

## College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan het ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
t.a.v. de heer drs. H.R.Hurts  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**  
dhr. M. van der Graaff  
T +31 (0)20 797 8992

0530.2013078511

Datum 11 juli 2013  
Betreft Aanpassing nadere voorwaarden fingolimod (Gilenya®)

**Onze referentie**  
0530.2013078511

Geachte heer Hurts,

Op 15 oktober 2012 heeft u het CVZ per brief verzocht om te onderzoeken welke mogelijkheden er zijn om de bestaande bijlage 2 vergoedingsvoorwaarden van het product fingolimod (Gilenya®) aan te passen. Fingolimod wordt als oraal tweedelijnsmiddel toegepast bij de behandeling van multiple sclerose (MS).

De beroepsgroep, (de Nederlandse Vereniging voor Neurologie NVR), de patiëntenvereniging (MS Nederland Kwaliteit van Zorg) en de fabrikant (Novartis) hebben zowel CVZ als VWS erop gewezen dat de interpretatie van de Bijlage 2 voorwaarden van fingolimod door de verzekeraars in de praktijk grote problemen oplevert en een optimale farmacotherapie belemmert. Partijen hebben onder meer gewezen op de gevaren verbonden aan een langer dan 2 jaar durend gebruik van natalizumab indien de patiënt ook JCV positief is. Een overstap naar fingolimod moet dan tot de mogelijkheden behoren.

Naar aanleiding van uw brief heeft het CVZ eind november 2012 een bijeenkomst belegd met alle belanghebbende partijen (de genoemde organisaties, aangevuld met deskundigen vanuit de verzekeraars). Dit heeft ertoe geleid dat de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van CVZ de onderbouwing van de bijlage 2 voorwaarden opnieuw heeft gezien. De WAR acht een aanpassing gerechtvaardigd, mits partijen aanvullende waarborgen scheppen om de juistheid van dit advies na verloop van tijd te kunnen bevestigen. Het WAR rapport is bijgesloten.

Tijdens een bijeenkomst bij VWS op 4 juni jl. hebben partijen zich verbonden om per brief dergelijke aanvullende waarborgen te geven.

Deze hebben betrekking op het volgende:

- de beroepsgroep verbindt zich om op korte termijn een begin te maken met de inrichting van een registry waarin de effecten van bestaande en op korte termijn beschikbaar komende geneesmiddelen tegen MS worden vastgelegd.
- Novartis verbindt zich om via het "Gilenya coach" programma relevante gegevens te verzamelen en deze beschikbaar te maken voor VWS, in ieder geval zolang er nog geen functionerend registry beschikbaar is.

- MS Nederland Kwaliteit van Zorg verbindt zich om alle bij de MS patiëntenvereniging aangesloten en op te roepen om toestemming te verlenen tot het opnemen van hun behandelingsgegevens in het registry. Kopieën van de genoemde brieven zijn bijgesloten.

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

**Datum**  
9 juli 2013

**Onze referentie**  
0530.2013078511

Het formuleren en aanpassen van Bijlage 2 voorwaarden gebeurt sinds enige jaren door VWS. CVZ kan daarvoor suggesties doen, maar het ministerie stelt de definitieve tekst vast. Voor de volledigheid citeer ik hier de nu nog van kracht zijnde Bijlage 2 voorwaarden, gevolgd door een mogelijke aangepaste versie op basis van het WAR rapport.

Bestaand:

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, zijnde een patiënt die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die niet heeft gereageerd op een behandeling met bèta-interferon en glatirameer.

Nieuw:

1. Voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die is behandeld met natalizumab vanwege zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt vanwege een positieve test op JC-virus, of
2. Voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die:
  - niet heeft gereageerd op een behandeling met interferon bèta en glatirameer.
  - niet heeft gereageerd op een adequate behandeling met interferon bèta of glatirameer van minimaal 1 jaar en waarbij het starten met of continueren van het andere eerstelijns middel niet mogelijk is vanwege de volgende zwaarwegende contra-indicaties:
    - voor interferon bèta:
      - overgevoeligheid voor interferon bèta of humaan albumine.
      - ernstige depressie en/of zelfmoordneiging.
    - voor glatirameer:
      - overgevoeligheid voor glatirameer of mannitol
      - patiënten die na langdurig gebruik van interferon bèta de injecties niet meer verdragen vanwege lokale reacties op de injectieplaats

De voorgestelde oplossing inzake de bijlage 2 voorwaarden van fingolimod sluit aan bij de moderne opvattingen van CVZ over pakketbeheer. Voor de optimale inzet van in het pakket opgenomen interventies is het niet alleen van belang dat belanghebbende partijen hun mening geven. In toenemende mate betekent pakketbeheer ook dat partijen verantwoordelijkheid nemen waar dat mogelijk is. De in deze brief genoemde partijen hebben ieder naar vermogen invulling gegeven aan dit principe. Daarmee is dit bijlage 2 voorstel het eerste waarbij partijen verplichtingen op zich nemen.

CVZ zal na verloop van tijd de voortgangsrapportage van de veldpartijen bestuderen en u zo nodig een aangepast voorstel doen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

**Datum**  
9 juli 2013

**Onze referentie**  
0530.2013078511

# Visiedocument

## Voorstel tot wijziging Vergoedingsvoorwaarden fingolimod (Gilenya®).

Dit visiedocument geeft de visie van CVZ weer op de voorstellen tot wijziging van de huidige vergoedingsvoorwaarden van fingolimod uit het rapport van de landelijke werkgroep MS van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (23 februari 2013; opgesteld met ondersteuning van Novartis). Dit visiedocument moet gelezen worden in samenhang met het CFH-rapport 12/02<sup>1</sup> over fingolimod dat in januari 2012 door de Commissie Farmaceutische Hulp<sup>2</sup> (CFH) is vastgesteld.

### 1. Samenvatting

#### 2. Achtergrond

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft fingolimod in februari 2012 beoordeeld (CFH-rapport 12/02). Het oordeel was dat fingolimod alleen een plaats heeft als tweedelijns therapie, analoog aan het oordeel da de CFH eerder had geveld ten aanzien van natalizumab. De vergoede/gefinancierde indicatie was in beide gevallen: bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) bij patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon en glatirameer. Op basis van dit advies van het CVZ, heeft de Minister van VWS het middel per 1 maart 2012 opgenomen in het pakket en heeft zij de aanspraak via bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering beperkt tot tweedelijns therapie. Dit betekent dat Zorgverzekeraars fingolimod alleen vergoeden als een patiënt niet heeft gereageerd op de behandeling met interferon bèta en glatirameer, beide eerstelijns middelen. Dit is beperkter dan de geregistreerde indicatie; zie tabel 1.

##### 2.1. Het probleem.

Behandelaren en patiënten vinden de nadere voorwaarden aan de vergoeding te streng. Dat neurologen eerst beide eerstelijns middelen interferon bèta en glatirameer moeten proberen, zoals is vastgelegd in de nadere voorwaarden, leidt volgens patiëntenvereniging MS Nederland en de neurologen in de praktijk in sommige gevallen tot problemen. Zij hebben meldingen van 27 patiënten die deze eerste stap niet kunnen zetten, of de tijd niet hebben om eerst deze andere middelen uit te proberen. Dit heeft o.a. geleid tot conflicten met verzekeraars en vragen in de Tweede Kamer (oktober 2012) over de vergoedingsstatus van fingolimod.

##### 2.2. De te volgen weg voor een oplossing.

De Minister heeft de neurologen verzocht om met inhoudelijke, wetenschappelijk onderbouwde, argumenten te komen voor een plaatsbepaling en een aanpassing van de nadere voorwaarden van fingolimod. De Minister heeft CVZ gevraagd (brief dd 15 oktober 2012) deze argumenten te toetsen en vervolgens te adviseren of de nadere voorwaarden aan de vergoeding aangepast moeten worden. En indien aanpassing nodig is, om een concreet voorstel te doen. In het bijzonder vraagt de Minister of het mogelijk is om criteria op te stellen voor contra-indicaties voor de eerstelijns geneesmiddelen.

##### 2.3. Wat vooraf is gegaan.

- 15 oktober 2012: toetsingsverzoek van de Minister
- 30 november 2012: een onderhoud over de problemen met de voorwaarden van fingolimod tussen behandelaren, patiëntenvereniging, zorgverzekeraars, Novartis (fabrikant van fingolimod), VWS en het CVZ. CVZ verzoekt nadere onderbouwing van de voorstellen van de beroepsgroep.
- 22 december 2012: voorstel door de MS werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) voor aangepaste nadere voorwaarden die overeenkomen met de nieuwe richtlijn multiple sclerose en het daarbij horende stroomschema voor diagnostiek en behandeling van MS. Nog geen nadere onderbouwing.
- 15 januari 2013: overleg tussen de voorzitter van de MS werkgroep van de NVN, VWS en CVZ over het voorstel van 22 december 2012. Na herhaald verzoek van CVZ, spreken partijen af dat de MS werkgroep inhoudelijke, wetenschappelijk onderbouwde, argumenten levert ter onderbouwing van het voorstel.

DEFINITIEF

- 23 februari 2013: **Rapport MS werkgroep** met wetenschappelijk onderbouwde, argumenten voor de aanpassing van de nadere voorwaarden van fingolimod.

**Tabel 1 : Overzicht gegevens over fingolimod in de CFH-beoordeling in 2012.**

Geregistreeerde indicatie	Als monotherapie bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS): bij een hoge ziekteactiviteit (in 1 jaar minimaal één aanval van gestoorde neurologische functies ('schub') en 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 bèta-interferon of bij snel ontwikkelende ernstige RRMS (in 1 jaar minimaal twee schubs en –vergeleken met een eerdere hersen-MRI- toename met ten minste één door gadolinium aangekleurde laesie of een significante toename in T2-laesies).
Therapeutische waarde (vastgesteld januari 2012)	een gelijke therapeutische waarde als natalizumab. Dit betekent een therapeutische meerwaarde voor de groep patiënten met relapsing remitting multiple sclerose met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer.
CFH-advies (vastgesteld januari 2012)	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 bèta en glatirameer, maar allebei ook risicovoller. Voor de meeste patiënten zullen de mogelijke voordelen niet opwegen tegen de toegenomen kans op ernstige bijwerkingen met mogelijk fataal verloop. Op grond van het risico van de 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 bèta en glatirameer. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.
Bijlage 2 Voorwaarde:	uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, zijnde een patiënt die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die niet heeft gereageerd op een behandeling met bèta-interferon en glatirameer.
Gunstige effecten	In <i>directe vergelijking</i> 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 <i>in de onderzochte populaties</i> 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 geregistreeerde subindicaties onderzocht. Voor de geregistreeerde subpopulaties ontbreken de gegevens om een indirecte vergelijking tussen fingolimod en de andere MS-middelen te maken. Benadering van de geregistreeerde 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 geregistreeerd 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.

### 3. De voorstellen van de werkgroep MS tot wijziging van de nadere voorwaarden.

**Tabel 2: Voorstel landelijke werkgroep MS tot wijziging bijlage 2 voorwaarden fingolimod**

Huidige voorwaarden	Voorgestelde nieuwe voorwaarden door MS werkgroep van de NVN
uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, zijnde een patiënt die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die niet heeft gereageerd op een behandeling met bèta-interferon en glatirameer.	<p>1. voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, zijnde een patiënt die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niet heeft gereageerd op een behandeling met bèta-interferon <b>en</b> glatirameer.</li> <li>• <u>niet heeft gereageerd op een behandeling met beta-interferon of glatirameer en waarbij een zwaarwegende contra-indicatie bestaat voor het starten of continueren van de beschikbare eerstelijns middelen</u></li> </ul> <p><u>2. Voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose die momenteel actief behandeld wordt met natalizumab maar waarbij sprake is van JC-virus positiviteit of waarbij om deze reden de behandeling met natalizumab is gestaakt.</u></p>

Onderstreept: nieuw

Het voorstel van het rapport van de landelijke werkgroep MS voor aanpassing van de nadere voorwaarden is 2-ledig.

1. Een middenweg in de **en/of** discussie. De nieuwe door de MS werkgroep voorgestelde bijlage 2 voorwaarden laat voor een selecte groep zeer actieve RRMS patiënten ruimte voor de **of** variant. Het is niet nodig in alle gevallen zowel interferon bèta als glatirameer te hebben geprobeerd om over te stappen op fingolimod. Wel moet dan zijn voldaan aan de extra voorwaarde dat er een zwaarwegende contra-indicatie bestaat voor het starten of continueren van de beschikbare eerstelijns middelen.
2. De mogelijkheid van een **horizontale switch** van natalizumab (Tysabri®) direct naar fingolimod voor de groep, die het gebruik van natalizumab staakt, zonder dat de patiënt in het verleden is behandeld met interferon bèta en/of glatirameer.

### 4. Toetsing van het Rapport MS werkgroep voor aanpassing van de nadere voorwaarden van fingolimod.

#### 4.A. De en/of discussie

##### 4.A.1. CFH-beoordeling in 2012

Bij de CFH-beoordeling in 2012 was de conclusie dat fingolimod net als natalizumab alleen een therapeutische meerwaarde heeft als laatste redmiddel bij zeer actieve RRMS die niet heeft gereageerd op zowel interferon bèta als glatirameer. Van fingolimod was in direct vergelijkend onderzoek bij patiënten met zeer actieve RRMS die niet hebben gereageerd op interferon bèta of glatirameer niet aangetoond dat het werkzamer is dan de andere eerstelijns standaard- of gebruikelijke behandeling. Die behandelingen omvatten glatirameer bij patiënten die niet hebben gereageerd op glatirameer; en bèta-interferon bij patiënten die niet hebben gereageerd op bèta-interferon. Ook voor een indirecte vergelijking bij de geregistreerde subpopulaties van RMSS-patiënten ontbraken de gegevens. Wel leek de kans op ernstige bijwerkingen bij fingolimod groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Fingolimod heeft een heterogeen veiligheidsprofiel, en is net als natalizumab geassocieerd met ernstige, potentieel dodelijke bijwerkingen.

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 posterieur leukencefalopathiesyndroom (PRES) en acute gedissemineerde encefalomyelitisachtige symptomen (ADEM). Dat was de reden voor de Europese registratieautoriteit (EMA) om fingolimod in 2011 te registreren als een tweedelijnsmiddel (een latere lijn dus dan onderzocht en aangevraagd) onder

Volgnr: 2013033954 V1

Zaaknummer: 2010137640

de voorwaarde dat deze risico's in een 5-jarige veiligheidsstudie in het kader van het risicomanagement plan in kaart worden gebracht.

#### 4.A.2 Nieuwe gegevens van fingolimod.

Nieuwe gegevens over fingolimod die naar voren komen via een search uit Medline, uitgevoerd op 11 maart 2013 betreffen:

- publicatie van een subgroep analyse van FREEDOMS studie<sup>3,4</sup> ;
- een RCT bij Japanse MS patiënten<sup>5</sup>;
- meer meldingen van macula oedeem<sup>6,7,8</sup> ;
- meldingen van re-activatie en rebound van MS na staken met fingolimod<sup>9,10,11,12</sup>;
- meldingen van ontstaan van tumefactieve MS (tMS), een zeldzame vorm van MS<sup>13,14</sup>;
- melding van ernstige relapses<sup>15</sup>;
- observaties over inzet van fingolimod na staken met natalizumab (zie de studies in tabel 4): ook met melding van ernstige relapses<sup>16,17,18</sup>.

#### 4.A.3 De nieuwe gegevens vormen geen reden voor inhoudelijke herbeoordeling

De nieuwe gegevens geven geen duidelijkheid over de relatieve effecten van fingolimod vergeleken met eerstelijnsmedicatie bij de geregistreerde subpopulaties met zeer actieve RRMS die niet hebben gereageerd op interferon bèta of glatirameer. De studie bij Japanse MS patiënten (Saida, 2012) betreft een fase 2 studie met een vervolgduur van 6 maanden; het is in deze studie onduidelijk of en in hoeverre patiënten eerder waren behandeld met interferon bèta en/of glatirameer.

Ook zijn er geen nieuwe gegevens over het veiligheidsprofiel van fingolimod. Nieuwe bijwerkingen van fingolimod betreffen ontstaan van tumefactieve MS (tMS), en meldingen van reactivatie en rebound van MS na staken met fingolimod. Deze meldingen wijzen op nog niet begrepen immunosuppressieve eigenschappen van fingolimod. Op de observaties over inzet van fingolimod na staken met natalizumab wordt verder onder deel 4.B. ingegaan.

Er is op dit punt daarom geen reden voor een inhoudelijke herbeoordeling van het in 2012 vastgestelde Farmacotherapeutisch Rapport van fingolimod. Wel zijn er nieuwe gegevens over natalizumab, met name over de risico's op de ernstige bijwerking multifocale leuko-encefalopathie (PML) en over mogelijkheden voor risicostratificatie, maar dit raakt niet de en/of discussie, waar het gaat om een vergelijking met interferon bèta of glatirameer.

Conclusie. Er zijn geen nieuwe gegevens overlegd op grond waarvan bij de CFH-beoordeling in 2012 voor fingolimod getrokken conclusies ten aanzien van de **en/of** discussie moeten worden herzien.

#### 4.A.4 Wel aanpassing van nadere voorwaarden

Voor de uitbreiding van de voorwaarden al naar toepassing na falen van 1 middel zijn geen nieuwe gegevens overlegd. Ten aanzien van de en/of discussie ziet CVZ wel mogelijkheden tot aanpassing in de formulering van de nadere voorwaarden, waardoor mogelijk een aantal van de in de praktijk geconstateerde problemen kunnen worden voorkomen.

CVZ stemt in met het voorstel van de MS werkgroep om in de bijlage 2 voorwaarden ruimte te laten voor de **of** variant voor een selecte groep zeer actieve RRMS patiënten. CVZ meent dat het voor patiënten die niet hebben gereageerd op een behandeling met interferon bèta **of** glatirameer en met een zwaarwegende contra-indicatie om te starten met het andere eerstelijns middel niet nodig zowel interferon bèta als glatirameer te hebben geprobeerd. Wel moeten deze zwaarwegende contra-indicaties beperkt zijn en duidelijk zijn omschreven (zie tabel 3). In het algemeen moet duidelijk zijn dat voordat met fingolimod kan worden gestart de eerstelijnsmiddelen onvoldoende werken. Om dit te waarborgen dat dit in 'een volledige en geschikte behandeling' is vastgesteld, is analoog de Belgische vergoedingsvoorwaarden opgenomen dat in geval van de of variant er sprake moet zijn van een behandeling van minimaal 1 jaar.

**Tabel 3: Zwaarwegende contra-indicaties voor het starten van de beschikbare eerstelijns middelen (interferon bèta en glatirameer) die bij zeer actieve RRMS een reden kunnen zijn om tweedelijnsmedicatie (fingolimod, natalizumab) al in te zetten na onvoldoende reactie op interferon bèta of glatirameer (visie CG).**

	interferon bèta	glatirameer
Geregistreerde contra-	Overgevoeligheid voor interferon bèta of humaan albumine. Ernstige depressie en/of zelfmoordneiging.	Overgevoeligheid voor glatirameer of mannitol

## indicaties

na langdurig gebruik gestaakt met interferon bèta omdat de injecties (vanwege lokale reacties op de injectieplaats) niet meer werden verdragen.

Deze zwaarwegende contra-indicaties betreffen in eerste instantie de officiële geregistreerde contra-indicaties. Prikangst is geen voldoende reden; het niet-verdragen van injecties na langdurig gebruik van injecties (bv interferon bèta) is dit wel.

Immers als een patiënt na jarenlang gebruik van interferon bèta (dat 1-3x per week wordt geïnjecteerd), deze injecties niet meer verdraagt, kunnen glatirameer injecties, die dagelijks worden toegediend, niet als een oplossing worden beschouwd. Andersom kan, als de patiënt de dagelijkse glatirameer niet meer verdraagt, interferon bèta nog wel een optie zijn, omdat deze preparaten minder frequent worden geïnjecteerd, en er ook preparaten zijn waarbij behalve s.c. ook i.m toediening mogelijk is.

#### 4. B. De switch van natalizumab direct naar fingolimod

De tweede insteek is **horizontale switch** van natalizumab (Tysabri®) direct naar fingolimod zonder dat de patiënt in het verleden is behandeld met interferon bèta en/of glatirameer.

##### 4.B.1. Achtergrond.

##### 4.B.1.1. Steeds meer behandelaren willen dat patiënten met een hoge kans op PML staken met natalizumab.

Er is steeds meer duidelijkheid over het risicoprofiel van natalizumab met betrekking de ernstige bijwerking progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), een opportunistische herseninfectie die veroorzaakt wordt door reactivatie van het JC virus (JCV); een virus dat 50- 60% van de bevolking bij zich draagt. Het geschatte risico op PML tijdens natalizumab gebruik bedroeg eind februari 2012 wereldwijd 2,1 per 1000<sup>19</sup>. Risicofactoren zijn een gebruiksduur van 2 jaar of meer, eerdere behandeling met chemotherapie/immunosuppressiva en aanwezigheid van antilichamen tegen het JC virus in het bloed, die er op wijzen dat de patiënt is geïnfecteerd met het virus. Er is een test op JCV-antilichamen ontwikkeld met een fout-negatief score van 2,5%<sup>20</sup>.

De EMA meent dat bij een behandelduur < 2 jaar de 'benefit-risk' balans ook bij JCV seropositieve patiënten positief is. Vanaf een behandelduur van 2 jaar wordt de marge van het positieve effect kleiner ten opzichte van de risico's. De kans op PML is gering bij patiënten die negatief zijn voor JCV-antilichamen: 0,09 op 1000 patiënten. De kans op PML na een gebruiksduur van 2 jaar of meer in de populatie die is voorbehandeld met chemotherapie en die JCV antilichaam positief is, bedraagt wereldwijd: 11 op 1000 (95% BI: 8,3-14,5).

In Nederland zijn relatief veel gevallen van PML gemeld. Eind december 2012 stond de teller op 14 patiënten; allen waren JCV+ en allen gebruikten natalizumab >2 jaar, maar geen van de patiënten had eerder immunosuppressiva gebruikt. De MS werkgroep gaat daarom voor JCV+ patiënten uit van een veel hoger risico dan wereldwijd is beschreven. Voor deze patiënten zou na 2 jaar het risico in Nederland inmiddels 20 op 1000 (1:50) bedragen; een 5x hoger risico als wereldwijd. Hoewel dit niet uit de recente CBO-richtlijn<sup>21</sup> naar voren komt, is volgens Nederlandse MS werkgroep het risico op PML na gebruik van natalizumab langer dan 2 jaar bij patiënten die positief zijn voor JCV-antilichaam zo hoog dat voortzetten van gebruik niet meer verantwoord is.

##### 4.B.1.2. Staken met natalizumab geeft met name bij patiënten met een hoge ziekteactiviteit reactivatie van MS, waardoor behandeling met andere MS middelen kan zijn aangewezen.

Na staken met natalizumab is reactivatie van MS en een toename van exacerbaties gemeld<sup>22,23,24,25,26</sup>. Dit wordt door sommigen een rebound effect genoemd. Volgens de verreweg de grootste studie (O'Connor, 2011<sup>27</sup>), is er echter onvoldoende bewijs is om te spreken van een rebound fenomeen. Ook kan 'immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)<sup>28, 29,30,31</sup>. mogelijk optreden. IRIS is een verergering van neurologische tekorten tijdens herstel van het immuunsysteem na staken van natalizumab. Het treedt meestal op bij PML, maar soms ook zonder dat er PML is.

Er zijn aanwijzingen dat de ernst van terugkeer van de ziekte/frequentie van exacerbaties bepaald wordt door de activiteit van de ziekte en het aantal exacerbatie vóórdat natalizumab is ingezet. Dat wordt ook geïllustreerd in de genoemde studie van O'Connor, 2011 waarin de patiënten die het gebruik van natalizumab staakten in de RCT's met natalizumab (AFFIRM, SENTINEL en GLANCE), gedurende 8 maanden zijn vervolgd, zie verder 4.B.2.2. en tabel 4.

De conclusie is dat er aanwijzingen zijn dat na stoppen met natalizumab de terugkeer van de ziekte bij patiënten met een oorspronkelijk (vóór natalizumab) hoge ziekteactiviteit zo heftig kan zijn dat overstappen op (preventieve) behandeling met andere (tweedelijns) MS middelen is



aangewezen, ook als op het moment van staken er geen sprake is van een zeer actieve multiple sclerose.

#### 4.B.1.3. Effect van medicatie op reactivatie van MS na stoppen met natalizumab.

Er zijn inmiddels enkele observationele studies gepubliceerd naar het effect van medicatie op onderdrukking van de reactivatie van de ziekte na onderbreken van de natalizumab behandeling. Het betreft o.a. switches naar glatirameer en naar fingolimod in verschillende settings; zie tabel 4. Er is geen studie gevonden waarin is overgestapt op interferon bèta; waarschijnlijk omdat de meeste patiënten vóór de behandeling met natalizumab al zonder succes met interferon bèta zullen zijn behandeld. Uit de verschillende switches komt niet een consistent beeld uit naar voren dat één van beide middelen superieur is aan de ander. Voor patiënten die in het verleden met onvoldoende effect met interferon bèta en glatirameer zijn behandeld, lijkt opnieuw behandelen met een van deze middelen niet ideaal. Voor deze patiënten, die op het moment van staken meestal zonder actieve ziekte zijn, is in elk geval aanpassing van de voorwaarden nodig om een switch naar fingolimod mogelijk te maken.

#### 4.B.1.4. Natalizumab is in Nederland ruimer voorgeschreven dan volgens de vergoedingsvoorwaarden, nl met name bij RRMS met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta of glatirameer.

Natalizumab is een intramuraal middel en heeft in 2006 een therapeutische meerwaarde gekregen voor de deelindicatie van RRMS met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer. Voor de groepen die niet hadden gereageerd op interferon bèta of glatirameer werd tot een therapeutische minderwaarde besloten, vanwege onvoldoende gegevens. Vervolgens is natalizumab voor deze ingeperkte indicatie op de add on lijst geplaatst. Hoewel er voor natalizumab tot 1 januari 2013 in Nederland alleen voor deze ingeperkte indicatie een additieve financiering via de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen was, is dit middel in de praktijk breder ingezet. Uit observationeel onderzoek in Nederland (TOP NL) blijkt dat 25% van het gebruik van natalizumab patiënten betrof met zeer actieve RRMS die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer. In de meeste gevallen is het ingezet bij patiënten die niet hebben gereageerd op interferon bèta of glatirameer. Bij 9% was noch interferon bèta noch glatirameer gebruikt.

#### 4.B.2. Extra uitzondering in voorwaarden nodig?

De centrale vraag is of er voor de onder 4.B.1.4. beschreven categorie patiënten een extra uitzondering in de voorwaarden nodig is. Of is voor deze patiënten behandeling met het niet eerder gebruikte eerstelijns middel een even goede optie om reactivatie van de ziekte te voorkomen?

##### 4.B.2.1. Toetsing motivatie werkgroep MS.

De werkgroep MS meent dat na stoppen met natalizumab een switch naar een 1e lijns DMT minder verstandig is omdat al eerder de keus is gemaakt om een switch naar natalizumab te maken, zijnde een meer effectieve 2e lijns therapie. De werkgroep geeft voor de grotere effectiviteit van fingolimod 2 argumenten:

1. De gemiddelde afname van relatieve relapsfrequentie ten opzichte van placebo was in 1<sup>e</sup> lijns RCT's voor natalizumab en fingolimod hoger dan voor interferon bèta en glatirameer, nl., 68% voor natalizumab, 50% voor fingolimod en 30% voor interferon bèta en glatirameer. Voor de reactie van CVZ wordt verwezen naar 4.A.1.

2. De observationele studie van **Prosperini, 2012**<sup>32</sup>, de enige studie waarin na falen van interferon bèta en/of glatirameer een directe vergelijking is gemaakt tussen switchen naar natalizumab en switchen op een andere eerste lijns behandeling. Patiënten in deze studie hadden het laatste jaar gemiddeld 1,7 exacerbaties/jaar en voldoen daarmee aan 1 van de voorwaarden in de definitie van patiënten met een hoge ziekte activiteit (als gedefinieerd in de geregistreerde indicatie). Gegevens over de andere voorwaarden, nl het aantal T2 laesies op het hersen MRI of de vergelijking met het aantal exacerbaties in het jaar daarvoor ontbreken. Deze studie heeft de volgende beperkingen:

- Prosperini, 2012 gaat over natalizumab en niet over fingolimod als 2e lijns behandeling.
- De keus voor 2<sup>e</sup> lijns behandeling met natalizumab hing af van de beschikbaarheid van natalizumab en van de keuze van de patiënt hoe deze de veiligheid inschatte gezien het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- De patiënten in de beide armen verschillen: de arm met een switch naar natalizumab bevatte meer patiënten die op een hoge dosis interferon bèta hadden gefaald (78% vs. 22%). Ook hadden patiënten in de ESC arm statistisch significant meer exacerbaties in het

afgelopen jaar (1,8 vs. 1,6), een hogere EDSS score (2,8 vs. 2,5), en een langere eerstelijnsbehandelduur (3,8 vs 2,9 jaren).

- De vergelijking is niet zuiver: de arm die overstapt op een andere eerstelijns behandeling, betreft voor het overgrote deel (63%) verhoging van de dosering interferon bèta (met name naar Rebif 44 microg). Slechts 33% switcht van interferon bèta naar glatirameer en 4 % van glatirameer naar interferon bèta. In de meeste studies waarin is overgestapt naar een ander (hoger gedoseerd) interferon bèta preparaat zag men geen tot weinig effect op de ARR.

De studie van Prosperini, 2012 is daarmee ook onvoldoende als onderbouwing om aan te tonen dat starten met 2e lijns therapie (natalizumab in dit geval) effectiever is dan switch binnen de 1e lijn, voor patiënten bij wie eerstelijns behandeling niet effectief genoeg was.

#### **4.B.2.2. Effect van medicatie op reactivatie van MS na stoppen met natalizumab. Toetsing of observationele data ondersteunen, dat na staken van natalizumab een switch naar fingolimod gunstiger is dan een switch naar glatirameer.**

Er zijn inmiddels enkele observationele studies gepubliceerd naar het effect van medicatie op onderdrukking van de reactivatie van de ziekte na onderbreken van de natalizumab behandeling. In tabel 4 is geprobeerd de literatuurgegevens over de effecten van gebruikte medicatie na staken van natalizumab te inventariseren naar het effect op het gemiddeld aantal exacerbaties. Publicaties zijn gevonden van switches naar pulsgewijze behandeling met methylprednisolon 1 maal per maand, naar glatirameer en naar fingolimod in verschillende settings. Tabel 4 beperkt zich tot de publicaties over glatirameer en fingolimod. Verder is in deze tabel ook de studie van O'Connor, (2011) opgenomen, hoewel in deze studie niet specifiek is gekeken naar het verschil van het effect in medicatie bij patiënten met een hoge ziekteactiviteit. Zoals eerder besproken is O'Connor numeriek de grootste studie. Het betreft een posthoc analyse van de RCT's (AFFIRM, SENTINEL en GLANCE) en vervolgt gedurende 8 maanden de patiënten die het gebruik met natalizumab tijdelijk staakten. In tabel 4 zijn uit de analyse van O'Connor, alleen de patiënten uit de AFFIRM studie opgenomen, omdat AFFIRM de enige RCT is waarin natalizumab als monotherapie is gegeven. De conclusie is dat na staken met natalizumab het aantal exacerbaties per jaar (ARR) en Gd gekleurde laesies toeneemt, met een piekwaarde 4-7 maanden na staken. De ARR komt na staken echter niet uit boven die van 0,73 in de placebo arm van de AFFIRM studie. Reactivatie van de ziekte naar hogere ARR-waarden trad alleen op bij patiënten met een oorspronkelijk hoge ziekteactiviteit, en lijkt onafhankelijk van de gebruiksduur van natalizumab, en de behandeling die na staken is gegeven. De analyse van O'Connor, 2011 maakt echter van de stakers uit de AFFIRM studie geen verdere uitsplitsing gegeven naar de patiënten met een hoge ziekteactiviteit.

Alle in tabel 4 vermelde studiegegevens betreffen observationele gegevens. Uit de verschillende switches komt niet consistent het beeld naar voren dat één van beide middelen superieur is aan de ander. Sommigen menen dat een lange washout periode na staken met natalizumab en vóór inzetten van fingolimod gepaard gaat met een grotere kans op reactivatie van MS. Het overzicht in tabel 4 geeft hier geen bevestiging voor. Alle studies met fingolimod, de negatieve en de positieve, hebben een washout periode van ongeveer 4 maanden, ook de voor fingolimod meest positieve studie van Havla, 2012.

Uit het overzicht in tabel 4 van observationele gegevens in de literatuur blijkt dat een switch terug naar 1e lijns glatirameer de ziekte niet volledig onder controle zal kunnen houden, maar dat dit met fingolimod ook niet het geval is. Opvallend zijn de wisselende uitkomsten, zowel voor de studies met glatirameer als voor fingolimod. Voor glatirameer blijkt in de publicaties van Magraner, 2011 en Rossi, 2013 een gunstig effect van glatirameer, doordat er geen reactivatie optreedt naar het niveau van exacerbaties van voor natalizumab. In de studie van Havla, 2011 heeft glatirameer daarentegen geen beschermend effect ten aanzien van het exacerbatieniveau. Het kan –zoals de MS werkgroep stelt- aan de ene kant logischer lijken om naar fingolimod over te stappen als natalizumab gestopt moet worden, omdat het effect van fingolimod op vermindering van de exacerbatie en op MRI vanuit de 1<sup>e</sup> lijns RCT's groter lijkt dan dat van interferon bèta en glatirameer. Aan de andere kant blijkt dit –net als bij de en/of discussie na falen van interferon bèta of glatirameer- niet in de betreffende patiëntengroep aangetoond en geldt een grotere terughoudendheid gezien het riskantere veiligheidsprofiel van fingolimod. Behalve effectiviteitsontbreken ook de veiligheidsgegevens over switchen van het ene immunosuppressivum naar het andere. De wash-out periode tussen natalizumab en fingolimod, die in de studies varieert van 3-5 maanden is waarschijnlijk ingegeven door veiligheidsoverwegingen, zoals blijkt uit de toelichting die Daelman, 2012 . Hij geeft als reden dat 2-3 maanden washout wordt toegepast om hypothetische cumulatieve toxiciteit van deze 2 middelen te voorkomen.

## DEFINITIEF

**Tabel 4: Overzicht effecten van switch na staken natalizumab op aantal exacerbaties/jaar (ARR) in diverse observationele studies en case reports**

studie	n	ARR vóór NAT	ARR tijdens NAT	Duur washout	n interventie na staken	bijzonderheden	Gemiddelde follow-up	ARR na switch
Havla, 2011 <sup>33</sup>	13	2,0 2,3	-	- -	7 GA 6 geen DMT	*	9 mnd	1,8 1,7
Magraner, 2011 <sup>34</sup>	18	2,0	0,1	mnd 1-3: MP; Na 3 mnd GA	18 MP+GA	MRireactivatie bij 56%; exacerbaties bij 50%	10 mnd	0,3
Rossi, 2013 <sup>35</sup>	40	2,2	-	4 weken	40 GA		12 mnd	0,4
O'Connor, 2011 <sup>36</sup>	56 544	<sup>b</sup>	-	-	DMT Geen DMT	posthoc analyse van subgroep van de AFFIRM RCT	8 mnd	0,6 0,4
Centonze, 2012 <sup>37</sup>	3	1,7		4-5 mnd	3 FIN	Binnen 6-19 dagen ernstige reactivatie		-
Daelman, 2012 <sup>38</sup>	1	2	0	3 mnd	1 FIN	Na 15 dagen ernstige reactivatie		-
Havla, 2012 <sup>39</sup>	26	2,0 1,5	0 0	< 24 wkn (mediaan 14)	26 FIN 10 geen DMT		55 wkn	0 1,5
Rinaldi, 2012 <sup>40</sup>	22	2,4	0,3	3 mnd	22 FIN	MRireactivatie bij 50%; exacerbaties bij 27%	9 mnd	-
Sempere, 2013 <sup>41</sup>	8	2	0,1		8 FIN	MRireactivatie bij 75%; exacerbaties bij 63%		
Laroni, 2013 <sup>42</sup>	19	2,6 2,3 1,5	0,6 0,2 0,2	19 wkn 14 wkn	11 FIN 4 INFB of GA 4 geen DMT <sup>a</sup>	exacerbaties bij 9% 11 (FIN), resp. 50% en 75%	34 wkn	

ARR=aantal exacerbaties op jaarbasis

NAT=natalizumab

GA= glatirameer 20 mg/dag s.c.

- niet weergegeven in de publicatie

DMT=disease modifying therapy

INFB= interferon bèta

FIN= fingolimod

MP=methylprednisolon 1 g /maand

\* 1 van de patiënten op glatirameer en 3 zonder DMT hadden ernstige exacerbaties met aanhoudende ziekte progressie (EDSS).

<sup>a</sup> de meeste patiënten kregen daarnaast nog pulsgewijs hoge doses i.v. methylprednisolon, 3, 4,5 en 6 mnd na staken van NAT. In de fingolimodarm gebeurde dit minder.<sup>b</sup> ARR voor start met NAT was 1,5; in placebo arm van de AFFIRM studie was de ARR 0,7.**5. Conclusie en Advies aan de Minister**

CVZ meent dat er geen nieuwe gegevens zijn voor een herziening van het CFH-rapport over fingolimod uit 2012. Wel adviseert zij om in de bijlage 2 voorwaarden ruimte maken voor de **of** variant voor een selecte groep zeer actieve RRMS patiënten. Het is voor patiënten met zeer actieve RRMS die niet hebben gereageerd op een behandeling met interferon bèta **of** glatirameer en met een zwaarwegende contra-indicatie om te starten met het andere eerstelijns middel niet nodig zowel interferon bèta als glatirameer te hebben geprobeerd. Deze zwaarwegende contra-indicaties zijn beperkt (zie tabel 4). In het algemeen moet voordat met fingolimod kan worden gestart duidelijk gedocumenteerd zijn dat de eerstelijnsmiddelen onvoldoende werken. Prikangst is geen voldoende reden.

Het voorstel om voor patiënten die in het verleden niet zijn behandeld met interferon bèta en/of glatirameer de mogelijkheid te geven tot een **horizontale switch** van natalizumab (Tysabri®) direct naar fingolimod is onvoldoende met gegevens onderbouwd. Er zijn te veel onzekerheden over welke factoren verantwoordelijk zijn voor ernstige reactivatie en rebound en wat de beste behandeling is om dit te voorkomen.

## DEFINITIEF

De ernst van het ziektebeeld, het grillige verloop en de betrekkelijk kleine patiëntenpopulatie bemoeilijken het leveren van een definitief bewijs voor de wenselijkheid van de natalizumab/fingolimod overstap op basis van gerandomiseerd klinisch onderzoek aanmerkelijk. Om deze reden overweegt de CG dat de door de beroepsgroep beschreven ernstige risico's van de stap terug naar eerstelijnsmiddelen onder de gegeven omstandigheden voorsnog plausibel zijn. Daarom steunt de CG onder voorwaarden dit voorstel van de beroepsgroep. Grote zorgvuldigheid moet worden betracht. De CG roept de beroepsgroep op om iedere switch in deze categorie richting de verzekeraars adequaat te documenteren. Op afzienbare termijn zou deze de vorm moeten aannemen van een regelmatige rapportage uit een nationale MS registry. CVZ neemt zich voor om de situatie over twee jaar opnieuw te bezien. Afhankelijk van de "best efforts" die de beroepsgroep heeft geleverd, kan CVZ dan adviseren om de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden al dan niet te bestendigen. CVZ vraagt dan ook van de beroepsgroep een schriftelijke toezegging dat zij binnen twee jaar een uitgebreide update van de thans besproken documentatie aan CVZ voorlegt.

### Voorstel CVZ nadere voorwaarden fingolimod

1. voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met zeer actieve relapsing-remittende multiple sclerose, zijnde een patiënt die in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal één schub heeft doorgemaakt en bij wie op een craniale-MRI minimaal één door gadolinium aangekleurde laesie of minimaal negen T2-hyperintense laesies aantoonbaar zijn, die:

- niet heeft gereageerd op een behandeling met interferon bèta en glatirameer.
- niet heeft gereageerd op een adequate behandeling met interferon bèta of glatirameer van minimaal 1 jaar en waarbij een zwaarwegende contra-indicatie, zoals beschreven in tabel 3 van het visiedocument van CVZ, bestaat voor het starten of continueren van het andere eerstelijns middel

2. Voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die is behandeld met natalizumab vanwege zeer actieve relapsing-remittende multiple sclerose en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt (vanwege JC-virus positiviteit).

<sup>1</sup> CFH-rapport 12/02 fingolimod (Gilenya), CVZ, 2012.

<sup>2</sup> De CFH is per 1 januari 2013 opgevolgd door de Commissie Geneesmiddelen (CG).

<sup>3</sup> Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al; FREEDOMS study group. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012;11:420-8.

<sup>4</sup> Rudick RA. MS clinical trials: what can subgroup analyses teach us? *Lancet Neurol.* 2012;11:386-8.

<sup>5</sup> Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18:1269-77.

<sup>6</sup> Nolan R, Gelfand JM, Green AJ. Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume. *Neurology.* 2013 8;80:139-44.

<sup>7</sup> Dinkin M, Paul F. Higher macular volume in patients with MS receiving fingolimod: positive outcome or side effect? *Neurology.* 2013 8;80:128-9.

<sup>8</sup> Liu L, Cuthbertson F. Early bilateral cystoid macular oedema secondary to fingolimod in multiple sclerosis. *Case Rep Med.* 2012;2012:134636.

<sup>9</sup> Ghezzi A, Rocca MA, Baroncini D, et al. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in two multiple sclerosis patients. *J Neurol.* 2013;260:327-9.

<sup>10</sup> Gross CM, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Multiple sclerosis rebound following herpes zoster infection and suspension of fingolimod. *Neurology.* 2012;6;79:2006-7.

<sup>11</sup> Hakiki B, Portaccio E, Giannini M, et al. Withdrawal of fingolimod treatment for relapsing-remittende multiple sclerosis: report of six cases. *Mult Scler.* 2012;18:1636-9.

<sup>12</sup> Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, et al. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol.* 2012;69:262-4.

<sup>13</sup> Jander S, Turowski B, Kieseier BC, et al. Emerging tumefactive multiple sclerosis after switching therapy from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler.* 2012;18:1650-2.

<sup>14</sup> Visser F, Wattjes MP, Pouwels PJ, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. *Neurology.* 2012;79:2000-3.

<sup>15</sup> Castrop F, Kowarik MC, Albrecht H, et al. Severe multiple sclerosis relapse under fingolimod therapy: incident or coincidence? *Neurology.* 2012;78:928-30.

<sup>16</sup> Centonze D, Rossi S, Rinaldi F, Gallo P. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab. *Neurology.* 2012 79:2004-5.

<sup>17</sup> Daelman L, Maitrot A, Maarouf A, et al. Severe multiple sclerosis reactivation under fingolimod 3 months after natalizumab withdrawal. *Mult Scler.* 2012;18:1647-9.

<sup>18</sup> Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remittende multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler.* 2012;18:1640-3.

- <sup>19</sup> Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *NEJM* 2012; 366: 1870-80.
- <sup>20</sup> Fox RJ, Rudick RA. Risk stratification and patient counseling for natalizumab in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78: 346-437.
- <sup>21</sup> CBO Richtlijn, Diagnostiek behandeling en functioneren bij multiple sclerosis, 2012.
- <sup>22</sup> Boriello G, Prosperini L, Marinelli F et al. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: a post-marketing study. *Mult Scler* 2011;17: 372-375.
- <sup>23</sup> Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci*. 2012;122:35-9.
- <sup>24</sup> Rossi S, Motta C, Studer V, et al. A genetic variant of the anti-apoptotic protein Akt predicts natalizumab-induced lymphocytosis and post-natalizumab multiple sclerosis reactivation. *Mult Scler*. 2013 ;19:59-68.
- <sup>25</sup> West TW, Killestein J, Fox RJ. Natalizumab discontinuation: an increasingly tricky proposition. *Eur J Neurol*. 2012;19:663-4.
- <sup>26</sup> Rigau V, Mania A, Befort P, et al., Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Neurology*, 2012;79:2214-6.
- <sup>27</sup> O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858-65.
- <sup>28</sup> Marousi S, Travasarou M, Karageorgiou CE, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*.2012;79:2160.
- <sup>29</sup> Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology*. 2011; 13;77:1061-7.
- <sup>30</sup> Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2011;68:186-91.
- <sup>31</sup> Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, et al. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71:604-17.
- <sup>32</sup> Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012;18: 64-71.
- <sup>33</sup> Havla J, Gerdes LA, Meinl I, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol*. 2011;258:1665-9.
- <sup>34</sup> Magraner MJ, Coret F, Navarré A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: a prospective, 6-month observational study. *J Neurol*. 2011;258:1805-11.
- <sup>35</sup> Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Effect of glatiramer acetate on disease reactivation in MS patients discontinuing natalizumab. *Eur J Neurol*. 2013 ;20:87-94.
- <sup>36</sup> O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858-65.
- <sup>37</sup> Centonze, D., S. Rossi, F. Rinaldi, et al. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab. *Neurology*, 2012;79:2004-5.
- <sup>38</sup> Daelman L, Maitrot A, Maarouf A, et al. Severe multiple sclerosis reactivation under fingolimod 3 months after natalizumab withdrawal. *Mult Scler*. 2012;18:1647-9.
- <sup>39</sup> Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012 Dec 25. Epub ahead of print.
- <sup>40</sup> Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler*. 2012;18:1640-3.
- <sup>41</sup> Sempere AP, Martín-Medina P, Berenguer-Ruiz L, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jan 22. doi: 10.1111/ane.12082. [Epub ahead of print].
- <sup>42</sup> Laroni, A., D. Brogi, V. Milesi, et al., Early switch to fingolimod may decrease the risk of disease recurrence after natalizumab interruption. *Mult Scler*, 2012.