

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
12 juli 2011

Uw kenmerk
Farma-3072889

Datum
9 februari 2012

Ons kenmerk
ZA/2012011034

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH rapport 12/02: fingolimod (Gilenya®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 11 oktober 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot fingolimod (Gilenya®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de assessment rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Fingolimod, beschikbaar in de vorm van tabletten is geïndiceerd (in een dosis van 0,5 mg 1 dd) als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose in de volgende volwassen patiëntengroepen zoals uitgebreid beschreven in de rapportage.

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

Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer heeft fingolimod een gelijke therapeutische waarde als natalizumab.

Bij de behandeling van 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) heeft fingolimod een therapeutische minderwaarde ten opzichte van interferon bèta en glatirameer vanwege onvoldoende gegevens.

Fingolimod kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat bij de behandeling van relapsing-remitting multiple sclerose, fingolimod een gelijke therapeutische waarde heeft als natalizumab. Eventuele opname van fingolimod in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden tussen € 8,2 en € 11,4 miljoen in het derde jaar na opname. Verwacht kan worden dat deze kosten ongeveer gelijk zullen zijn aan de besparingen in het gezondheidsbudget die op zullen treden door substitutie van natalizumab (Tysabri®), dat is opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen.

CVZ adviseert u dan ook om fingolimod (Gilenya®) op te nemen in het GVS op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 12/02
fingolimod (Gilenya®)**

Vastgesteld in de CFH vergadering van 23 januari 2011

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011095313

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8959

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. fingolimod (Gilenya®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling
5	2.a.8. Conclusie therapeutische waarde
5	2.b. Kostenconsequentieraming
5	2.c. Literatuur
6	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. FT rapport fingolimod
2. Kostenconsequentieraming fingolimod

1. Inleiding

In de brief van juli 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over fingolimod (Gilenya®).

2. Nieuwe chemische verbinding

Samenstelling Geregistreeerde indicatie

2.a. fingolimod (Gilenya®)

Capsule 0,5 mg.

Als monotherapie bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS): bij een hoge ziekteactiviteit (in 1 jaar minimaal 1 aanval van gestoorde neurologische functies ('schub') én op hersen-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies) die niet heeft gereageerd op een volledige en geschikte behandeling met een β -interferon of bij snel ontwikkelende ernstige RRMS (in 1 jaar minimaal 2 schubs én – vergeleken met een eerdere hersen-MRI- toename met ten minste één door gadolinium aangekleurde laesie of een significante toename in T2-laesies).

2.a.1. Voorstel fabrikant

Fingolimod is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering 'op basis van een therapeutische meerwaarde in vergelijking met de gebruikelijke of standaardbehandeling, evenals op basis van therapeutische gelijkwaardigheid met minder kosten in vergelijking met de huidige tweedelijnsbehandeling, natalizumab'. De fabrikant claimt voor de geregistreeerde indicaties een therapeutische meerwaarde ten opzichte van natalizumab vanwege een verschil in de frequentie, aard en vooral de ernst van potentiële bijwerkingen.

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.

Andere middelen geregistreerd voor RRMS zijn 3 interferon bèta preparaten, glatirameer en natalizumab; natalizumab is echter niet opgenomen in het GVS, maar op de beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Voor de onderlinge vervangbaarheid van fingolimod wordt daarom alleen vergeleken met interferon bèta en glatirameer. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Fingolimod is slechts beperkt geregistreerd voor 2 subgroepen van relapsing remitting multiple sclerose –patiënten, waarvan de eerste indicatie een duidelijke 2^e lijnsindicatie is. Interferon bèta en glatirameer zijn breder geregistreerd als eerstelijnsbehandeling van RRMS. Behalve bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose met in de voorafgaande twee jaren twee of meer invaliderende

Gelijksoortig indicatiegebied

exacerbaties is interferon bèta 1b ook toepasbaar bij secundair progressieve multiple sclerose; glatirameer ook na het doormaken van een eerste klinische episode bij een groot risico van ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose, en interferon 1a en 1b ook bij een enkele periode van demyelinisatie met daarbij een actief ontstekingsproces, wanneer 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.

Hieruit blijkt dat het geregistreerde toepassingsgebied van interferon bèta en glatirameer breder is dan van fingolimod. Fingolimod is echter in RCT's eveneens breder als eerstelijns indicatie onderzocht. De EMA heeft vervolgens op grond van het veiligheidsprofiel de indicatie ingeperkt tot hoofdzakelijk tweedelijnsgebruik. RRMS kan daarom beschouwd worden als de hoofdindicatie van fingolimod.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

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

Conclusie: Er is een verschil in toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Fingolimod kan worden toegepast bij een leeftijd van 18 jaar en ouder. Interferon bèta en glatirameer zijn evenmin bestemd voor gebruik door kinderen.

Conclusie: De geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport. In de directe en indirecte vergelijking komt fingolimod gemeten op het aantal exacerbaties/jaar als werkzamer naar voren ten opzichte van interferon bèta en glatirameer. Het feit dat de EMA de indicatie van fingolimod op grond van het veiligheidsprofiel heeft ingeperkt tot een meer tweedelijnsgebruik, is een illustratie dat er sprake is van een klinisch relevant verschil in bijwerkingen ten opzichte van interferon bèta en glatirameer.

Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

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

2.a.5. Standaarddosering

nvt

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

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

2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling

Gunstige effecten. In *directe vergelijking* van fingolimod met interferon bèta (Avonex) bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose was fingolimod statistisch significant werkzaam in vermindering van het aantal exacerbaties per jaar, maar was er geen statistisch significant verschil in het effect op ziekteprogressie. De werkzaamheid van fingolimod lijkt in *indirecte vergelijking in de onderzochte populaties* in grote lijnen vergelijkbaar met die van natalizumab, met name op de vermindering van de frequentie van exacerbaties en op MRI-uitkomsten. Op de vertraging van ziekteprogressie lijkt het effect van fingolimod iets geringer dan dat van natalizumab en mitoxantron, maar vergelijkbaar met dat van interferon 1a. Het gaat hier om een beperkt effect op het ziekteverloop op de korte termijn, waarvan de klinische relevantie nog moet worden vastgesteld.

Fingolimod is niet specifiek bij de geregistreerde subindicaties onderzocht. Voor de geregistreerde subpopulaties ontbreken de gegevens om een indirecte vergelijking tussen fingolimod en de andere MS-middelen te maken. Benadering van de geregistreerde indicaties met post-hoc geformuleerde subgroepen heeft diverse manco's.

Ongunstige effecten. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij fingolimod en natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Behandeling met mitoxantron gaat eveneens gepaard met mogelijk nog ernstigere bijwerkingen. Vanwege het heterogene veiligheidsprofiel (bijwerkingen op cardiale, oculaire, immuun-, hepatische en pulmonaire systemen, en verder risico's op infecties, trombo-embolische gebeurtenissen, huidkanker en andere maligniteiten), heeft de EMA fingolimod niet geregistreerd voor de brede populatie, waar het in de RCT's is onderzocht, maar is de indicatie ingeperkt tot 2 subgroepen met een hoge ziekte-activiteit met RRMS, analoog aan de geregistreerde indicatie van natalizumab. Voor deze subgroepen ontbreekt een specifiek overzicht van de ongewenste effecten. Ook zijn er geen gegevens over de bijwerkingen op de lange termijn of over zeldzame bijwerkingen die pas bij grootschaliger gebruik naar voren kunnen komen. Het verschil in aard en ernst van het risicoprofiel tussen fingolimod en natalizumab biedt geen handvatten om een onderscheid tussen beide middelen te maken.

Ervaring. De ervaring met fingolimod is beperkt en geringer dan van interferon bèta, glatirameer en natalizumab.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van fingolimod en natalizumab is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer. Behandeling met fingolimod vereist veel controles vanwege zorgen over het heterogene veiligheidsprofiel.

Gebruiksgemak. Fingolimod heeft het voordeel dat het de enige MS medicatie is die oraal wordt ingenomen. Andere MS medicatie wordt i.m. of i.v. toegediend; natalizumab kan niet via zelfinjectie door de patiënt. Fingolimod heeft het nadeel dat er veel controles (bloedbeeld, op transaminasen, bloeddruk, oogheelkundig) nodig zijn.

2.a.8. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer heeft fingolimod een gelijke therapeutische waarde als natalizumab.

Bij de behandeling van 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) heeft fingolimod een therapeutische minderwaarde ten opzichte van interferon bèta en glatirameer.

2.b. Kostenconsequentieraming

Rekening houdend met een marktpenetratie van 50-70% over 3 jaar zal toepassing van fingolimod gepaard gaan met meerkosten ten last van het farmaciebudget die op kunnen lopen tussen €8,2 en €11,4 miljoen over 3 jaar.

Verwacht kan worden dat deze kosten ongeveer gelijk zullen zijn aan de besparingen in het gezondheidsbudget die op zullen treden door substitutie van natalizumab, dat is opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen. Ook de gevolgen voor eventueel off-label gebruik zullen min of meer kosten-neutraal zijn, omdat de afwegingen daarbij voor fingolimod en natalizumab van dezelfde orde zijn

2.c. Literatuur

Farmacotherapeutisch Rapport fingolimod
Kostenconsequentieraming fingolimod

3. Conclusie

Fingolimod kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat bij de behandeling van RRMS fingolimod een gelijke therapeutische waarde heeft als natalizumab. Eventuele opname van fingolimod in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden tussen €8,2 en €11,4 miljoen over 3 jaar. Verwacht kan worden dat deze kosten ongeveer gelijk zullen zijn aan de besparingen in het gezondheidsbudget die op zullen treden door substitutie van natalizumab, dat is opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen.

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 fingolimod (Gilenya®) bij de indicatie 'relapsing- remitting multiple Sclerose'

Fingolimod Capsule 0,5 mg

Geregistreerde indicatie. "Gilenya is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing- remitting multiple sclerose in de volgende volwassen patiëntengroepen:

1. Patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon. Deze patiënten kunnen worden gedefinieerd als patiënten die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate behandelingskuur met een bèta-interferon (gewoonlijk na minimaal één jaar behandeling). Patiënten moeten in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal 1 schub hebben doorgemaakt en op een craniale MRI moeten minimaal 9 T2-hyperintense laesies of minimaal 1 gadolinium (Gd) aankleurende laesie aantoonbaar zijn. Een 'non-responder' kan ook worden gedefinieerd als een patiënt met een onveranderd of groter aantal schubs in vergelijking met het jaar daarvoor.
2. Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing-remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende schubs in één jaar en met 1 of meer Gd aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significant toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI."

Deze formele indicatieomschrijving neemt zo veel ruimte dat deze in de titel van het rapport wordt samengevat met "relapsing- remitting multiple sclerose".

Dosering. 0,5 mg 1 dd.

Werkingsmechanisme. Sfingosine-1-fosfaat receptormodulator. Het verlaagt het aantal geactiveerde T-cellen in het bloed en in het CZS door binding aan de sfingosine-1-fosfaat receptor-1 (S1P1) op circulerende lymfocyten.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In *directe vergelijking* van fingolimod met interferon bèta (Avonex) bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose was fingolimod statistisch significant werkzaam in vermindering van het aantal exacerbaties per jaar, maar was er geen statistisch significant verschil in het effect op ziekteprogressie. De werkzaamheid van fingolimod lijkt in indirecte vergelijking *in de onderzochte populaties* in grote lijnen vergelijkbaar met die van natalizumab, met name op de vermindering van de frequentie van exacerbaties en op MRI-uitkomsten. Op de vertraging van ziekteprogressie lijkt het effect van fingolimod iets geringer dan dat van natalizumab en mitoxantron, maar vergelijkbaar met dat van interferon 1a. Het gaat hier om een beperkt effect op het ziekteverloop op de korte termijn, waarvan de klinische relevantie nog moet worden vastgesteld. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend. Fingolimod is niet specifiek bij de geregistreerde subindicaties onderzocht. Voor de geregistreerde subpopulaties ontbreken de gegevens om een indirecte vergelijking tussen fingolimod en de andere MS-middelen te maken. Benadering van de geregistreerde indicaties met post-hoc geformuleerde subgroepen heeft diverse manco's.

Ongunstige effecten. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij fingolimod en natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Behandeling met mitoxantron gaat eveneens gepaard met mogelijk nog ernstigere bijwerkingen. Vanwege het heterogene veiligheidsprofiel (bijwerkingen op cardiale, oculaire, immuun-, hepatische en pulmonaire systemen, en verder risico's op infecties, trombo-embolische gebeurtenissen, huidkanker en andere maligniteiten), heeft de EMA fingolimod niet geregistreerd voor de brede populatie, waar het in de RCT's is onderzocht, maar is de indicatie ingeperkt tot 2 subgroepen met een hoge ziekte-activiteit met RRMS, analoog aan de geregistreeerde indicatie van natalizumab. Voor deze subgroepen ontbreekt een specifiek overzicht van de ongewenste effecten. Ook zijn er geen gegevens over de bijwerkingen op de lange termijn of over zeldzame bijwerkingen die pas bij grootschaliger gebruik naar voren kunnen komen. Het verschil in aard en ernst van het risicoprofiel tussen fingolimod en natalizumab biedt geen handvatten om een onderscheid tussen beide middelen te maken.

Ervaring. De ervaring met fingolimod is beperkt en geringer dan van interferon bèta, glatirameer en natalizumab.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van fingolimod en natalizumab is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer. Behandeling met fingolimod vereist veel controles vanwege zorgen over het heterogene veiligheidsprofiel.

Gebruiksgemak. Fingolimod heeft het voordeel dat het de enige MS medicatie is die oraal wordt ingenomen. Andere MS medicatie wordt i.m. of i.v. toegediend; natalizumab kan niet via zelfinjectie door de patiënt. Fingolimod heeft het nadeel dat er veel controles (bloedbeeld, op transaminasen, bloeddruk, oogheelkundig) nodig zijn.

Eindconclusie. Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer heeft fingolimod een gelijke therapeutische waarde als natalizumab.

Bij de behandeling van 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) heeft fingolimod een therapeutische minderwaarde ten opzichte van interferon bèta en glatirameer vanwege onvoldoende gegevens.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. 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.

Er kunnen verschillende vormen van MS worden onderscheiden:

1. '*Relapsing remitting multiple sclerose*' is de aanvalsgewijze vorm, waarmee MS bij 80–90% van de patiënten begint. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm. Aanvallen van functieverlies (relapsen/exacerbaties/schubs) worden afgewisseld met perioden van (gedeeltelijk) herstel (remissies).
2. '*Secundair progressieve multiple sclerose*' is een progressieve vorm, waarnaar ongeveer de helft van de patiënten met relapsing remitting multiple sclerose na ongeveer 10 jaar overgaat. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm, waarbij naast exacerbaties een chronische progressie van functionele beperkingen optreedt.
3. '*Primair progressieve multiple sclerose*'. Deze vanaf het begin van de MS-symptomen progressieve vorm is bij 10–30% van de patiënten aanwezig. Een subtype is de Marburg-variant, een agressieve, snel progressieve vorm op jeugdige leeftijd.

Symptomen. In de *relapsing-remitting fase* komen tijdelijke verergeringen van klachten en verschijnselen (exacerbaties) gemiddeld drie keer per twee jaar voor¹. De uitvalsverschijnselen in de relapsing-remitting fase betreffen meestal stoornissen van het gezichtsvermogen, het gevoel, de functie van de urineblaas en de coördinatie.

De diagnose relapsing remitting multiple sclerose 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 worden voor de diagnose de McDonald criteria gebruikt, waarbij ten minste 1 klinische exacerbatie voldoende is, en MRI-beelden een grotere rol spelen.

Ernst. Normaliter heeft de aandoening geen tot een beperkte invloed op de levensverwachting. Ziekteverloop bij relapsing remitting multiple sclerose; Bij de helft duurt het ten minste 30 jaar voordat de patiënt bij het lopen een stok nodig heeft.

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

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 100.000 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.

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

Daarnaast zijn er de middelen met een mogelijke invloed op het ziekteproces die worden aangeduid als *DMT (disease modifying therapies)*, zoals interferon bèta, glatirameer, natalizumab en mitoxantron. Interferon β -1a en -1b, glatirameer en natalizumab hebben een gunstig effect op het aantal exacerbaties. Interferon β -1a en -1b en glatirameer zijn geregistreerd als eerste lijnsmiddelen. Natalizumab is geregistreerd als een tweede lijnsmiddel met dezelfde indicaties als fingolimod. 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. In de **concept CBO richtlijn Multiple**

Sclerose, 2011 wordt mitoxantron genoemd als behandelalternatief na falen op interferon bèta of glatirameer en in tweede instantie na falen op natalizumab. In de eerdere beoordeling van natalizumab in 2006 heeft de CFH voor natalizumab alleen een potentiële therapeutische meerwaarde vastgesteld voor de subgroep patiënten met relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Interferon β en glatirameer zijn geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS ≤ 5)¹, en met ten minste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorafgaande jaren. Mitoxantron is in het buitenland geregistreerd als tweedelijns behandeling voor verslechterende relapsing remitting multiple sclerose (hierbij is ook in de periode tussen de relapsen de neurologische toestand afwijkend) en voor secundair progressieve multiple sclerose.

Fingolimod is net als natalizumab geregistreerd als monotherapie bij twee subgroepen met relapsing remitting multiple sclerose:

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 sclerose. 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 sclerose kan fingolimod worden vergeleken met doorbehandeling met interferon bèta of met overstappen op glatirameer, natalizumab of mitoxantron. Omdat in het eerste deel van de geregistreerde indicatie van fingolimod alleen wordt gesproken over patiënten die eerder behandeld zijn met interferon bèta, is de fabrikant nadrukkelijk gevraagd om ook een vergelijking met glatirameer. Om zo een gefundeerde uitspraak te kunnen doen op de vraag of inzet van fingolimod wel gerechtvaardigd is voordat ook glatirameer is ingezet.

Bij de populatie in de tweede subgroep kan fingolimod worden vergeleken met behandeling met interferon bèta of glatirameer, natalizumab of mitoxantron. Afgezien is van vergelijking met cladribine (een ander oraal MS middel), omdat de registratie aanvraag recentelijk door de EMA is afgewezen.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 27 juni 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: fingolimod, natalizumab, interferon bèta, glatirameer en mitoxantron.

Relevante trials die zijn gevonden zijn door de fabrikant aan het dossier toegevoegd.

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

Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet</i>	<i>patiënten aantal kenmerken</i>	<i>interventie en controle (mg/dag)</i>	<i>follow-upduur (mnd)</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
---	-------------------------	-----------------------------------	---	----------------------------	------------------------------------	---------------------

¹ Zie onder uitkomstmaten voor de betekenis van EDSS.

Cohen, 2010 ³ TRANSFORMS studie D2302	RCT Fase III	1292	RRMS met ≥ 1 recente exacerbatie EDSS gem. 2,2	fingolimod 0,5 fingolimod 1,25 interferon beta 1a 30 microg/ week	12	aantal exacerbaties/jaar	1 ^e lijns behandeling. Geen placebo arm.
Kappos, 2010 ⁴ FREEDOMS Studie D2301	RCT Fase III	1272	RRMS met tenminste 1 in afgelopen jaar of tenminste 2 in de afgelopen 2 jaar; EDSS gem. 2,3	fingolimod 0,5 fingolimod 1,25 placebo	24	aantal exacerbaties/jaar	1 ^e lijns behandeling.
Khatri, 2011 ⁵ Extensie van TRANSFORMS	Open extensie	1047	RRMS met tenminste 1 recente exacerbatie	fingolimod 0,5 fingolimod 1,25	24	aantal exacerbaties/jaar	Niet dubbelblind; geen vergelijkende arm (placebo of actieve vergelijking)
La Mantia, 2010 ⁶	metanalyse			glatirameer		aantal exacerbaties/jaar	heterogene uitkomsten; 1 ^e lijns behandeling
Martinelli Boneschi, 2003 ⁷	metanalyse			glatirameer			1 ^e lijns behandeling
Nifkar, 2010 ⁸	metanalyse			natalizumab			1 ^e lijns behandeling
Martinelli Boneschi, 2005 ⁹	metanalyse			mitoxantron			

^a **'Concealment of allocation'** refereert aan het geheimhouden van de toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen.

RRMS= relapsing remitting multiple sclerose.

EDSS= Expanded Disability Status Scale. De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS); zie verder onder 3a bij uitkomstmaten.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	reden van verwerpen
Kappos, 2006 ¹⁰ FTY720 D2201 Study	Dit is een proof of concept studie (fase II) bij 281 patiënten waarin andere dagdoses (1,25 mg en 5 mg) fingolimod tov placebo zijn onderzocht, dan nu is geregistreerd. Ook gaat het hier om een 1 ^e lijns behandeling
O'Connor, 2009 ¹¹ , extensie van FTY720 D2201 Study	Idem voor de extensie studie
Comi, 2010 ¹² , extensie van FTY720 D2201 Study	Idem voor de extensie studie

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR fingolimod ¹³	EMA, Londen
SPC fingolimod ¹⁴	EMA, Londen
Conceptrichtlijn Multiple Sclerose, 2011 ¹⁵	CBO
NICE evidence TA report fingolimod, 2011 ¹⁶	NICE
Europese richtlijn, 2005 ¹⁷	EFNS
Britse richtlijnen, 2009 ¹⁸	Association of British Neurologists (ABN)
FT rapport natalizumab	CVZ, 2006

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

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 (piramidiaal, cerebellair, hersenstam, sensorisch darm en blaas en visueel) in het CZS. De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS), waardoor kleine verschillen hoger op de schaal een veel groter effect op de functionaliteit en de kwaliteit van leven weergeven dan dezelfde verschillen lager op de schaal. Bij een EDSS van 4,5 kan de patiënt nog een hele dag werken en zonder hulp en zonder rusten 300 m lopen, terwijl de patiënt bij een EDSS van 7 gebonden is aan een rolstoel. De EMA beschouwt de gemiddelde verandering in EDSS niet als een geschikte uitkomstmaat¹⁹. Falen van de behandeling moet vooraf worden gedefinieerd bv als de toename van de EDSS met 1 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van maximaal 5,5 en met de toename van een halve punt bij een uitgangswaarde groter dan 5,5. 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 percentage patiënten, dat gedurende een bepaalde periode progressie vertoont. De EMA 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 het 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. De CFH net als de EMA van mening dat de invloed op het ziektebeloop apart (bij voorkeur ook als primaire uitkomstmaat) moet worden bepaald naast het effect op het aantal, de ernst en de duur van de exacerbaties.

Tabel 4. Gunstige effecten van fingolimod 0,5 mg in fase III gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met RRMS, na resp 12 en 24 maanden behandeling [Cohen, 2010; Kappos, 2010; EPAR]

	TRANSFORMSstudie (1 jaar)			FREEDOMS studie (2 jaar)		
	fingolimod 0,5 mg (n = 429)	interferon beta-1a, 30 µg (n = 431)	p	fingolimod 0,5 mg (n = 425)	placebo (n = 418)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
aantal exacerbaties op jaarbasis	0,16	0,33	<0,001	0,18	0,40	<0,001
-in subgroep met MS- voorbehandeling	0,26	0,53				
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
percentage patiënten dat exacerbatie vrij blijft tot eind studieduur (12/24 maanden)	83%	71%	<0,001	70%	46%	<0,001
proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie†	6%	8%	ns	17%	24%	<0,05
mediaan (gem) aantal nieuwe of vergroete T2 laesies over resp 12 en 24 mnd.	0,0 (1,7)	1,0 (2,6)	<0,01	0,0 (2,5)	5,0 (9,8)	<0,001
mediaan (gem) aantal gadolinium gekleurde laesies bij resp. 12 en 24 mnd.	0,0 (0,2)	0,0 (0,5)	<0,001	0,0 (0,2)	0,0 (1,1)	<0,001
mediaan (gem) % verandering	-0,2 (-0,3)	-0,4 (-0,5)	<0,001	-0,7 (-0,8)	-1,0 (-1,3)	<0,001

Volgnr: 2011066034

Zaaknummer: 2010137640

definitief

in hersenvolume over resp. 12 en 24 mnd.

De uitkomsten van de 1,25 mg fingolimod zijn niet in deze tabel opgenomen.

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

p in vergelijking met controlearm (placebo of interferon bèta)

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

Evidentie. De werkzaamheid van fingolimod is aangetoond in twee RCT's bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS); zie tabel 4. Beide studies includeerden patiënten met ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of ≥ 1 exacerbatie in het voorafgaande jaar. De Expanded Disability Status Score (EDSS) was tussen 0 en 5,5. Exclusies waren: o.a. patiënten met actieve infectie, diabetes mellitus, met macula oedeem, gebruik van corticosteroiden gedurende de maand voor randomisatie, gebruik van immunoglobulinen of monoklonale antilichamen (o.a. natalizumab) in de 6 maanden voor randomisatie, gebruik van interferon bèta of glatirameer in de 3 maanden voor randomisatie, gebruik ooit van cladribine, cyclofosfamide, of mitoxantron. Verder was uitgesloten: cardiovasculaire ziekten, een pols < 55 slagen, QTc interval > 440 msec, longziekten. De TRANSFORMS studie had als extra exclusie epilepsie-aanval binnen 3 maanden en anamnese van of risico op suïcide poging voor de randomisatie. Het primaire eindpunt was het aantal bevestigde exacerbaties op jaarbasis. Een bevestigde exacerbatie is gedefinieerd als een toename van tenminste 0,5 in EDSS of een toename van 1 punt op 2 verschillende functionele systemen (FS) van de EDSS of 2 punten op een van de functionele systemen (met uitzondering van buik, blaas of cerebraal FS). Een belangrijk secundair eindpunt was de proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie op de EDSS schaal.

De TRANSFORMS studie was een 1 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebo, actieve (interferon bèta-1a)-gecontroleerde studie met 1280 patiënten (n=429 op 0,5 mg, 420 op 1,25 mg, 431 op interferon beta-1a, 30 µg door intramusculaire injectie één maal per week). De mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 36 jaar (18-55 jaar), ziekteduur 5,9 jaar en EDSS-score 2,0. Voor het berekenen van de power is men uitgegaan van 0,55 exacerbaties/jaar in de interferon bèta arm, en een relatief verschil van 20% in de proportie van ziekte progressie na 1 jaar (15% in de placebo arm en 12 % in de fingolimodarm). In deze studie was er tussen de behandelarmen geen statistisch significant verschil op ziekte progressie.

In de extensie van de Transforms studie (**Khatri, 2011**) werden de armen met 0,5 en 1,25 mg fingolimod voortgezet en bleef het effect behouden. De patiënten die in het eerste jaar interferon beta 1a hadden gebruikt werden overgezet op 0,5 en 1,25 mg fingolimod; in deze groep was het aantal exacerbaties/jaar lager tijdens gebruik van fingolimod (0,22 in de arm met 0,5 mg) ,dan in maand 1-12 toen men interferon beta gebruikte.

De FREEDOMS studie had een studieduur van 2 jaar en had als mediane waarden voor baselinekenmerken: leeftijd 37 jaar (18-55 jaar), ziekteduur 6,7 jaar en EDSS-score 2,0. Voor het berekenen van de power van de studie is men uitgegaan van 0,7 exacerbaties/jaar in de placebo-arm, en 0,42 voor fingolimod 1,25 mg en een absoluut verschil van 12% in de proportie van ziekte progressie na 2 jaar (30% in de placebo arm en 18 % in de fingolimodarm).

Er waren in beide RCT's geen significante verschillen tussen de 0,5 mg en 1,25 mg doses met betrekking tot beide eindpunten en geen aanwijzingen voor een dosis-respons relatie. In de EPAR wordt de vraag geopperd of de minimaal effectieve dosering wel is vastgesteld. In de tweejarige Freedoms studie verminderde fingolimod de relapsfrequentie met 54% ten opzichte van placebo. Ook de tijd tot op 3 maanden bevestigde ziekteprogressie, was in de actieve armen langer dan bij gebruik van placebo. In de eenjarige Transforms studie verminderde fingolimod de relapsfrequentie met 52% ten opzichte van interferon bèta 1a (Avonex), maar was er geen statistisch significant verschil in de tijd tot op 3 maanden bevestigde ziekteprogressie.

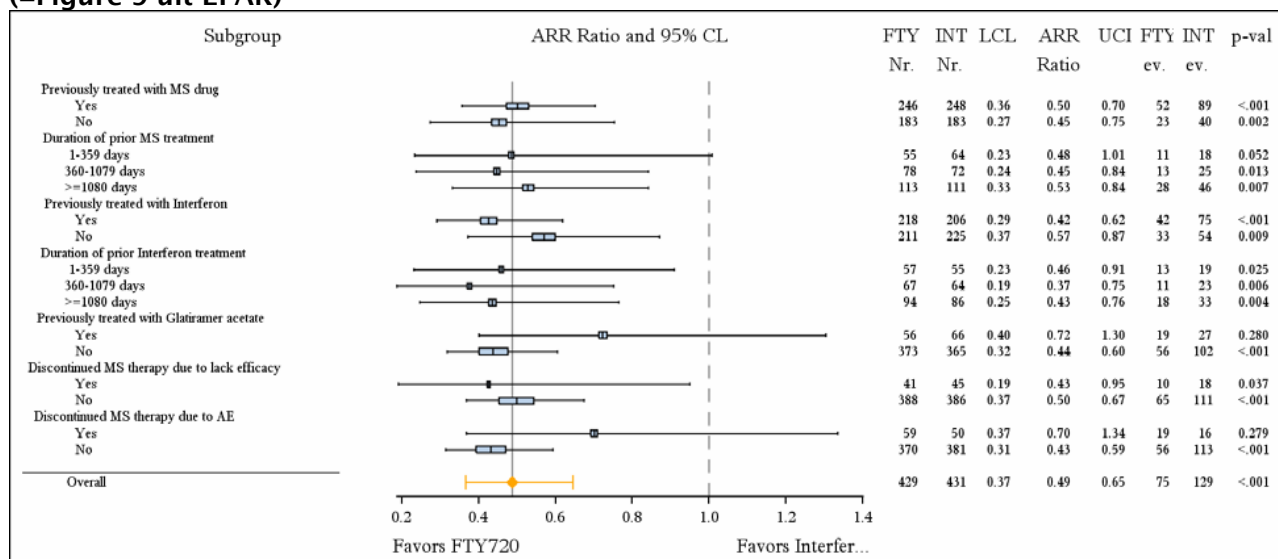
De gepoolde resultaten van Studie D2301 en D2302 tonen een constante en statistisch significante reductie van het aantal exacerbaties op jaarbasis in vergelijking met de comparator in subgroepen gedefinieerd door geslacht, leeftijd, eerdere behandeling van multiple sclerose, ziekteactiviteit of mate van invaliditeit bij aanvang.

Omdat vanwege het heterogene veiligheidsprofiel van fingolimod de aanvankelijk aangevraagde eerstelijns indicatie bij RRMS door de EMA is afgewezen, zijn aanvullende posthoc-analyses uitgevoerd bij subgroepen om te evalueren of er voor een ingeperkte populatie sprake kan zijn van een positieve 'benefit-risk' (EPAR p. 82/117).

Tabel 5a: De MS voorbehandeling van patiënten in de Transforms studie (=tabel 10 uit EPAR)

	FTY720 1.25mg (N=426) n (%)	FTY720 0.5mg (N=431) n (%)	Interferon beta-1a i.m. (N=435) n (%)	Total (N=1292) n (%)
Treatment-naïve patients*	177 (41.5)	193 (44.8)	190 (43.7)	560 (43.3)
Previously treated patients	249 (58.5)	238 (55.2)	245 (56.3)	732 (56.7)
Any interferon beta	209 (49.1)	219 (50.8)	207 (47.6)	635 (49.1)
Interferon beta 1a i.m.	118 (27.7)	119 (27.6)	118 (27.1)	355 (27.5)
Interferon beta 1a s.c.	79 (18.5)	89 (20.6)	72 (16.6)	240 (18.6)
Interferon beta 1b s.c.	57 (13.4)	59 (13.7)	69 (15.9)	185 (14.3)
Glatiramer acetate	67 (15.7)	57 (13.2)	67 (15.4)	191 (14.8)
Natalizumab	3 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.2)	8 (0.6)

Tabel 5b: 'Forest plot' van aantal exacerbaties/jaar (ARR) in Freedoms studie met vergelijking van fingolimod 0.5 mg vs. interferon beta-1a i.m., bij eerdere MS behandeling (ITT populatie) (=Figure 9 uit EPAR)



Tabel 6: De MS voorbehandeling van patiënten in de FREEDOMS studie

	FTY720 1.25mg N=429 n (%)	FTY720 0.5mg N=425 n (%)	Placebo N=418 n (%)	Total N=1272 n (%)
Treatment-naïve patients*	259 (60.4)	244 (57.4)	249 (59.6)	752 (59.1)
Previously treated patients	170 (39.6)	181 (42.6)	169 (40.4)	520 (40.9)
Any Interferon beta	125 (29.1)	127 (29.9)	115 (27.5)	367 (28.9)
Interferon beta 1a i.m.	50 (11.7)	65 (15.3)	60 (14.4)	175 (13.8)
Interferon beta 1a s.c.	53 (12.4)	56 (13.2)	49 (11.7)	158 (12.4)
Interferon beta 1b s.c.	44 (10.3)	41 (9.6)	44 (10.5)	129 (10.1)
Glatiramer acetate	52 (12.1)	42 (9.9)	44 (10.5)	138 (10.8)
Natalizumab	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)	7 (0.6)
Other MS medications	43 (10.0)	46 (10.8)	52 (12.4)	141 (11.1)

In de EPAR zijn bij patiënten een hoge ziekte activiteit met RRMS verschillende additionele analyses beschreven van diverse subgroepen:

- Subgroepen gebaseerd op het middel waarmee eerder was voorbehandeld (interferon bèta, glatirameer),
- Subgroepen gebaseerd op de duur van de eerdere behandeling
- Subgroepen gebaseerd op de reden van staken van de eerdere behandeling (onvoldoende werkzaamheid, bijwerkingen)

Bij andere posthoc vastgestelde subgroepen, waren o.a.:

- **#1: *Recent voorbehandeld met klinische activiteit.*** Het gaat om patiënten die tenminste 6 maanden een ziektemodificerend MS middel hadden gebruikt en die in het jaar voor de start van de RCT nog behandeld werden, met in dat jaar ten minste 1 exacerbatie, terwijl men al dan niet het MS middel gebruikte. De exacerbatie kan zowel tijdens als niet tijdens gebruik van het MS-middel zijn opgetreden.
- **#2: *Non-responders.*** Het gaat om patiënten die tenminste 6 maanden een ziektemodificerend MS middel hadden gebruikt en die in het jaar voor de start van de RCT nog op behandeling waren, met in het afgelopen jaar ten minste 1 exacerbatie, terwijl men het MS middel gebruikte. Dit is een subgroep van #1. NB gezien de exclusie in beide RCT's dat patiënten gedurende 3 maanden vóór randomisatie geen interferon bèta of glatirameer mochten hebben gebruikt, is de exacerbatie waarschijnlijk in de 3-6 maanden zonder medicatie vóór de start met de fingolimodstudie opgetreden.
- **#3: *Recent voorbehandeld met klinische en MRI-activiteit.*** Het gaat om patiënten die tenminste 6 maanden een ziektemodificerend MS middel hadden gebruikt en die in het jaar voor de start van de RCT nog behandeld werden, en in dat jaar ten minste 1 exacerbatie hadden, terwijl men al dan niet het MS middel gebruikte. Een extra voorwaarde is dat de patiënten op het baseline MRI ten minste één Gd-gekleurde lesie moeten hebben. De exacerbatie kan zowel tijdens als niet tijdens gebruik van het MS-middel zijn opgetreden. Dit is een andere subgroep van #1.
- **#4: *actieve patiënten of non responders met MRI activiteit.*** Het gaat om de combinatie van 2 groepen patiënten: 1. actieve patiënten met ≥ 2 exacerbaties in het afgelopen jaar met tenminste 1 Gd aangekleurde laesie die al dan niet met een ander MS middel zijn voorbehandeld en 2. de groep non-responders met MRI-activiteit (= groep #2 met ten minste 1 Gd-aangekleurde laesie).

De resultaten van de additionele post hoc subgroepanalyses bij patiënten een hoge ziekte activiteit met RRMS waren voor de primaire uitkomstmaat (exacerbaties/jaar) in het algemeen consistent met de uitkomsten van de RCT's. Voor de beoordeling van de meerwaarde ten opzichte van interferon bèta is de **directe vergelijking met interferon bèta** van belang. Uit **tabel 5b** blijkt dat alleen voor de subgroep die eerder was behandeld met glatirameer en voor de subgroep die eerder MS-gebruik had gestaakt vanwege bijwerkingen er geen statistisch significant verschil in werkzaamheid tussen fingolimod en interferon bèta was.

Verder heeft de EMA de Scientific Advisory Group on Neurology (SAG-N) om advies gevraagd over de plaats van fingolimod bij MS. De conclusie van de SAG-N (EPAR o. 83/117) was o.a.:

- Vanwege het veiligheidsprofiel komt fingolimod niet in aanmerking voor een eerstelijns plaats. Het is wel werkzaam en is mogelijk van waarde als aanvulling aan de huidige DMT's
- de werkzaamheid van fingolimod is in grote lijnen vergelijkbaar met die van natalizumab.
- De werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van andere DMT's dan Avonex, kan alleen in direct vergelijkende studies worden bepaald.
- Voor de subgroep 'met hoge ziekte activiteit' is een significante toename in laesies niet goed gedefinieerd.
- Intolerantie voor andere MS-middelen zou ook moeten betekenen dat glatirameer eerst is geprobeerd. Het is echter niet consistent met de indicatie van natalizumab om intolerantie voor andere MS-middelen in de indicatie te op te nemen.

Op grond van de aanbevelingen van de SAG-N en omdat in de subgroepanalyses werkzaamheid consistent naar voren is gekomen, is een tweedelijnsindicatie analoog aan die van natalizumab vastgesteld, onder de voorwaarde dat nadere lange termijn data uit lopende studies zullen worden gebruikt voor monitoring van de 'benefit-risk' verhouding.

Indirecte vergelijking

In eerste instantie wordt afgegaan op de direct vergelijkende studie van fingolimod met interferon bèta 1a. Daarnaast zijn in tabel 7 de uitkomsten van belangrijke (placebogecontroleerde) studies van fingolimod, natalizumab, interferon β en glatirameer als monotherapie bij relapsing remitting multiple sclerose naast elkaar gezet. In al de opgenomen studies met fingolimod, natalizumab, interferon bèta en glatirameer gaat het om een inzet in de eerste lijn.

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

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

De fabrikant maakt in het dossier een indirecte vergelijking tussen fingolimod en natalizumab en interferon bèta. De fabrikant stelt (p.17/72) dat verschillen in studieopzet (het gebruik van verschillende definities van ziekteprogressie) en verschillen in de studiepopulaties (percentage behandelnaïeve patiënten, uitgangswaarden) van een vergelijking bemoeilijken. Een extra probleem voor de indirecte vergelijking van fingolimod is dat de placebowaarde in de Freedoms studie met fingolimod veel lager is van die van alle andere studies. Rekeninghoudend met deze kanttekeningen lijkt fingolimod net als natalizumab²⁰ in een indirecte vergelijking 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 fingolimod (7%) daarentegen iets geringer dan dat van natalizumab in de AFFIRM studie (12%) en dan dat in de onderzoeken met interferon bèta 1a (12 en 13 %). In een niet-placebogecontroleerde directe vergelijking tussen fingolimod en interferon bèta 1a (Avonex) was er echter geen statistisch significant verschil tussen beide middelen in ziekte progressie.

Interferon bèta en glatirameer verminderen in de registratiestudies bij relapsing remitting multiple sclerose met een lichte tot matige handicap (functionele beperking van maximaal 5,5 op de 'expanded disability status scale' (EDSS \leq 5), waarbij men nog zonder hulp kan lopen) het aantal exacerbaties met ongeveer 30%. De preparaten verminderen het ontstaan van (nieuwe) actieve laesies op MRI en vertragen bovendien de toename van het volume van actieve laesies op MRI. 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.

Tabel 7: dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van fingolimod, natalizumab, interferon β en glatirameer als monotherapie bij relapsing remitting multiple sclerose:

		Uitgangswaarden		Uitkomsten			
		exacerbaties	EDSS	Exacerbaties		Aanhoudende progressie*	
		per jaar		per jaar	Relatief verschil (%)	bij (%)	Absoluut verschil (%)
FREEDOMS; 2 jaar; n=843	fingolimod 0,5		2,3	0,18 ^a	-54	17 ^a	-7
	fingolimod 1,25		2,4				
	placebo		2,5				
AFFIRM ²¹ , 2006, 2 jaar, N=842	Natalizumab i.v. inf. 300 mg		2,3	0,24 ^a	-67	17 ^a	-12
	placebo		2,3				
Avonex MSCRG ^{22, 23, 24, 25} 1996; 104 wk; n=301	INF β 1a 6 MIU (30 μ g) i.m.		2,4	0,67 (ns)	-18(ns)	21,9 ^{a, b}	-13
	1x/week		0,82				
	Placebo		2,3			34,9	
Rebif PRISMS ^{26, 27} ; 1998; 2 jaar; n=560	INF β 1a 6 MIU(22 μ g) s.c.		2,5	0,91 ^a	-29	27 ^a	-12
	3x/week		2,5				
	INF β 1a 12 MIU(44 μ g) s.c		2,5				
	3x/week		2,4	1,28		39	
	Placebo						

Volgnr: 2011066034
Zaaknummer: 2010137640

definitief

Rebif OWIMS²⁸ 1999; n=293	INFβ 1a 6 MIU(22 μg) s.c. 1x/week	2,7	1,08 ^c	-		
	INFβ 1a 12 MIU(44 μg) s.c. 1x/week	2,6	0,87 ^c	-19		
	Placebo	2,6	1,08 ^c			
Betaferon INFβ²⁹; 1995; 2 jr; N=372	INFβ 1b 1,6 MIU s.c.om de dag	3,0	0,84 ^a	-34	22 (ns)	-10(ns)
	INFβ 1b 8 MIU s.c.om de dag Placebo	2,8	1,27		32	
Bornstein BM et al, 1987³⁰; 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, 1995³¹; 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 1998³²; 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, 2001³³; 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=≤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 review³⁴ (Rice, 2001) blijkt uit de resultaten van vijf onderzoeken bij relapsing remitting multiple sclerose dat het gepoolde risico op nieuwe exacerbaties met 23% vermindert, van 68% naar 50%. En volgens de gepoolde de resultaten van drie onderzoeken vermindert het percentage waarbij de ziekteprogressie toeneemt (toename van de EDSS met minstens 1 punt gedurende minstens 3 of 6 mnd) van 29% in de placebogroep naar 20% in de met interferon β behandelde groep.

In een Cochrane review (La Mantia, 2010) bleek glatirameer een vermindering te geven van het gemiddeld aantal exacerbaties na 1 jaar met 35%, na 2 jaar met 51% en na 35 maanden met 63%. Er werd echter een grote heterogeniteit tussen de studies in de gepoolde analyse vastgesteld. Verder blijkt dat er ondanks een afname in gemiddelde EDSS na 2 jaar (-0,33) en na 35 maanden (-0,64) geen statistisch significant effect op ziekteprogressie is aangetoond. In een meta-analyse van 3 RCT's met glatirameer (Martinelli Boneschi, 2003) was het aantal exacerbaties/jaar 0,82 in de gepoolde glatirameergroepen en 1,14 in de gepoolde placebo-groepen; een relatieve reductie van 26%.

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 RCT³⁵ 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 afgenomen³⁶.

Tabel 8: gemiddelde 2 jaars uitkomsten bij relapsing remitting multiple sclerose vergeleken met placebo; overgenomen uit Goodin, 2006 en aangevuld met gegevens van fingolimod

	Geneesmiddelen	uitgangs waarde EDSS	Uitkomst op relatieve vermindering tov placebo(%)			
			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)	
AFFIRM, 2006, 2 jaar; n=842	Natalizumab 300 mg, i.v. 1x/maand	2,3	-68	-42	-83	-92
Freedoms, 2010, 2 jaar; n=843	fingolimod 0,5 mg/dag	2,3	-54	-30	-74	-82

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

Extrapolatie.

Extrapolatie van de RCT's met fingolimod naar de geregistreerde indicatie is problematisch om de volgende redenen:

- de subpopulaties, die de geregistreerde indicaties moeten benaderen, zijn post-hoc gedefinieerd.
- in de Transforms-studie was 57% van de patiënten studie voorbehandeld met DMT (disease modifying therapies) waarvan 47% met interferon bèta en in de Freedomstudie 41%.
- de benadering van de geregistreerde indicaties door subgroepen heeft diverse manco's: in feite is bij een populatie die niet reageerde op interferon bèta, interferon bèta gebruikt als vergelijkende behandeling. Dit betekent dat in feite is vergeleken met voortzetten van een ineffectieve, op zijn best onvoldoende werkzame behandeling. Dit wordt geïllustreerd uit het feit dat het aantal exacerbaties in de Avonex arm in de Transforms studie 0,51 was en die in de placebo arm van Freedom 0,54. Het verschil tussen Avonex en placebo is erg klein.
- Een ander manco: Het is niet duidelijk of het wel gaat om uitbehandelde patiënten, die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate behandelingskuur (minimale behandelduur 1 jaar). De door de EMA uitgevoerd subgroepanalyses, zijn allemaal geënt op een minimale behandelduur van een half jaar, terwijl de geregistreerde indicatie een periode van minimaal 1 jaar hanteert.
- Ook de SAG-N groep (EPAR p. 83/117) was van mening dat voor een onvoldoende respons een behandeling van 6 maanden te kort is.
- Een ander probleem bij de formulering en interpretatie van de subgroepen is dat in de studies met fingolimod één van de exclusiecriteria was dat in de 3 maanden voor de start van de studie patiënten juist niet behandeld mochten zijn met interferon bèta of glatirameer.

Voor de beoordeling door de NICE heeft de fabrikant analyses voor andere subgroepen aangeleverd, dan de subgroepen die door de EMA zijn onderscheiden:

Subgroep 1a: patiënten die zijn voorbehandeld met interferon bèta en/of glatirameer én ≥ 1 exacerbatie in het afgelopen jaar + óf ≥ 1 Gd aangekleurde laesie óf een T2 volume $> 0,5$ ml.

Subgroep 1b: patiënten die zijn voorbehandeld met interferon bèta en/of glatirameer én die evenveel of meer exacerbaties hadden in jaar 1 dan in jaar 2. Dit betreft 20% van de Freedoms populatie en 44% van de Transforms populatie.

Subgroep 2: patiënten met ≥ 2 exacerbaties in het afgelopen jaar + ≥ 1 Gd aangekleurde T1-laesies.

Subgroep 1b zonder groep 2.

De NICE achtte een 'mixed treatment comparison' van 18 RCT's met als vergelijkende behandelingen natalizumab, interferon bèta en glatirameer vanwege de heterogeniteit tussen de studies niet geschikt. Een indirecte vergelijking is uitgevoerd. Hierbij is de werkzaamheid van Avonex tov placebo gedestilleerd uit de Freedoms en Transforms studies.

Het voordeel van de door de NICE beschreven analyses is dat de subgroepen beter aansluiten bij de geregistreerde indicaties. Het belangrijkste probleem is dat geen onderscheid wordt gemaakt in voorbehandeling met interferon beta en glatirameer. Het beeld blijft dat interferon bèta is gebruikt als vergelijkende behandeling in een populatie die voor een groot deel juist niet reageerde op interferon bèta. Ook door de NICE zijn diverse extra probleempunten met betrekking tot de subgroepen beschreven:

- de diverse subgroepen overlappen en door het ontbreken van de juiste gegevens is de mate van overlap onduidelijk.
- De RCT's zijn multicenter en multinational. Transforms: 172 centra in 18 landen. Freedoms: 138 centra en 22 landen. De EDSS uitgangsscores zijn laag: 2,2 en 2,3.
- In populatie 1b, een populatie die niet reageerde op interferon bèta, is interferon bèta gebruikt als vergelijkende behandeling. Dit betekent dat in feite is vergeleken met voortzetten van een ineffectieve op zijn hoogst onvoldoende werkzame behandeling. Dit wordt geïllustreerd uit het feit dat het aantal exacerbatie uit de Avonex arm in Transforms 0,51 was en die in de placebo arm van Freedom 0,54. Het verschil tussen Avonex en placebo is erg klein.
- Hoewel er in een meta-analyse geen statistisch significante verschillen tussen de diverse interferonbèta preparaten naar voren is gekomen, is er in het MS-veld discussie en wordt Avonex als een van de wat minder werkzame interferon bèta's beschouwd.

Andere probleempunten die extrapolatie bemoeilijken:

- Een studieduur van 1 jaar als in de Transforms studie is te kort voor een indicatie als MS.
- Het aantal exacerbaties/jaar was voor de vergelijkende arm in de fingolimod studie veel lager dan in een algemene populatie en in recente studiepopulaties, nl 0,40 vergeleken met 0,78 voor de placebo arm in de AFFIRM studie met natalizumab.

Discussie. Net als bij natalizumab is de goedgekeurde indicatie van fingolimod aanmerkelijk beperkter dan waarvoor het in de registratiestudies is onderzocht. Beide middelen zijn niet specifiek bij de geregistreerde subindicaties onderzocht. In de Freedomstudie was 41% van de patiënten studie voorbehandeld met een DMT (disease modifying therapy waarvan 29% met interferon bèta, 11% met glatirameer, 1% met natalizumab en 11% met andere MS-medicatie. Voor natalizumab waren slechts 20-25% van de patiënten uit de AFFIRM studie voorbehandeld. Voor de RCT's met fingolimod zijn post-hoc subgroepen geformuleerd. De CFH gaat in de regel niet af op subgroepanalyses, met name niet als deze subgroepen posthoc zijn gedefinieerd. Ook verder heeft de benadering van de geregistreerde indicaties door subgroepen diverse manco'. Uitkomsten van subgroepanalyses zijn niet bruikbaar voor een indirecte vergelijking met de andere MS middelen. Een indirecte vergelijking bij *de geregistreerde indicaties* via subgroepanalyses is daarom niet mogelijk. Hierdoor ontbreekt inzicht hoe bij de geregistreerde indicatie het effect van fingolimod zich verhoudt tot dat van interferon bèta en dat van glatirameer.

In tabel 7 en 8 blijkt dat *in de onderzochte populaties* fingolimod in grote lijnen met name op de vermindering van de frequentie van exacerbaties en op MRI-uitkomsten vergelijkbaar lijkt met natalizumab. Op de vermindering in ziekteprogressie lijkt het effect van fingolimod geringer dan van natalizumab en mitoxantron en vergelijkbaar met dat van interferon 1a.

Uit de *directe vergelijking* van fingolimod met interferon bèta blijkt fingolimod aanmerkelijk en statistisch significant werkzamer in vermindering van het aantal exacerbaties/jaar, maar was er geen statistisch significant verschil in het effect op ziekteprogressie. Uit subgroepanalyse (**tabel 5b**) van de directe vergelijking zijn er voor de vermindering van het aantal exacerbaties/jaar aanwijzingen dat fingolimod werkzamer is dan behandeling met Avonex na eerder gebruik van een interferon bèta preparaat; deze aanwijzingen zijn er niet voor de subgroep die eerder was behandeld met glatirameer en evenmin voor de subgroep die eerder MS-gebruik had gestaakt vanwege bijwerkingen. De subgroep, die eerder was behandeld met glatirameer, is relatief klein, waardoor deze analyse weinig power heeft. Terwijl aan de andere kant voor de eerdere

behandeling met interferon bèta 3 preparaten zijn gecombineerd, waardoor deze subgroep groter is, en deze analyse meer power heeft. Opsplitsing van de interferongroep in 3 subgroepen zou weer een ander beeld geven. De CFH baseert haar oordelen in beginsel niet op posthoc subgroepanalyses en ziet geen aanleiding om in dit geval een uitzondering te maken. De subgroepanalyses geven alleen een indicatie welke gegevens er voor de geregistreerde subgroep beschikbaar zijn.

Dit betekent dat van fingolimod niet is aangetoond dat het werkzamer is dan interferon bèta na eerdere behandeling met glatirameer. Ook ontbreken de gegevens over de relatieve werkzaamheid van fingolimod ten opzichte van glatirameer na eerdere behandeling met interferon bèta. Voor de EMA vormde de vergelijkbaar geachte werkzaamheid aan natalizumab een argument om de indicatie te formuleren gelijk aan die van natalizumab.

Conclusie. In *directe vergelijking* van fingolimod met interferon bèta (Avonex) bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose was fingolimod statistisch significant werkzamer in vermindering van het aantal exacerbaties per jaar, maar was er geen statistisch significant verschil in het effect op ziekteprogressie. De werkzaamheid van fingolimod lijkt in indirecte vergelijking *in de onderzochte populaties* in grote lijnen vergelijkbaar met dat van natalizumab, met name op de vermindering van de frequentie van exacerbaties en op MRI-uitkomsten. Op de vertraging van ziekteprogressie lijkt het effect van fingolimod iets geringer dan dat van natalizumab en mitoxantron, maar vergelijkbaar met dat van interferon 1a. Het gaat hier om een beperkt effect op het ziekteverloop op de korte termijn, waarvan de klinische relevantie nog moet worden vastgesteld. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend. Fingolimod is niet specifiek bij de geregistreerde subindicaties onderzocht. Voor de geregistreerde subpopulaties ontbreken de gegevens om een indirecte vergelijking tussen fingolimod en de andere MS-middelen te maken. Benadering van de geregistreerde indicaties met post-hoc geformuleerde subgroepen heeft diverse manco's.

3b Ongunstige effecten

Tabel 9. Bijwerkingen van fingolimod en vergeleken behandelingen

	<i>fingolimod</i>	<i>Interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>	<i>natalizumab</i>
meest frequent	Zeer vaak: griep, hoesten, diarree, rugpijn, verhoogde ALTconcentratie. Vaak (1-10%): herpesvirusinfectie, bronchitis, sinusitis, gastro-enteritis, tinea-infectie, lymfopenie, leukopenie, depressie, duizeligheid, paresthesie, migraine, wazig zien, oogpijn, bradycardie, atrioventriculaire blok, hypertensie, eczeem, alopecia, pruritus, asthenie, verhoogde GGTconcentratie, verhoogde leverenzymen, abnormale leverfunctietest, verhoogde triglyceriden, afname lichaamsgewicht.	Zeer vaak (> 10%): leukopenie, lymfopenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie, voorbijgaand griepachtig beeld met algehele malaise (bij 70% binnen 6 mnd.), reacties of ontsteking op de injectieplaats (bij 30%), hoofdpijn, asymptomatische transaminase verhoging.	Zeer vaak (> 10%): reacties op de injectieplaats; post-injectie reactie met: vasodilatatie, pijn op de borst, dyspneu, palpitaties of tachycardie. Misselijkheid, angst, depressie, hoofdpijn, griep, infectie, rugpijn, artralgie, asthenie.	Infusiegerelateerde bijwerkingen (tijdens of < 1 uur na infusie) bij 23% (t.o.v. 19% bij placebo). Vaak (1-10%): urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, braken, misselijkheid, artralgie, rigor, pyrexie, vermoeidheid, overgevoeligheidsreacties (huiduitslag, urticaria).
ernstig	verlaging van de hartslag, infecties (2 fatale herpesinfecties), macula-oedeem, ademnood en leverproblemen. Verder is gemeld: lymfomen (waarvan 1 fataal); posterieur leukencefalopathiesyndroom (PRES), acute gedissemineerde encefalomyelitis-achtige symptomen (ADEM) (1 fataal geval).	Ernstige depressie en/of zelfmoordneiging. Verder is gemeld: ernstige leverbeschadiging, ernstige huidreacties	Zelden (< 0,01 – 0,1%): anafylactische reacties.	Bij < 1%: anafylactische reacties. Verder is gemeld: Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (met fataal verloop), ernstige gevallen van herpesencefalitis (waaronder een fataal geval).

Evidentie.

Er is onzekerheid in kennis over de ongunstige effecten van fingolimod. De totaal 1.703 patiënten, die fingolimod (0,5 of 1,25 mg) in de 2 fase III RCT's (TRANSFORMS en FREEDOMS) gebruikten, vormden de veiligheidspopulatie (SPC).

In de FREEDOMS -studie waren de meest frequent voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 10\%$) met 0,5 mg: hoofdpijn, griep, diarree, rugpijn, verhoogde leverenzymen en hoest. De meest frequent voorkomende bijwerking gemeld met 0,5 mg dosis die leidde tot onderbreking van de behandeling was een verhoging van de serumtransaminase (3,8%). De bijwerkingen in de TRANSFORMS studie waren het percentage bijwerkingen op fingolimod en interferon bèta over het algemeen vergelijkbaar. In deze directe vergelijking staakte 3,7% het gebruik in de arm met interferon beta, vergeleken met 5,6% en 10% in de armen met resp 0,5 mg en 1,25 mg fingolimod. Ernstige bijwerkingen: verlaging van de hartslag, infecties, macula-oedeem, ademnood en leverproblemen. In de FREEDOMS-studie waren de meest ernstige bijwerkingen met 0,5 mg-dosis: infecties, macula-oedeem en voorbijgaande atrioventriculair blok bij aanvang van de behandeling. In de direct vergelijkende TRANSFORMS studie traden ernstige bijwerkingen op bij 5,8% in de arm met interferon beta, vergeleken met 7% en 10,7% in de armen met resp 0,5 mg en 1,25 mg fingolimod. Bradycardie en AV-block traden alleen op bij fingolimod en waren dosisafhankelijk. Melanoom en borstkanker traden alleen op bij fingolimod. Drie gevallen van lymfomen, inclusief een fataal geval van Epstein-Barr virus (EBV) positieve B-cel lymfoom, zijn gemeld in een populatie van meer dan 4.000 patiënten (ongeveer 10.000 patiëntjaren) die behandeld werden met fingolimod in de aanbevolen dosering van 0,5 mg of hoger tijdens het klinische programma in multiple sclerose. Deze incidentie bedroeg 3 in 10.000 patiëntjaren (95% CI: 0,6-8,8 per 10.000 patiëntjaren) vergeleken met een achtergrond incidentie van 1,9 op de 10.000 patiëntjaren in de algemene bevolking. Twee fatale gevallen van herpesinfectie traden op bij de hogere 1,25 mg dosering: één geval van herpes simplex encefalitis en een geval van primair gedissemineerde varicellazosterinfectie. Enkele gevallen van ernstige neurologische bijwerkingen zijn gemeld: 2 gevallen van reversibel posterieur leukoencefalopathie-syndroom (PRES), en 1 fataal geval van acute gedissemineerde encefalomyelitis-achtige symptomen (ADEM). Verder is gemeld bij hogere doses: ischemische en hemorrhagische beroerte, perifere arteriële occlusieve ziekte. In een recente alert van de EMA dd 19 januari 2012³⁷ zijn 7 gevallen gemeld van onverklaarbare dood en cardiovasculaire gebeurtenissen die na inname van fingolimod zijn opgetreden, zonder dat nog duidelijk is of deze gebeurtenissen wel aan fingolimod kunnen worden toegeschreven. Het gaat om 4 gevallen van plotselinge dood en 3 doden door een myocardinfarct. Naar verwachting zal de EMA in maart 2012 een review over de risk-benefit verhouding uitbrengen, waarin deze nieuwe ernstige bijwerkingen zijn meegenomen. Tot die tijd adviseert men extra maatregelen bij het starten met fingolimod: vóór de start en gedurende tenminste 6 uur na een eerste inname van fingolimod ECG monitoring en gedurende de eerste 6 uur elk uur controle van bloeddruk en pols. Veiligheidsprofiel. Vanwege het heterogene veiligheidsprofiel heeft de EMA fingolimod niet geregistreerd voor de brede populatie in de RCT's, maar is de indicatie ingeperkt tot 2 subgroepen met een hoge ziekte-activiteit met RRMS, zoals geregistreerd. Veiligheidsrisico's zijn de effecten van fingolimod op cardiale, oculaire, immuun, hepatische en pulmonaire systemen. Onduidelijkheid is er o.a. over de volgende risico's: hypertensie, verhoogde leverenzymen, macula-oedeem, infecties, trombo-embolische gebeurtenissen, huidkanker en andere maligniteiten, evenals over neurologische problemen als PRES syndromen en ADEM. Deze risico's zullen in een 5-jarige veiligheidsstudie in het kader van het risicomangement plan in kaart worden gebracht. Over de ongunstige effecten van natalizumab en het risico op PML is nu meer zekerheid. Het risico van PML bij gebruik van natalizumab neemt toe afhankelijk van de gebruiksduur, met name na een gebruiksduur van 2 jaar of meer; de kans bedraagt dan circa 1 op 1000 gebruikers. Het is niet bekend of na een gebruiksduur van 3-4 jaar de kans op PML blijft stijgen, omdat er maar beperkte ervaring is met een behandelduur langer dan 4 jaar. Andere risicofactoren voor PML zijn: eerdere behandeling met immunosuppressiva; bij antilichamen tegen het JC-virus in het bloed, die er op wijzen dat de patiënt is geïnfecteerd met het virus. Bij patiënten met bovengenoemde 3 risicofactoren is de kans op PML toegenomen tot ongeveer 9 op 1000. Andere opportunistische infecties waarvan sommige fataal waren, zijn voornamelijk gemeld bij patiënten met de ziekte van Crohn die immuungecompromitteerd waren en bij significante comorbiditeit. Het risico van herpesinfecties is toegenomen; ernstige gevallen van herpesencefalitis zijn gemeld. **Extrapolatie**. Voor de 2 geregistreerde subgroepen ontbreekt voor fingolimod een specifiek overzicht van de ongewenste effecten. De ongewenste effecten zijn geëxtrapoleerd vanuit de RCT's waar fingolimod voor een bredere indicatie is ingezet. **Discussie**. De CFH sluit zich aan bij de opvatting van de SAG-N (EPAR p. 83/117) dat het verschil in aard en ernst van het risicoprofiel tussen fingolimod en natalizumab geen handvaten biedt om een onderscheid tussen beide middelen te maken. Voor fingolimod ontbreekt een specifieke evaluatie van de veiligheid in de geregistreerde subgroepen met een hoge ziekte-activiteit. De bijwerkingen van interferon bèta en glatirameer 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.

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. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij fingolimod en natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Behandeling met mitoxantron gaat eveneens gepaard met mogelijk nog ernstigere bijwerkingen. Vanwege het heterogene veiligheidsprofiel (bijwerkingen op cardiale, oculaire, immuun-, hepatische en pulmonaire systemen, en verder risico's op infecties, trombo-embolische gebeurtenissen, huidkanker en andere maligniteiten), heeft de EMA fingolimod niet geregistreerd voor de brede populatie, waar het in de RCT's is onderzocht, maar is de indicatie ingeperkt tot 2 subgroepen met een hoge ziekte-activiteit met RRMS, analoog aan de geregistreerde indicatie van natalizumab. Voor deze subgroepen ontbreekt een specifiek overzicht van de ongewenste effecten. Ook zijn er geen gegevens over de bijwerkingen op de lange termijn of over zeldzame bijwerkingen die pas bij grootschaliger gebruik naar voren kunnen komen. Het verschil in aard en ernst van het risicoprofiel tussen fingolimod en natalizumab biedt geen handvatten om een onderscheid tussen beide middelen te maken.

3c1 Ervaring

Tabel 10. Ervaring met fingolimod en vergeleken behandelingen*

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

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

Conclusie. De ervaring met fingolimod is beperkt en geringer dan van interferon bèta, glatirameer en natalizumab.

3c2 Toepasbaarheid

Alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid zijn vermeld.

Fingolimod en natalizumab zijn slechts beperkt voor 2 subgroepen van relapsing remitting multiple sclerose -patiënten geregistreerd. 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; glatirameer ook na het doormaken van een eerste klinische episode bij een groot risico van ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose, en interferon 1a en 1b ook bij een enkele periode van demyelinisatie met daarbij een actief ontstekingsproces, wanneer 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.

Contra-indicaties: Fingolimod: Bekend immunodeficiëntiesyndroom. Een verhoogd risico op opportunistische infecties, zoals bij immunogecompromitteerde patiënten. Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties (hepatitis, tuberculose). Maligne aandoeningen anders dan basaalcelcarcinoom. Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).

Natalizumab heeft in grote lijnen vergelijkbare contra-indicaties: Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Een verhoogd risico op opportunistische infecties, zoals bij immunogecompromitteerde patiënten. Maligne aandoeningen anders dan basaalcelcarcinoom.

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

Specifieke groepen:

Ouderen en Kinderen: Fingolimod: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten van 65 jaar en ouder vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld bij kinderen < 18 jaar. Idem bij de andere middelen.

Zwangerschap: Gebruik van fingolimod wordt ontraden. Tijdens gebruik en tot 2 maanden erna is bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie aangewezen. Vanwege mogelijk abortieve eigenschappen worden natalizumab en interferon bèta evenmin aangeraden tijdens de zwangerschap.

Overig: Fingolimod: Vóór de eerste inname en gedurende 6 uur erna is ECG-monitoring aangewezen. Ook moet men gedurende tenminste de eerste 6 uur na een eerste inname elk uur de bloeddruk en de pols controleren. Bij een herstart van de behandeling als de behandeling voor langer dan 2 weken is gestaakt, dient men dezelfde voorzorgsmaatregelen te nemen als na eerste inname. Bij risicopatiënten is vóór het starten van een behandeling advies van een cardioloog nodig en wordt in het begin van een eventuele behandeling zorgvuldige observatie aanbevolen vanwege mogelijke ernstige ritmestoornissen. Toediening vermijden bij patiënten met relevante risicofactoren, bijvoorbeeld, hypokaliëmie, aangeboren QT-verlenging, congestief hartfalen. Vooraf aan de behandeling moet een recent (van de laatste 6 maanden) compleet bloedbeeld (CBC) beschikbaar zijn. Tijdens de behandeling periodiek het CBC bepalen en ook bij verschijnselen van infectie. Patiënten zonder voorgeschiedenis van waterpokken of zonder vaccinatie tegen het varicellazostervirus (VZV) vóór de start van een behandeling testen op VZV-antilichamen. Bij antilichaamnegatieve patiënten VZV-vaccinatie overwegen vóór aanvang van de behandeling. 3-4

maanden na de start van de behandeling en bij optreden van visusstoornissen is een oogheelkundig onderzoek (onderzoek van de oogfundus, inclusief macula) aangewezen. Bij patiënten met diabetes mellitus of een voorgeschiedenis van uveïtis wordt vanwege een mogelijk verhoogd risico op macula-oedeem oogheelkundig onderzoek aanbevolen vóór aanvang van de behandeling en daarna regelmatig tijdens de behandeling. Vooraf aan de behandeling moeten recente (van de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden beschikbaar zijn. Tijdens behandeling levertransaminasen controleren in maand 1, 3, 6, 9 en 12 en daarna periodiek. Tijdens behandeling is regelmatige controle van de bloeddruk aangewezen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige respiratoire aandoeningen, pulmonale fibrose en COPD.

Natalizumab: Regelmatige controle op aanwijzingen voor PML (incl. psychiatrische en cognitieve symptomen) is aangewezen. Het risico op PML beperkt de toepasbaarheid van natalizumab. Bij exacerbaties of infusiegerelateerde bijwerkingen controleren op de aanwezigheid van antilichamen.

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 van fingolimod en natalizumab is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer. Behandeling met fingolimod vereist veel controles vanwege zorgen over het heterogene veiligheidsprofiel.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 11. Gebruiksgemak van fingolimod en vergeleken behandelingen

	<i>fingolimod</i>	<i>natalizumab</i>	<i>Interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>
Toedieningswijze	oraal	i.v. infusie	subcutaan of i.m.; zelfinjectie is mogelijk	subcutaan
Toedieningsfrequentie	1x/dag	1X/ maand gedurende 1 uur dit gebeurt poliklinisch	Interferon beta-1b: s.c. om de 2 dagen. Interferon beta-1a: s.c. 3X/week (Rebif®) of i.m. 1X/ week (Avonex®)	1X/dag
controles	Compleet bloedbeeld (CBC) vooraf en periodiek tijdens de behandeling. Vooraf testen op VZV-antilichamen. Na 3-4 maanden behandeling en bij visusstoornissen een oogheelkundig onderzoek; bij risicopatiënten periodiek. Vooraf aan behandeling recente (van de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden. in maand 1, 3 en 6 en daarna periodiek tijdens behandeling levertransaminasen. Tijdens behandeling periodiek de bloeddruk.	Controle op aanwijzingen voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie (incl. psychiatrische en cognitieve symptomen)	controle van leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling	

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

Conclusie. Fingolimod heeft het voordeel dat het de enige MS medicatie is die oraal wordt ingenomen. Andere MS medicatie wordt i.m. of i.v. toegediend; natalizumab kan niet via zelfinjectie door de patiënt. Fingolimod heeft het nadeel dat er veel controles (bloedbeeld, op transaminasen, bloeddruk, oogheelkundig) nodig zijn.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Toelichting: Bij onvoldoende gegevens voor het maken van een vergelijking met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling is het eindoordeel een 'therapeutische minderwaarde'. Voor de beide geregistreerde subgroepen van fingolimod zijn er ten opzichte van

zowel glatirameer als een bèta-interferon onvoldoende gegevens op grond waarvan een therapeutische waarde kan worden vastgesteld, dit resulteert dus in een minderwaarde van fingolimod ten opzichte van zowel glatirameer als een bèta-interferon. Op grond van indirecte vergelijking heeft fingolimod een gelijke therapeutische waarde als natalizumab. In eerdere beoordeling van natalizumab is bij patiënten met een hoge ziekteactiviteit voor natalizumab een therapeutische waarde toegekend als laatste redmiddel na de inzet van zowel glatirameer als een bèta-interferon.

Eindoordeel: Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer heeft fingolimod een gelijke therapeutische waarde als natalizumab.

Bij de behandeling van 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) heeft fingolimod een therapeutische minderwaarde ten opzichte van interferon bèta en glatirameer vanwege onvoldoende gegevens.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

1. Gilenya is werkzaam dan de eerstelijns standaard- of gebruikelijke behandeling (bèta-interferon). Voor Tysabri ontbreekt dit bewijs. Op basis van indirect vergelijk lijkt Gilenya ook werkzaam dan het andere eerstelijns behandel alternatief glatirameer
2. Ook bij een subgroep van MS patiënten die, ondanks eerdere behandeling met een eerstelijns middel, ziekteactiviteit vertoonden (relapses voorafgaand aan de studie) blijkt Gilenya werkzaam dan de standaard- of gebruikelijke behandeling (bèta-interferon).
3. Uit een indirect vergelijk lijkt Gilenya gelijkwaardig aan Tysabri qua werkzaamheid. De CHMP/EMA concludeerde: ‘the efficacy of fingolimod could be regarded as broadly similar to that of natalizumab’.
4. Gilenya heft net als Tysabri een heterogeen veiligheidsprofiel, maar is niet zoals Tysabri geassocieerd met de potentieel dodelijke bijwerking, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
5. Gilenya heeft een belangrijk voordeel met betrekking tot gebruiksgemak omdat het een orale therapie is en niet zoals Tysabri 13 maal per jaar, per infuus, tijdens een dagbehandeling in het ziekenhuis moet worden toegediend.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

1. Van fingolimod is in direct vergelijkend onderzoek bij de geregistreerde subpopulaties van RMSS-patiënten niet aangetoond dat het werkzaam is dan de eerstelijns standaard- of gebruikelijke behandeling (bèta-interferon). Net als voor natalizumab ontbreekt dit bewijs. Voor een indirecte vergelijking bij de geregistreerde subpopulaties van RMSS-patiënten ontbreken de gegevens; zie verder onder werkzaamheid. Wel lijkt in indirecte vergelijking en vanuit post hoc analyses fingolimod geëxtrapoleerd vanuit RCT's met een eerstelijns populatie fingolimod net als natalizumab werkzaam dan interferon bèta en glatirameer.
2. De CFH baseert de beoordeling niet op posthoc subgroep analyses. In de EPAR wordt nadrukkelijk gesteld dat voor een relatieve werkzaamheid ten opzichte van de andere interferon bèta preparaten dan Avonex een direct vergelijkende studie nodig is.
3. In een indirecte vergelijking lijkt fingolimod in grote lijnen gelijkwaardig aan natalizumab qua werkzaamheid na extrapolatie van eerstelijnsgegevens. Ook de CHMP/EMA concludeerde: ‘the efficacy of fingolimod could be regarded as broadly similar to that of natalizumab’.
4. Fingolimod heeft net als natalizumab een heterogeen veiligheidsprofiel, en is net als natalizumab geassocieerd met ernstige, potentieel dodelijke bijwerkingen. Natalizumab heeft hierbij het voordeel dat inmiddels enigszins duidelijk is hoe groot het risico op de ernstige bijwerking progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is tot een gebruikperiode van 3 jaar. Van de ernstige bijwerkingen van fingolimod moet dit nog duidelijk worden. De CFH acht het net als de EMA niet mogelijk om een relatieve inschatting van het veiligheidsprofiel te maken.
5. Fingolimod heeft het voordeel met betrekking tot gebruiksgemak dat het een orale therapie is.

5. Literatuur

Zie eindnoten.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012..

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Zie de kostenconsequentie analyse

CFH-advies

Bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0–5) lijkt fingolimod evenals natalizumab werkzamer in vermindering van de frequentie van de exacerbaties dan interferon β en glatirameer, maar allebei ook risicovoller. Voor de meeste patiënten zullen de mogelijke voordelen niet opwegen tegen het toegenomen risico's van ernstige bijwerkingen met mogelijk fataal verloop. Op grond van het risico op ernstige bijwerkingen meent de CFH dat fingolimod evenals natalizumab gereserveerd moet worden als tweedelijnsmiddel bij ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet heeft gereageerd op de eerstelijnsmiddelen interferon β en glatirameer. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.

¹ Zwanikken CP (MS Centrum Nijmegen). Wat is multiple sclerose en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 8 april 2008. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.

² Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Cijfers multiple sclerose (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 17 mei 2010. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.

³ Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. ; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-15.

⁴ Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 4;362:387-401.

⁵ Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al.; on behalf of the TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011 May 13. [Epub ahead of print].

⁶ La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 12;CD004678.

⁷ Martinelli Boneschi F, Rovaris M, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler.* 2003;9:349-55.

⁸ Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science.* 2010;6:236-244.

⁹ Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 19;(4):CD002127.

¹⁰ Kappos L, Antel J, Comi G, et al.; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 14;355:1124-40.

¹¹ O'Connor P, Comi G, Montalban X, et al.; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology.* 2009 6;72:73-9.

¹² Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al.; FTY720D2201 Study Group. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler.* 2010;16:197-207.

¹³ EMA. Assessment Report (EPAR) Gilenya -30/03/2011. Gilenya -EMA/H/C/2202

¹⁴ SPC Gilenya 5/04/2011.

¹⁵ Conceptrichtlijn Diagnostiek, Behandeling en Functioneren bij Multiple Sclerose. CBO 2011.

¹⁶ CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. Voor de NICE assessment.

¹⁷ Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12: 939-46.

¹⁸ ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. November 2009 www.abn.org.uk.

¹⁹ CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products the Treatment of Multiple Sclerosis . London, 16 November 2006.

²⁰ Goodin D. The return of natalizumab: weighing benefit against risk. *Lancet Neurol* 2006; 5: 375-7

²¹ Polman A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ SPC Avonex.

²⁵ EPAR Avonex. INN: Interferon beta-1a.

Volgnr: 2011066034

definitief

Zaaknummer: 2010137640

-
- ²⁶ PRISMS (Prevention of Relapses and disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis) study group. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
- ²⁷ SPC Rebif, 01/09/2006 Rebif-H-136-II-56 & II-57.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Bornstein MB et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 408-14.
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod). Questions and answers on the ongoing review of Gilenya (fingolimod). Review follows serious cardiovascular events in patients taking the medicine. 19 January 2012 EMA/43541/2012. EMEA/H/C/000539.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/002202/WC500120704.pdf

Kostenconsequentieraming van opname van fingolimod (Gilenya®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Fingolimod is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). Het gaat hier om twee specifieke patiëntengroepen:

1. Patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon. Deze patiënten kunnen worden gedefinieerd als patiënten die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate behandelingskuur met een bèta-interferon (gewoonlijk na minimaal één jaar behandeling). Patiënten moeten in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal 1 schub hebben doorgemaakt en op een craniale MRI moeten minimaal 9 T2-hyperintense laesies of minimaal 1 gadolinium (Gd) aankleurende laesie aantoonbaar zijn. Een 'non-responder' kan ook worden gedefinieerd als een patiënt met een onveranderd of groter aantal schubs in vergelijking met het jaar daarvoor¹.

2. Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing-remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende schubs in één jaar en met 1 of meer Gd aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significant toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Patiënten uit de hierboven genoemde groep 1 worden momenteel behandeld met natalizumab. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft vastgesteld dat fingolimod in deze groep patiënten een therapeutisch gelijke waarde heeft met natalizumab².

De CFH heeft vastgesteld dat fingolimod bij de hierboven genoemde patiëntengroep 2 een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandelingen met bèta-interferon en glatirameer².

In dit rapport worden de kosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan bij opname van fingolimod op bijlage 1B bij patiënten met RRMS die niet of onvoldoende hebben gereageerd op behandeling met een bèta-interferon (groep1).

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

In 2003 waren er in Nederland 14.000 patiënten gediagnostiseerd met multiple sclerose (MS)³. Cijfers van het RIVM laten in 2007 een prevalentie zien van 14.400 patiënten met MS. In dat jaar werd er bij 1800 nieuwe patiënten MS gediagnostiseerd⁴. Hiermee lijkt er een lichte groei van 3% over 4 jaar in prevalentie van MS in Nederland te hebben plaatsgevonden.

In 2006 werd geschat dat jaarlijks ongeveer 1275 patiënten onvoldoende reageren op behandeling met bèta-interferons. Op basis van schattingen van experts komt ongeveer 50% hiervan in aanmerking voor behandeling met natalizumab (~650 ptn)⁵. Uit de omzetgegevens van natalizumab (Tysabri®) (bron:Farminform) blijkt dat momenteel in Nederland ~750 patiënten met dit middel behandeld worden.

Natalizumab is voor exact dezelfde indicaties geregistreerd als fingolimod. Uit een door de fabrikant uitgevoerde subgroep post-hoc analyse onder ~18.000 patiënten in 5 EU landen die voor behandeling met natalizumab in aanmerking kwamen, bleek 85% van deze patiënten te behoren tot groep 1⁶. Hiermee zouden in Nederland ongeveer 640 patiënten in aanmerking komen voor behandeling (85% van 750 patiënten). De door de fabrikant gebruikte schatting van 650 potentiële patiënten lijkt daarmee aannemelijk. Rekening houdend met een toename van ongeveer 3% in aantal patiënten per 4 jaar, zal daarmee voor de berekening worden uitgegaan van een potentiële aantal patiënten van 675 in 2012 tot 690 in 2014.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met multiple sclerose dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met fingolimod.

	2012	2013	2014
Aantal patiënten met MS	14.910	15.020	15.130
aantal patiënten dat jaarlijks onvoldoende reageert op bèta-interferon*	1330	1340	1350
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor 2^e lijnsbehandeling met fingolimod	680	685	690

* Op basis van schatting CFH 2006

Off-label gebruik

Volgens de fabrikant wordt er geen tot weinig off-label gebruik verwacht. Echter, deze verwachting was ten aanzien van inzetten van fingolimod bij beide geregistreerde indicaties (als bovengenoemd). Natalizumab is voor dezelfde indicaties geregistreerd als fingolimod. Daarnaast heeft de CFH ook voor natalizumab alleen een therapeutische meerwaarde vastgesteld bij patiëntengroep1. Het vermoeden bestaat dat natalizumab in beide patiëntengroepen wordt toegepast, maar dat lijkt qua uitgaven geen bijzonder grote gevolgen te hebben. Gezien de gelijksoortige indicatiegebieden is het daarmee aannemelijk dat dit risico op off-label gebruik gelijk zal zijn bij fingolimod. Op basis van de eerdergenoemde omzetgegevens van natalizumab zou het hierbij gaan om 60-70 additionele patiënten. Er wordt van uit gegaan dat buiten deze indicaties weinig tot geen off-label gebruik zal optreden.

Substitutie en marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Fingolimod zal als monotherapie worden toegepast en de toepassing van natalizumab deels gaan vervangen.
- Schatting van marktpenetratie is onzeker. Factoren die de marktpenetratie kunnen beïnvloeden zijn: therapeutische waarde, gebruiksgemak, ervaring, toepasbaarheid en verschil in bijwerkingen.

Fingolimod kan dagelijks oraal worden toegediend, terwijl natalizumab eens per maand intraveneus moet worden toegediend. Op basis van gelijke therapeutische waarde, gelijke toepasbaarheid, minder ervaring maar iets groter gebruiksgemak, wordt verwacht dat uiteindelijk 50-70% van de patiënten in aanmerking zal komen voor behandeling met fingolimod. Er is aangenomen dat de marktpenetratie in het eerste jaar 10-30% bedraagt, in het tweede jaar 30-50%, en in het derde jaar oploopt tot 50-70%.

- In deze KCR worden alleen de kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen. Natalizumab is opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen. Kosten door toepassing van natalizumab en eventuele besparingen door substitutie hiervan komen daarmee ten laste van het gezondheidsbudget.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering is 1 capsule van 0,5 mg fingolimod per dag. De mediane duur van behandeling is nog niet vastgesteld. In deze berekening zal uit worden gegaan van continu (chronisch) gebruik.

*Kosten***Tabel 2: Geneesmiddelkosten per patiënt per jaar voor toepassing van fingolimod bij multiple sclerose.**

	fingolimod
Dagelijkse dosering*	0,5 mg/dag
aantal tabletten /dag	1
inkoopprijs per verpakking (28 stuks)	€ 1.725
Aantal verpakkingen per jaar	13
totale kosten per jaar zonder BTW	€ 22.425
Totale kosten per patiënt per jaar incl 6% BTW	€ 23.770

* op basis van 1B tekst fingolimod

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer fingolimod als tweedelijns geneesmiddel aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij patiënten met zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) behorend tot de eerdergenoemde patiëntengroep 1.

Tabel 3. Raming van de totale kosten ten last van het farmaciebudget door toevoeging van fingolimod aan het behandelarsenaal bij multiple sclerose

jaar	Aantal patiënten	Marktpenetratie	aantal patiënten (€23.770/jaar)	Totale kosten per jaar
2012	680	10%	68	1.616.360
		30%	204	4.849.080
2013	685	30%	206	4.884.735
		50%	343	8.141.225
2014	690	50%	345	8.200.650
		70%	483	11.480.910

Ter indicatie; de AIP van natalizumab bedraagt €1650 per 4 weken. De kosten per patiënt bedragen hier inclusief BTW €22,737 per jaar. De geneesmiddelenkosten van fingolimod zijn daarmee per patiënt ongeveer €1000 hoger dan voor natalizumab.

Toepassing van fingolimod zal leiden tot hogere uitgaven binnen het GVS. Elders in de zorg kunnen evenwel besparingen ontstaan. Kosten voor fingolimod zullen deels worden deels worden gecompenseerd door besparingen op natalizumab, dat is opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Ook zouden er mogelijke additionele besparingen zijn in het gezondheidsbudget door minder veiligheidsmonitoring bij toepassing van fingolimod.

4. Conclusies

Rekening houdend met een een marktpenetratie van 50-70% over 3 jaar zal toepassing van fingolimod gepaard gaan met meerkosten ten last van het farmaciebudget die op kunnen lopen tussen €8,2 en €11,4 miljoen over 3 jaar.

Verwacht kan worden dat deze kosten ongeveer gelijk zullen zijn aan de besparingen in het gezondheidsbudget die op zullen treden door substitutie van natalizumab, dat is opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen. Ook de gevolgen voor eventueel off-label gebruik zullen min of meer kosten-neutraal zijn, omdat de afwegingen daarbij voor fingolimod en natalizumab van dezelfde orde zijn.

5. Referenties

¹ SmPC fingolimod (Gilenya®)

² Farmacotherapeutisch rapport fingolimod (Gilenya®) bij de indicatie relapsing-remitting multiple sclerose.

³ Zwanikken CP (MS Centrum Nijmegen), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt multiple sclerose voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 12 mei 2010.

⁴ Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Cijfers multiple sclerose (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 17 mei 2010.

⁵ Farmacotherapeutisch rapport natalizumab (Tysabri®). College voor Zorgverzekeringen, Diemen 2006.

⁶ Francis G, Haering D. EU Subgroup Analyses FTY720D (fingolimod), Novartis. April 2011

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: fingolimod (Gilenya®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 23-01-2012 en 28-11-2011

23-01-2012

Agendapunt 10

fingolimod (Gilenya®;1B) CFH 179/2010137640

Inleiding

Het betreft de derde bespreking van fingolimod voor zeer actieve 'relapsing-remitting' multiple sclerose (RRMS), met een hoge ziekteactiviteit bij patiënten die niet hebben gereageerd op behandeling met een bèta-interferon.

Discussie

FT-rapport

Recent heeft de 'European Medicines Agency' (EMA) de voorzorgen aangescherpt, nadat zich een aantal onverklaarbare sterfgevallen hebben voorgedaan na gebruik van fingolimod. Deze veiligheidsinformatie zal in het rapport worden verwerkt. Het CFH-advies hoeft niet te worden aangepast.

Brieven

In de brief aan de Nederlandse Vereniging voor Neurologie zal worden verduidelijkt dat de plaatsbepaling ná bèta-interferon en ná glatirameer niet betekent dat er geen medische situaties kunnen bestaan waarbij afgeweken moet worden van dit stappenplan. Over dergelijke patiënten met een hoge ziekteactiviteit die niet reageren op bèta-interferon zijn geen studiegegevens beschikbaar.

Besluit

De Commissie besluit definitief dat fingolimod bij de behandeling van 'relapsing-remitting' multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer, een gelijke therapeutische waarde heeft als natalizumab. De Commissie gaat definitief akkoord met de kostenconsequentieraming, waarbij de meerkosten geraamd worden op 8,2 tot 11,4 miljoen euro in 2014.

28-11-2011

Agendapunt 12

fingolimod (Gilenya®;1B) CFH 177/2010137640

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van de KCR van fingolimod voor zeer actieve 'relapsing-remitting' multiple sclerose (RRMS), met een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op behandeling met een bèta-interferon.

Discussie

De Commissie heeft geen opmerkingen.

Besluit

De Commissie besluit dat fingolimod bij de behandeling van 'relapsing-remitting' multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer, een gelijke therapeutische waarde heeft als natalizumab. De Commissie gaat akkoord met de kostenconsequentieraming, waarbij over 3 jaar tijd de meerkosten geraamd worden op 8,2 tot 11,4 miljoen euro in 2014.

De rapporten zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Neurologie, de patiëntenvereniging MS Vereniging Nederland en Zorgverzekeraars Nederland worden gestuurd.