statistisch significant werkzamer dan placebo. De patiënten die in de studie waren opgenomen, hadden een maximale chorea-score (=som van maximale chorea-scores van gezicht, buccaal-oraal-liguaal, romp en elke extremiteit van de motorisch subschaal van de UHDRS) van tenminste 10. Tetrabenazine werd gedurende de eerste 7 weken van de studie met stappen van 12,5 mg per week getitreerd op geleide van effect en/of bijwerkingen tot max 100 mg/dag. De onderhoudsfase was 5 weken. De

primaire uitkomstparameter was de verandering op de chorea-schaal van de UHDRS (gemiddelde van de scores van week 9 en week 12) ten opzichte van de uitgangswaarde. Secundaire uitkomstparameters waren de CGI en de UDHS-totaal motorische score. Op de chorea-schaal van de UHDRS en de CGI waren er statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo; zie tabel 2. Op de UDHS-totaal motorische score was het effect echter niet statistisch significant verschillend van placebo. Uitgesloten van de studie waren: patiënten met depressie, slikstoornis, spraakstoornis, en gelijktijdig gebruik van antipsychotica, MAO-remmers, dopamine-agonisten, amantadine en memantine. 78 van de 84 patiënten (93%) voltooiden volgens protocol het onderzoek.

Tabel 2. RTC's van tetrabenazine met meer dan 50 patiënten bij chorea bij de ziekte van Huntington vergeleken met placebo

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/dag)	N	Uitkomsten			
			chorea-score op UHDRS		CGI	
Huntington Study Group (2006) <sup>6</sup> ; gemid 49 (37-61) jaar; 5 weken	tetrabenazine tot 100 placebo	54 30	-5,0 ± 0,5 -1,5 ± 0,7	p<0.0001	3,0 ± 0,2 3,7 ± 0,2	p<0.007

Daarnaast zijn er verschillende andere kleine, placebogecontroleerde (Asher, 1981<sup>7</sup>) en niet placebogecontroleerde, niet-gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd (Ondo et al., 2002<sup>8</sup>; Kenney et al., 2007)<sup>9</sup>, evenals retrospectieve analyses met diverse hyperkinetische bewegingsstoornissen (Jankovic en Beach, 1997<sup>10</sup>; Paleacu et al., 2004<sup>11</sup>). Hierin wordt de werkzaamheid van tetrabenazine bij chorea bij de ziekte van Huntington bevestigd. In het kleine onderzoek (19 patiënten) van Ondo et al, 2002 kon tetrabenazine tot 150 mg worden gedoseerd en verbeterde de gemiddelde AIMS score van 16,2 ± 4,8 als uitgangswaarde tot 12,8 ± 4,4 na 4 maanden behandeling. In een systematisch overzichtsartikel (Bonelli en Wenning, 2006)<sup>12</sup> naar medicatie bij de ziekte van Huntington over de periode 1969-2005 zijn nog andere kleine niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies met tetrabenazine opgenomen. Dit betreffen echter onderzoeken met voor een groot deel patiënten met chorea, die niet leden aan de ziekte van Huntington.

### Antipsychotica

In het systematische overzichtsartikel van Bonelli en Wenning, 2006 vindt men 20 gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies (4 studies betreffen antipsychotica) met chorea als primair eindpunt. Daarnaast 55 niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies (8 met antipsychotica) en 54 open studies (14 met antipsychotica). De conclusie van het overzicht is dat er enig bewijs is voor behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington met haloperidol of flufenazine, en dat er minder bewijs is voor olanzapine. Haloperidol is alleen in niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies onderzocht. In de meeste onderzoeken met antipsychotica wordt de uitkomst weergegeven als een klinische beoordeling van opgenomen videobeelden en niet op een van de gebruikelijke schalen. Het onderzoek van van Vugt, 1997 (zie tabel 3) is het enige gerandomiseerd gecontroleerde onderzoek met antipsychotica bij chorea met de ziekte van Huntington, waarvan de uitkomst op een van de gebruikelijke schalen is gemeten.

Tabel 3: RTC's van antipsychotica bij chorea bij de ziekte van Huntington met een uitkomst op een van de gebruikelijke schalen

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/dag)	N	Uitkomsten			
			chorea-score op UHDRS		AIMS	
Vugt, 1997 <sup>13</sup> , antipsychotica-naief; crossover, 4 weken	clozapine tot 150 mg placebo	7 11	-4 ± 3 -0,3 ± 3,7	p=0,07	-7,3 ± 3,4 0 ± 4,8	p=0,02

### Discussie:

Tetrabenazine is alleen in 2 kleine studies direct vergeleken met een antipsychoticum. In de directe vergelijking met haloperidol kwam geen significant verschil in werkzaamheid naar voren. Het maken van een indirecte vergelijking is niet goed mogelijk, omdat het effect van antipsychotica slechts beperkt in gerandomiseerde klinische studies is onderzocht en in veel studies een klinische beoordeling ten opzichte van de uitgangssituatie heeft plaatsgevonden. In de studies waarin wel gebruik is gemaakt van schalen om de chorea te meten, zijn andere schalen

gebruikt dan in het onderzoek met tetrabenazine. De werkzaamheid van tetrabenazine bij chorea bij de ziekte van Huntington is aangetoond in één prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek. Een beperking is dat in dit onderzoek patiënten die antipsychotica gebruikten waren uitgesloten, evenals patiënten met depressie, slikstoornis, spraakstoornis. Deze comediatie en symptomen komen vaak bij de ziekte van Huntington voor, waardoor de generaliseerbaarheid van de uitkomst beperkt is. Daarnaast zijn er verschillende andere onderzoeken en retrospectieve analyses die ook op werkzaamheid van tetrabenazine bij deze aandoening wijzen. De grootte van het effect op de choreascore van de UHDRS lijkt verder vergelijkbaar met het effect dat voor antipsychotica-naïve patiënten voor clozapine is gemeten in het onderzoek van Vugt, 1997. Het verschil gecorrigeerd voor placebo was voor tetrabenazine en clozapine 3,5 resp 3,7. Verder was in het onderzoek van van Vugt, 1997 in de antipsychotica-naïvegroep ook het effect van clozapine ten opzichte van de uitgangswaarde op de AIMS schaal vergelijkbaar met dat van tetrabenazine in het niet-placebo gecontroleerde, niet-gerandomiseerde onderzoek van Ondo, 2002, namelijk resp. 3,9 en 3,8. In deze indirecte vergelijkingen lijkt de werkzaamheid van tetrabenazine vergelijkbaar met dat van clozapine. Terwijl clozapine door het onderzoek van van Vugt in de meeste reviews en in de Duitse richtlijn<sup>14</sup> over chorea wordt beschouwd als weinig tot niet werkzaam bij chorea.

Conclusie:

Zowel tetrabenazine en antipsychotica zijn bij chorea bij de ziekte van Huntington beperkt onderzocht. De werkzaamheid van tetrabenazine is aangetoond in één prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek. Omdat in dit onderzoek veel voorkomende comediatie als gebruik van antipsychotica, en bij Huntingtonpatiënten veel voorkomende symptomen als depressie, slikstoornis, spraakstoornis waren uitgesloten, is de betekenis van dit onderzoek beperkt tot patiënten zonder deze symptomen en co-morbiditeit. In een klein direct vergelijkend gecontroleerd onderzoek was het verschil in werkzaamheid ten opzichte van haloperidol niet statistisch significant

#### **4.b. Bijwerkingen**

Tetrabenazine. Volgens de 1B-tekst: Zeer vaak (> 10%): depressie, slaperigheid, parkinsonisme (evenwichtstoornis, beven, speekselvloed). Vaak (1-10%): agitatie, angst, slapeloosheid, verwardheid. Zeer zelden (<0,001%): leukopenie, maligne antipsychoticasyndroom, oculogyrische crisis, fotofobie.

In **Huntington Study Group, 2006** staakten in de tetrabenazine-groep vijf patiënten het gebruik voortijdig, vier in verband met ernstige bijwerkingen en één in verband met akathisie, terwijl er in de placebogroep maar één uitvaller was ('lost to follow-up'). In de tetrabenazine-groep waren er 5 ernstige ongewenste voorvallen (suicide, rusteloosheid/ suïcidale gedachten, hersenbloeding na een val en mammacarcinoom) en geen in de placebogroep. Van de 49 patiënten die werden behandeld met tetrabenazine gebruikten 27 patiënten minder dan de hoogste toegestane dosering. De belangrijkste bijwerkingen die ertoe leidden dat de dosering niet verder werd verhoogd waren sedatie (27%), akathisie (8%), parkinsonisme (4%), depressie (4%).

Haloperidol

De bijwerkingen uit de 1B-tekst betreffen het gebruik bij schizofrenie/psychosen. In de overzichtsartikelen worden als bijwerkingen bij chorea bij de ziekte van Huntington gemeld: parkinsonisme, evenwichtstoornis, slikstoornis, apathie (**Bonelli, Hofmann, 2007**). Het gebruik van antipsychotica kan zelf ook leiden tot bewegingsstoornissen en soms zelfs tot tardieve dyskinesie als bijwerking.

Discussie:

Bijwerkingen komen frequent voor en beperken het gebruik van tetrabenazine. In de direct vergelijkende studie (**Gimenez-Roldan, 1989**) met haloperidol kwam als ernstige bijwerking in de tetrabenazinegroep bij 3 patiënten ernstige depressie voor (bij 1 leidend tot een suïcidepoging) en bij haloperidol bij 3 patiënten tardieve dyskinesie. In het systematische overzichtsartikel van **Bonelli en Wening, 2006** wordt erop gewezen dat bij patiënten met de ziekte van Huntington het maligne antipsychotica syndroom wel is gemeld bij tetrabenazine en niet bij de klassieke antipsychotica. Ook is bij tetrabenazine melding gedaan van ernstige slikstoornissen, die in 3 gevallen letaal zijn verlopen. Een voordeel van tetrabenazine boven de dopamineblokkerende antipsychotica is dat tardieve dyskinesie als bijwerking niet is beschreven<sup>15</sup>. Wel is acute dystonie gemeld<sup>16</sup>.

Conclusie:

Bijwerkingen komen frequent voor en beperken het gebruik van zowel tetrabenazine als haloperidol. Van tetrabenazine zijn bij patiënten met de ziekte van Huntington ernstige depressie, maligne antipsychoticasyndroom en levensbedreigende slikstoornissen gemeld.

#### 4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens over de invloed van tetrabenazine op de kwaliteit van leven. Dat verbetering van de chorea een verbetering van de functionele toestand geeft, is niet aangetoond (Adams, Jankovic 2008).

#### 4.d. Ervaring

Tetrabenazine wordt al sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw toegepast bij bewegingsstoornissen zoals die voorkomen bij de ziekte van Huntington en als gevolg van tardieve dyskinesie. Een ervaring van meer dan 10 jaar wordt getypeerd als ruim.

##### Conclusie:

De ervaring met tetrabenazine is evenals met haloperidol ruim.

#### 4.e. Toepasbaarheid

Tabel 4: Inventarisatie verschillen in toepasbaarheid

	tetrabenazine	haloperidol
<b>Andere indicaties</b>	Off label: andere choreatische bewegingsstoornissen met name tardieve dyskinesie	Psychosen, manie, onrust, tics en andere choreatische bewegingsstoornissen.
<b>Contra-indicaties</b>	Parkinsonisme, ziekte van Parkinson, depressie	Coma, laesie basale ganglia
<b>Waarschuwingen</b>	Maligne antipsychoticasyndroom	Maligne antipsychoticasyndroom. Parkinsonisme, ziekte van Parkinson, centrale depressie, epilepsie, verlenging van QT-syndroom
<b>Zwangerschap</b>	Wordt ontraden	Kan in lage dosering (1-1,5 mg) worden toegepast
<b>Interacties</b>	MAO-remmers zijn gecontra-indiceerd. De werking van levodopa wordt geremd. De werking van alcohol en andere centraal dempende stoffen kan worden versterkt. Tetrabenazine en zijn metabolieten remmen CYP2D6.	De werking van levodopa wordt geremd. De werking van alcohol en andere centraal dempende stoffen kan worden versterkt. Antipsychotica. Haloperidol remt CYP2D6 en kan QTc-interval verlengen.

##### Discussie:

De verschillen in contra-indicaties, waarschuwingen en interacties zijn beperkt. Tetrabenazine mag niet bij depressieve patiënten worden toegepast. Van groter belang is de veel bredere toepasbaarheid van haloperidol bij andere indicaties, zoals bij psychosen. Dit is relevant voor de indicatie ziekte van Huntington, waarbij ook psychotische symptomen kunnen voorkomen. Het antipsychotische effect is specifiek bij de ziekte van Huntington niet in gecontroleerd onderzoek gedocumenteerd.

##### Conclusie:

De toepasbaarheid van tetrabenazine is beperkter dan van haloperidol; bij de ziekte van Huntington heeft haloperidol een breder effect, nl ook een effect bij psychotische symptomen. Dit effect is specifiek bij de ziekte van Huntington niet in gecontroleerd onderzoek gedocumenteerd.

#### 4.f. Gebruiksgemak

De geregistreerde dosering van haloperidol bij tics en choreatische bewegingen: 0,5-2 mg 2-3x/dag. Op grond van de halfwaardetijd (12-40 uur) zou haloperidol ook 1x daags gedoseerd kunnen worden.

Tetrabenazine wordt 2 maal daags gedoseerd; op grond van de korte halfwaardetijd zou in de praktijk soms 3 maal daagse dosering nodig zijn (Paleacu, 2007).

Zowel tetrabenazine en haloperidol zullen op geleide van effect en bijwerkingen worden getitreerd.

Conclusie:

Tetrabenazine heeft in gebruiksgemak geen voordelen boven haloperidol.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs voor 112 tabletten: € 250

Tabel 4. apotheekinkoopprijs

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
tetrabenazine 25 mg	100 mg	€ 268,-
haloperidol 1,5,10 mg	8 mg	€ 6,50- 8,-

Conclusie:

Tetrabenazine is veel duurder dan haloperidol.

### 5.b. Bijzonderheden

Tetrabenazine wordt al sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw toegepast bij bewegingsstoornissen zoals die voorkomen bij de ziekte van Huntington en als gevolg van tardieve dyskinesie. De wetenschappelijke gegevens uit die tijd zijn voornamelijk afkomstig van reeksen patiëntencasussen en open onderzoeken. Voor tardieve dyskinesie was en is geen dubbelblind gecontroleerd onderzoek beschikbaar, maar alleen enkele open<sup>17</sup> en enkelblinde<sup>18, 19</sup> ('assessor blind') onderzoeken evenals retrospectieve analyses<sup>20</sup>, waarin aanwijzingen zijn verkregen dat behandeling met tetrabenazine bij tardieve dyskinesie werkzaam is. In andere landen is tetrabenazine ook geregistreerd voor tardieve dyskinesie (Duitsland, Italië, UK, Australië) en andere bewegingsstoornissen (hemiballismus in Frankrijk, UK, Australië en Canada). De fabrikant meldt dat in Frankrijk slechts 8% van het gebruik bestemd is voor chorea bij de ziekte van Huntington.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van tetrabenazine

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een plaats voor tetrabenazine als tweedelijns behandeling bij chorea als antipsychotica onvoldoende effect hebben.

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

De CFH ziet voor tetrabenazine een plaats bij patiënten met chorea bij de ziekte van Huntington die geen psychose hebben en alleen als antipsychotica onvoldoende effect hebben of niet worden verdragen.

## 7. CFH-advies

### 7.a. CFH Advies

Als antipsychotica in lage dosering bij patiënten met chorea bij de ziekte van Huntington die geen psychose hebben te veel bijwerkingen geven of onvoldoende werkzaam zijn, kan tetrabenazine worden geprobeerd. Gewezen wordt op de toxiciteit van tetrabenazine.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 januari 2009.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 1D en 2B50 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## 8. Literatuur

- <sup>1</sup> Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:141-153.
- <sup>2</sup> Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5:181-97.
- <sup>3</sup> Rapport CVZ. 24-09-2007. Tetrabenazine bij (tardieve) dyskinesie als gevolg van de ziekte van Huntington en het gebruik van haloperidol –niet geregistreerde indicatie.
- <sup>4</sup> Gimenez-Roldan S, Mateo D. Huntingtons's disease: tetrabenazine vs. haloperidol in the control for involuntary movements. {gebruik gemaakt van een vertaling uit het Spaans} *Neurologia* 1989; 4 282-7.
- <sup>5</sup> McLellan DL, Chalmers RJ, Johnson RH. A double-blind trial of tetrabenazine, thiopropazate and placebo in patients with chorea. *Lancet* 1974;1:104-106.
- <sup>6</sup> Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006;66:366-372.
- <sup>7</sup> Asher SW, Aminoff MJ. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology* 1981;31:1051-1054.
- <sup>8</sup> Ondo WG, Tintner R, Thomas M, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:300-302.
- <sup>9</sup> Kenney C, Hunter C, Davidson A, Jankovic J. Short-term effects of tetrabenazine on chorea associated with Huntington's disease. *Mov Disord* 2007;22:10-13.
- <sup>10</sup> Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48:358-462.
- <sup>11</sup> Paleacu D, Giladi N, Moore O, et al. Tetrabenazine treatment in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:230-233.
- <sup>12</sup> Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*. 2006;12:2701-20.
- <sup>13</sup> van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, et al. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:35-9.
- <sup>14</sup> Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie Chorea. AWMF-Leitlinien Register Nr. 030/028 (Stand: Oktober 2005). [www.dgn.org](http://www.dgn.org). Geraadpleegd op 2 december 2008.
- <sup>15</sup> Paleacu D. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsych Disease and Treatment* 2007; 3: 545-51.
- <sup>16</sup> Burke RE, Reches A, Traub MM, Ilson J, Swash M, Fahn S. Tetrabenazine induces acute dystonic reactions. *Ann Neurol* 1985;17:200-202.
- <sup>17</sup> Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999;156:1279-1281.
- <sup>18</sup> Kasamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psych* 1972;27:95-99.
- <sup>19</sup> Kasamatsuri H, Chien C, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psych* 1973;130:479-483.
- <sup>20</sup> Jankovic J, Hunter C, Mejia N, Vuong K. Tetrabenazine: effective treatment for tardive dyskinesia. *Mov Disord* 2004;19(Suppl. 9):S73.

## Kostenconsequentieraming van opname van tetrabenazine (Xenazine®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding<sup>1</sup>

De ziekte van Huntington is een erfelijke aandoening die bepaalde delen van de hersenen aantast. De eerste symptomen openbaren zich meestal tussen het 35e en 45e levensjaar, maar kunnen ook eerder of later optreden. Zij bestaan meestal uit onwillekeurige (choreatische) bewegingen die langzaam verergeren: bewegingsonrust in het gezicht en de ledematen en vermindering van evenwicht. In een later stadium ziet men grove, doelloze en onwillekeurige bewegingen van de ledematen, het hoofd en daarna ook van de romp. Het spreken en slikken kan uiteindelijk ernstige problemen opleveren. Chorea is de meest frequente bewegingsstoornis, maar ook andere hyperkinetische (dystonie, myoclonus, tics) en hypokinetische bewegingsstoornissen zoals parkinsonisme (bij juveniele ziekte van Huntington), treden op. Naast bewegingsstoornissen wordt de ziekte ook gekenmerkt door verstandelijke achteruitgang en psychische symptomen. Zoals nader omschreven in het farmacotherapeutisch rapport is er thans geen behandeling om de ziekte van Huntington te genezen of zelfs het beloop te vertragen. De onwillekeurige bewegingen, agitatie en psychotische symptomen worden vaak behandeld met klassieke antipsychotica in lage doseringen. Van de antipsychotica is in Nederland alleen haloperidol geregistreerd voor choreatische bewegingen. Eerder is geconcludeerd dat de toepassing van tetrabenazine bij therapieresistente bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington rationele farmacotherapie is<sup>1</sup>.

In deze kostenconsequentieraming (KCR) worden meer- dan wel minderkosten van opname van tetrabenazine in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) geschat voor de behandeling van patiënten die geen psychose hebben en waarbij antipsychotica onvoldoende effect heeft of niet worden verdragen.

### 2. Uitgangspunten

#### **Aantal patiënten**

De prevalentie wordt geschat op 1 tot 10 per 100.000 mensen in de meeste westerse landen en Noord-Amerika. Dit betekent dat in Nederland ongeveer 1500 mensen aan de ziekte van Huntington lijden. Naar schatting zijn er daarnaast ongeveer 4000 tot 6000 mensen die kans lopen de ziekte te krijgen<sup>2</sup>. De fabrikant geeft aan dat bij ongeveer 90% van de 1500 patiënten die lijden aan de Huntington choreatische bewegingen optreden. Tevens schat de fabrikant dat circa 10% van de patiënten met choreatische bewegingen behandeld zullen worden. Doordat er maar voor een beperkte indicatie een meerwaarde is gegeven door de CFH is het moeilijk een correcte schatting te geven voor het aantal patiënten dat uiteindelijk behandeld zal worden met tetrabenazine. De CFH schat dat mogelijk 5% tot 20% van de patiënten behandeld zal worden met tetrabenazine. Dit komt overeen met 68 tot 270 patiënten.

Tetrabenazine zou eventueel ook off-label gebruikt kunnen worden voor de behandeling van bewegingsstoornissen zoals patiënten met tardieve stereotypie, myoklonie, tardieve dyskinesie, idiopathische dystonie en met het syndroom van Gilles de la Tourette etc<sup>3,4</sup>. De fabrikant geeft aan dat in Frankrijk slechts 8% van het gebruik van tetrabenazine bestemd is voor chorea bij de ziekte van Huntington. Dit betekent dat het off label gebruik 92% is. Aangezien het medicijngebruik in Frankrijk in dit geval niet vergelijkbaar is met Nederland wordt voor deze KCR het off label gebruik gevarieerd tussen 20% en 50%. Het aantal patiënten die behandeld worden met tetrabenazine variëren dan tussen de 84 en 540 patiënten. In de onderstaande tabel zijn de aantallen weergegeven.

Tabel 1. Totaal aantal patiënten behandeld met tetrabenazine (patiënten met chorea die behandeld worden + off label gebruik)

Off label gebruik (%)	5% (68)	15% (203)	20% (270)
20%	84	253	338
30%	96	289	380
40%	113	338	450
50%	135	405	540

### **Duur van het Gebruik**

In deze analyse is er vanuit gegaan dat het aantal patiënten dat behandeld wordt met tetrabenazine constant is in de tijd. Tevens is er in deze analyse aangenomen dat alle patiënten die behandeld worden met tetrabenazine ook gedurende het gehele jaar behandeld worden.

### **Dosis**

De aanvangsdosis is 12,5 mg per dag, welke in de loop van 7 weken getitreerd kan worden tot een maximale dosis van 100 mg per dag. De WHO heeft de DDD vastgesteld op 100 mg, de fabrikant geeft echter aan dat de oorsprong hiervan onduidelijk is en waarschijnlijk is gebaseerd op niet gepubliceerde gebruikersgegevens in een aantal landen. In deze analyse is uitgegaan van een DDD van 75 mg, dit komt overeen met DDD zoals weergegeven door de fabrikant.

### **Kosten**

De prijs, naar opgaaf van de fabrikant, bedraagt € 250 per verpakking van 112 tabletten van 25 mg per stuk. Uitgaande van een DDD van 75 mg bedragen de jaarlijkse kosten per patiënt ongeveer € 2450,-.

### **3. Kostenconsequentieraming**

Doorrekening van bovenstaande uitgangspunten resulteert in meerkosten ten laste van het farmaciebudget. In onderstaande tabel staan deze kosten weergegeven voor een verschillend percentage patiënten dat met tetrabenazine behandeld zal worden en verschillende schattingen van off label gebruik. Afhankelijk van het percentage Huntington patiënten met choreatische bewegingen en off label gebruik kan dit oplopen tot 1,3 miljoen euro per jaar.

Tabel 1. Totale kosten voor patiënten behandeld met tetrabenazine (patiënten met chorea die behandeld worden + off label gebruik)			
	Percentage patiënten met chorea die behandeld zullen worden met tetrabenazine		
Off label gebruik (%)	5%	15%	20%
20%	€ 206.229	€ 618.687	€ 824.916
30%	€ 235.690	€ 707.071	€ 942.761
40%	€ 274.972	€ 824.916	€ 1.099.888
50%	€ 329.967	€ 989.900	€ 1.319.866

### **4. Conclusies**

Opname van tetrabenazine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot 1,3 miljoen euro. Onzekere factoren in deze kostenconsequentie betreffen: het percentage patiënten dat behandeld zal worden met tetrabenazine, de behandelduur en het off-label gebruik.

### **5. Referenties**

1 CFH-rapport. Tetrabenazine bij (tardieve) dyskinesie als gevolg van de ziekte van Huntington en gebruik van haloperidol. <http://www.cvz.nl/>. 24-09-2007

2 Nakamura K, Aminoff MJ. Huntington's disease: clinical characteristics, pathogenesis en therapies. *Drugs of Today* 2007;3:97-116.

3 Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48:358-462.

4 Paleacu D, Giladi N, Moore O, Stern A, Honigman S, Badamy S. Tetrabenazine treatment in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:230-233.