

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014097328

Datum 6 augustus 2014
Betreft beoordeling dimethylfumaraat (Tecfidera®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

dr. M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Onze referentie

2014097328

Uw referentie

Farma-12052014

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 12 mei 2014 heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot het geneesmiddel dimethylfumaraat (Tecfidera®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Dimethylfumaraat is beschikbaar in de vorm van maagsapresistente capsules die 120 cq 240 mg actieve stof bevatten. De geregistreerde indicatie luidt: "Volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)."

De WAR heeft de volgende conclusie getrokken: Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose heeft dimethylfumaraat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide.

Dimethylfumaraat en teriflunomide zijn onderling vervangbaar voor het GVS en kunnen samen in een cluster worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Voor dimethylfumaraat kan uitgegaan worden van een standaarddosering van 480 mg en voor teriflunomide van 14 mg.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS-rapport 14/17
dimethylfumaraat (Tecfidera®)

Datum	6 augustus 2014
Status	Definitief

Colofon

Volnummer	2014027576
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

1.1 *Voorstel fabrikant*—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

2.1 *Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*—7

2.2 *Conclusie onderlinge vervangbaarheid*—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

1 Inleiding

In de brief van maart 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over dimethylfumaraat (Tecfidera®).

1.1 **Voorstel fabrikant**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

“Volgens het bijgevoegd dossier is dimethylfumaraat niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Daarnaast is dimethylfumaraat ook niet onderling vervangbaar met het onlangs geregistreerde teriflunomide. Plaatsing op bijlage 1A is dus niet mogelijk. Dimethylfumaraat komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.”

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

*Samenstelling: Dimethylfumaraat maagsapresistente capsule 120 mg, 240 mg.
Geregistreerde indicatie: Volwassenen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS).
Doserings: 240 mg 2 dd*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van dimethylfumaraat is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Andere middelen in het GVS opgenomen voor de indicatie RRMS zijn 3 interferon bèta preparaten, glatirameer, teriflunomide en fingolimod. Natalizumab en alemtuzumab zijn niet opgenomen in het GVS. Voor de onderlinge vervangbaarheid wordt dimethylfumaraat alleen vergeleken met interferon bèta, glatirameer, teriflunomide en fingolimod. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

2.1 **Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid**

Gelijksoortig indicatiegebied

Dimethylfumaraat is net als interferon bèta, glatirameer en teriflunomide geregistreerd als eerstelijns behandeling van RRMS. Behalve bij ambulante patiënten met RRMS 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 een en ander ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroiden te rechtvaardigen, en er een verhoogd risico op de ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose bestaat.

Hoewel het geregistreerde toepassingsgebied van interferon bèta en glatirameer breder is dan van dimethylfumaraat en teriflunomide, is RRMS voor al deze middelen de hoofdindicatie.

De EMA heeft op grond van het veiligheidsprofiel de indicatie van fingolimod ingeperkt tot hoofdzakelijk tweedelijns gebruik. Fingolimod is echter in RCT's breder als eerstelijns middel bij RRMS onderzocht. RRMS is daarom ook de hoofdindicatie van fingolimod.

Dimethylfumaraat wordt in Nederland off label gebruikt (Psorinovo) als orale therapie voor psoriasis. Fumaarzuurderivaten/-esters als groep zijn door de toenmalige CFH beoordeeld als een rationele apotheekbereiding voor psoriasis. In het in 2004 uitgebrachte beoordelingsrapport blijkt dat verschillende fumaarzuuresterderivaten zijn onderzocht in placebogecontroleerd onderzoek bij chronische psoriasis. In Nederland is dimethylfumaraat of een ander fumaarzuurderivaat niet geregistreerd voor psoriasis. Alleen in Duitsland is een combinatiepreparaat geregistreerd, Fumaderm, bevat 120 mg dimethylfumaraat en 95 mg calciumzout van monoethylfumaraat. In de beschreven onderzoeken gaat het vaak om combinatiepreparaten. De EMA heeft recentelijk geconcludeerd dat

DMF het mengsel van DMF+MEF niet dezelfde substanties zijn. Voor dimethylfumaraat is daarom uitgegaan van de hoofdindicatie RRMS.

Conclusie: Er is voor dimethylfumaraat, interferon bèta, glatirameer, teriflunomide en fingolimod sprake van een gelijksoortig indicatiegebied bij MS.

Gelijke toedieningweg

Bij dimethylfumaraat, teriflunomide en fingolimod betreft het een orale toedieningsvorm. Interferon bèta en glatirameer worden alleen parenteraal toegediend.

Conclusie:

Bij dimethylfumaraat, teriflunomide en fingolimod is sprake van een gelijksoortige toedieningsweg. Er is een verschil in toedieningweg met interferon bèta en glatirameer.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Dimethylfumaraat, fingolimod en teriflunomide kunnen worden toegepast bij een leeftijd van 18 jaar en ouder. Interferon bèta en glatirameer, zijn daarnaast ook geregistreerd voor kinderen vanaf 12 jaar. Er is geen sprake van een toedieningsvorm specifiek bestemd voor kinderen.

Conclusie: De geneesmiddelen dimethylfumaraat, interferon bèta, glatirameer, fingolimod en teriflunomide zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Gegevens waaruit blijkt dat er sprake is van een statistisch significant verschil in eigenschappen (werking, bijwerkingen) tussen dimethylfumaraat en teriflunomide ontbreken.

Voor de onderbouwing van de conclusie over klinisch relevante verschillen in eigenschappen ten opzichte van teriflunomide, interferon bèta en glatirameer wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport.

Gunstige effecten. De werkzaamheid van dimethylfumaraat bij RRMS is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. Dimethylfumaraat heeft alleen een direct effect op ziekte-activiteit (exacerbaties en MRI bevindingen). Een klinisch relevant effect op de ziekteprogressie ten opzichte van placebo is niet aangetoond. Er is onzekerheid over het gunstige effect bij ouderen en patiënten met een hoge ziekteactiviteit

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van dimethylfumaraat wordt gekarakteriseerd door flushing, maagdarmklachten en ALAT/ASAT stijging. Het profiel is mild net als dat van glatirameer, interferon bèta en teriflunomide, maar is wel verschillend van aard. In de directe vergelijking met glatirameer staakten niet minder patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen in de arm met dimethylfumaraat.

In indirecte vergelijking lijkt fingolimod gemeten op het aantal exacerbaties/jaar iets werkzamer dan teriflunomide en interferon bèta en glatirameer. Het is niet duidelijk of er sprake is van een statistisch significant en klinisch relevant verschil. Het feit dat de EMA de indicatie van fingolimod op grond van het veiligheidsprofiel heeft ingeperkt tot hoofdzakelijk tweedelijns gebruik, is een indirecte aanwijzing dat er sprake is van een klinisch relevant verschil in bijwerkingen ten opzichte van dimethylfumaraat, teriflunomide, interferon bèta en glatirameer.

Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen van dimethylfumaraat ten opzichte van fingolimod. Er is geen sprake van een klinisch

relevant verschil in eigenschappen tussen dimethylfumaraat, teriflunomide, interferon bèta en glatirameer.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Dimethylfumaraat is niet onderling vervangbaar met interferon bèta en glatirameer op basis van een verschil in toedieningsweg. Het is eveneens niet onderling vervangbaar met fingolimod op basis van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

Dimethylfumaraat en teriflunomide zijn onderling vervangbaar voor het GVS en kunnen samen in een cluster worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

De DDD voor dimethylfumaraat is vastgesteld op 480 mg, wat overeenkomt met de geregistreerde dosering voor RRMS. De DDD voor teriflunomide bedraagt 14, wat overeenkomt met de geregistreerde dosering voor RRMS. Concluderend kan voor dimethylfumaraat uitgegaan worden van een standaarddosering van 480 mg en voor teriflunomide van 14 mg.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Dimethylfumaraat en teriflunomide zijn onderling vervangbaar voor het GVS en kunnen samen in een cluster worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Voor dimethylfumaraat kan uitgegaan worden van een standaarddosering van 480 mg en voor teriflunomide van 14 mg.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Farmacotherapeutisch rapport dimethylfumaraat (Tecfidera®)

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dimethylfumaraat (Tecfidera®), maagsapresistente capsule. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met interferon bèta, teriflunomide en glatirameer. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose heeft dimethylfumaraat een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide.

Dosering

De aanbevolen dosis is 240 mg tweemaal per dag.

Dimethylfumaraat 120 mg, 240 mg maagsapresistente capsule

Geregistreerde indicatie. "Volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)."

Dosering. 240 mg 2 dd.

Werkingsmechanisme.

Activatie van de transcriptiefactor nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) en opwaartse regulering van Nrf2-afhankelijke antioxiderende genen. Verder: anti-inflammatoire en immunomodulerende eigenschappen. In preklinische modellen: in reactie op inflammatoire stimuli verminderde immuuncelactivering en daaropvolgende afgifte van pro-inflammatoire cytokinen. In klinische studies met psoriasispatiënten: down-regulering van pro-inflammatoire cytokinenprofielen (TH1, TH17), en een verschuiving naar anti-inflammatoire productie (TH2). Het exacte mechanisme waarmee het therapeutische effect van dimethylfumaraat bij MS bereikt wordt, is niet volledig bekend. In fase 3-studies daalden bij behandeling met dimethylfumaraat gedurende het eerste jaar de gemiddelde aantallen lymfocyten met gemiddeld ongeveer 30% van hun uitgangswaarde en bereikten vervolgens een stabiel niveau.

Bijzonderheden.

Dimethylfumaraat (DMF) wordt in Nederland off label gebruikt (Psorinovo) als orale therapie voor psoriasis. Fumaarzuurderivaten en -esters zijn door ZIN in een beoordelingsrapport (CVZ, 2004) aangeduid als rationele farmacotherapie. Volgens de richtlijn psoriasis is de onderhoudsdosering voor psoriasis 240-360 mg /dag. DMF is in Duitsland vanaf 1994 op de markt als onderdeel van een combinatie preparaat Fumaderm met DMF en verschillende zouten van monoethylfumaraat (MEF). Tecfidera bevat uitsluitend DMF en geen MEF-zouten zoals bij Fumaderm. De EMA heeft recentelijk geconcludeerd dat DMF het mengsel van DMF+MEF niet dezelfde substanties zijn.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De werkzaamheid van dimethylfumaraat bij RRMS is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. Voor dimethylfumaraat is alleen een direct effect op ziekte-activiteit (exacerbaties en MRI bevindingen) aangetoond. Een klinisch relevant effect op de ziekteprogressie ten opzichte van placebo is niet aangetoond. Er is onzekerheid over het gunstige effect bij ouderen en patiënten met een hoge ziekteactiviteit.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van dimethylfumaraat wordt gekarakteriseerd door flushing, maagdarmklachten en ALAT/ASAT stijging. Het profiel is mild net als dat van glatirameer, interferon bèta en teriflunomide, maar is wel verschillend van aard.

Ervaring. De ervaring met dimethylfumaraat en teriflunomide is geringer dan met die van interferon bèta en glatirameer. Wel relevant is dat er met dimethylfumaraat bij psoriasis een ruime ervaring bestaat.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van teriflunomide is beperkter dan van dimethylfumaraat. De toepasbaarheid van beide orale middelen is weer beperkter dan van interferon bèta en glatirameer.

Gebruiksgemak. Dimethylfumaraat en teriflunomide hebben het voordeel van de orale toediening.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van RRMS heeft dimethylfumaraat een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta, glatirameer en teriflunomide.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop. De oorzaak is onbekend. Waarschijnlijk door een combinatie van omgevingsfactoren en erfelijke factoren ontstaat een auto-immunreactie tegen het myelineweefsel in het centrale zenuwstelsel. De inflammatoire demyelinisatie leidt tot vertraging of onderbreking van de zenuwgeleiding, waardoor focale neurologische uitvalsverschijnselen ontstaan (schubs, exacerbaties). Tegelijkertijd gaat axonale degeneratie gepaard met geleidelijke achteruitgang.

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 sclerosis'* (RRMS) 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). De exacerbaties ontstaan meestal binnen enkele uren tot dagen en duren 6-8 weken. Aanvankelijk verdwijnen de klachten in de loop van weken of maanden. Wanneer de ziekte langer bestaat, zijn er steeds meer restverschijnselen. Deze RRMS-fase kan gevolgd worden door geleidelijke toename van de handicap, terwijl exacerbaties zeldzamer worden ('secundair progressieve MS').
2. *'Secundair progressieve multiple sclerosis'* (SPMS) is een progressieve vorm, waarnaar ongeveer de helft van de patiënten met relapsing remitting multiple sclerosis na ongeveer 10 jaar overgaat. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm, waarbij naast exacerbaties een chronische progressie van functionele beperkingen optreedt.
3. *'Primaire progressieve multiple sclerosis'* (PPMS). 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.

Relapsing vormen van multiple sclerosis (RMS) omvatten alle vormen van SPMS en PPMS met relapsen.

Symptomen. In de in dit rapport besproken gecontroleerde studies *bij RRMS* komen tijdelijke verergeringen van klachten en verschijnselen (exacerbaties) als uitgangswaarde in het jaar voor de start van de studie gemiddeld twee tot 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 van MS berust op een spreiding van letsels (klinisch of MRI) in tijd en plaats. De klinische diagnose relapsing remitting multiple sclerosis in klinische studies werd in het verleden vaak 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. De CBO richtlijn MS (2012) gebruikt voor de diagnose de recent gereviseerde McDonald-criteria 2010, met als peilers voor de diagnose minstens 2 lokalisaties in het centrale zenuwstelsel en minstens 2 exacerbaties of progressie over langere tijd. Bij maar één klinische exacerbatie of symptomen suspect voor MS heeft men het over een klinisch geïsoleerd syndroom (CIS).

Ernst. De ernst en de frequentie van de exacerbaties, de geleidelijke progressie van de handicap en de mate van invaliditeit verschillen sterk van patiënt tot patiënt. Een aantal patiënten kan ook na 20 jaar zonder rolstoel, terwijl anderen reeds na 5 jaar op hulp van anderen zijn aangewezen. Bij de helft duurt het ten minste 30 jaar voordat de patiënt een hulpmiddel nodig heeft om te lopen. Men schat dat de levensverwachting bij MS met 6-10 jaar is verminderd.

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.

De ziekte begint meestal op een leeftijd tussen 20-40 jaar en komt tweemaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen: 1,2 per 1000 vrouwen versus 0,5 per 1000 mannen (prevalentie). De gemiddelde prevalentie wordt geschat op 79 per 100.000. De hoogste incidentie is bij personen in de leeftijd van 35-64 jaar. 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 corticosteroïden. Meestal wordt het corticosteroïd 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.

Voor de behandeling van actieve RRMS worden in de **CBO richtlijn Multiple Sclerose, 2012** de volgende middelen aanbevolen: 1^e lijnsmiddelen: interferon bèta (1a of 1b) of glatirameer; de 2^e lijnsmiddelen: natalizumab of fingolimod. De richtlijn geeft aan dat wanneer behandeling met interferon bèta-1a of 1b of glatirameer onvoldoende effect hebben, andere medicatie voor RRMS, zoals natalizumab of fingolimod overwogen kan worden. Ook kan bij onvoldoende effect van interferon bèta glatirameer van nut zijn, bv bij ontwikkeling van antilichamen tegen interferon bèta. Wel moet volgens de richtlijn de uiteindelijke plaatsbepaling van fingolimod nog plaatsvinden; de toepasbaarheid zal afhangen van de veiligheid op de lange termijn. Off label mitoxantron wordt in de richtlijn in overweging gegeven bij RRMS (en SPMS) met een duidelijke ziekteprogressie.

Het staken van de MS behandeling is afhankelijk van individuele omstandigheden en de wens van de patiënt, en wordt aanbevolen bij ernstige bijwerkingen en uitblijven van relapsen gedurende 3 jaar bij patiënten in de secundair progressieve fase.

In de CFH-beoordeling van fingolimod (januari 2012) heeft fingolimod dezelfde 2^e lijnsplek gekregen als natalizumab: *een subgroep patiënten met relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer.* Voor beide stoffen was hiervoor het risico op ernstige bijwerkingen doorslaggevend. Beide middelen komen in aanmerking bij RRMS met hoge ziekteactiviteit (≥ 2 exacerbatie in afgelopen jaar óf 1 exacerbatie met onvolledig herstel en restverschijnselen met ≥ 9 T2 laesies/een toegenomen lading/ ≥ 1 Gd T1+gekleurde laesie), die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer. De voorwaarden voor fingolimod zijn in 2013 uitgebreid met de volgende 2 groepen:

- patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose en bij wie de behandeling met natalizumab wordt gestaakt vanwege een positieve test op JC-virus, of
- zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose, die 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 specifiek omschreven zwaarwegende contra-indicaties.

In recente beoordeling door de WAR (GVS-rapport 14/05: teriflunomide (Aubagio®) heeft teriflunomide een dezelfde 1^e lijnsplek gekregen als interferon bèta en glatirameer. De conclusie was een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta en glatirameer.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Dimethylfumaraat wordt vergeleken met andere eerstelijns behandelingen: interferon bèta 1a (Rebif® en Avonex®), interferon bèta 1b (Betaferon®), glatirameer (Copaxone®) en teriflunomide. Hoewel alemtuzumab wel is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van RRMS is het niet betrokken in deze beoordeling. Alemtuzumab is een intramuraal middel en nog niet beoordeeld door de WAR. De beoordeling van alemtuzumab en de vergelijking met de MS-behandelingen zoals dimethylfumaraat zal later in een separaat rapport volgen. Dit betekent dat de uitspraak over de therapeutische waarde van dimethylfumaraat voorlopig is.

Er is een 'direct vergelijkende studie' uitgevoerd tussen dimethylfumaraat en glatirameer; het gaat om een placebogecontroleerde studie waarbij glatirameer als open referentiearm is meegenomen. Aanvullend

wordt een indirecte vergelijking gemaakt met interferon bèta, glatirameer en teriflunomide op basis van de RCT's en beschikbare Cochrane reviews.

2b. Relevante uitkomstmaten

EDSS-score

Dimethylfumaraat is geregistreerd als ziektemodificerende therapie bij RRMS. Daarom beoordelen we de *effectiviteit* ervan op het voorkómen of vertragen van de beperkingen die resteren na de exacerbaties en op vertraging in de progressie van de invaliditeit op zowel de korte als de lange termijn. Dit wordt meestal uitgedrukt in een vooraf bepaalde aanhoudende verandering op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) gedurende een gedefinieerde 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 *gemiddelde* verandering in EDSS is om deze reden niet een geschikte uitkomstmaat³. 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. Deze vooraf bepaalde, aanhoudende verandering op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) gedurende een gedefinieerde periode (3 en 6 maanden) is voor de WAR de *meest relevante uitkomstmaat*. Ook geaccepteerd als uitkomstmaat zijn de tijd tot progressie of het percentage patiënten, dat gedurende een bepaalde periode progressie vertoont. De EMA eist RCT's met een studieduur van ten minste 2 jaar die superioriteit aantonen ten opzichte van placebo of een actieve behandeling. Non-inferioriteit onderzoek wordt niet geaccepteerd, indien wordt vergeleken met een geregistreerde eerstelijns behandeling zonder dat een placebo-arm wordt meegenomen.

Annual Relapse Rate (ARR)

Een andere belangrijke uitkomstmaat is de afname van het aantal, de ernst of de duur van de exacerbaties. De verandering in de Annual Relapse Rate (ARR) is de afname van het aantal exacerbaties op jaarbasis. De afname van het aantal exacerbaties is lastig te beoordelen, omdat de frequentie in exacerbaties verschilt per patiënt en ook voor eenzelfde patiënt steeds anders kan zijn. Hetzelfde geldt voor de duur en de ernst van de exacerbaties. De EMA geeft aan dat de Annual Relapse Rate (ARR) een acceptabele parameter is voor het beoordelen van exacerbaties. Een goede definitie van responders in termen van de afwezigheid van exacerbaties dient voorafgaande aan de studie vastgesteld te zijn.³

Secundaire parameters

MRI afgeleide parameters, zoals de vermindering van het aantal actieve laesies in de hersenen kunnen worden gebruikt als secundaire parameters. Men onderscheidt verschillende MRI laesies:

- T1 met gadolinium (Gd+) aangekleurde laesies: wijst op actieve ontsteking en lymfocyten migratie door de bloed-hersenbarrière
- Het totaal aantal T2 hyperintense laesies/totaal T2 volume: een maat voor de totale ziektelast
- Chronische T1-hypointense laesies: onomkeerbare axonale schade aan het centraal zenuwstelsel.

Het ontstaan van met gadolinium aankleurbare laesies of nieuwe T2 laesies is in verband gebracht met exacerbaties. De correlatie tussen MRI-parameters en de lange termijn uitkomst is echter zwak en niet van voorspellende waarde.

Ander secundaire parameters:

-FIS (Fatigue Impact Scale) een maat voor vermoeidheid.

-MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)

-Kwaliteit van leven schalen: SF-36 (Short Form (36) Health Survey) en EQ-5D (European Quality of Life scale).

-TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)

Conclusie uitkomstmaten

De WAR is net als de EMA van mening dat de invloed op het ziektebeloop apart moet worden bepaald (uitgedrukt als vooraf bepaalde (3 en 6 maanden), aanhoudende verandering op de EDSS; bij voorkeur ook als primaire uitkomstmaat). Daarnaast ziet de WAR graag het effect op het aantal (uitgedrukt als ARR), de ernst en de duur van de exacerbaties.

2c 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 7 maart 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: dimethylfumaraat, teriflunomide, interferon bèta en glatirameer.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.
 Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Gecontroleerde studies van teriflunomide, interferon β en glatirameer als monotherapie bij relapsing remitting multiple sclerose die zijn betrokken in deze 1^e lijns beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoek s-opzet (niveau van bewijs)	Patiënten	interventie en controle	follow-up-duur	belangrijkste uitkomstmaten	kans op bias
Fox, 2012 ⁴ (CONFIRM) Studie 109MS302	Fase III RCT, deels open studie (A2)	RRMS N=1417 EDSS 2,6	DMF 2x240 DMF 3x240 placebo glatirameer	96 wk	ARR na 2 jr aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie	Mogelijk. Glatirameer werd open label gegeven; alleen de beoordelaar was geblindeerd. De studie was wel dubbel blind voor de 3 orale armen. 198 centra in 28 landen. 3 protocol aanpassingen tijdens de studie ^a
Gold, 2012 ⁵ (DEFINE) Studie 109MS301	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS N=1234 EDSS 2,4	DMF 2x240 DMF 3x240 placebo	96 wk	% met relapse aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie	200 centra in 28 landen. hoge drop-out 23%;
O'Connor, 2011 ⁶ TEMSO	Fase III RCT ITT (A2)	RMS* n =1088 med. EDSS 2,5	TFLNM 7 TFLNM14 placebo	108 wk	ARR aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie	matig: hoge drop-out (28%); beoordelaar is niet de behandelend neuroloog; 1:1:1 randomisatie gestratificeerd op centrum en EDSS scores. 8 protocol aanpassingen tijdens de studie
Confavreux, 2014 TOWER ⁷ (EPAR)	Fase III RCT ITT (A2)	RMS* n =1165 EDSS 2,5	TFLNM 7 TFLNM 14 placebo	≥ 48 (48-152) wk	ARR aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie	Idem als bij TEMSO. Drop-out 33%. 5 protocol aanpassingen ^b
MSCRG ^{8,9,10,11} 1996; (Avonex)	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=301 EDSS 2,4	INFB 1a 6 MIU (30 μ g) i.m. 1x/week Placebo	104 wk	Tijd tot ziekteprogressie	
PRISMS ^{12,13} ; 1998; Rebif	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=560 EDSS 2,5	INFB 1a 6 MIU(22 μ g) s.c. 3x/week INFB 1a 12 MIU(44 μ g) s.c. 3x/week Placebo	2 jaar	ARR	
INFB ¹⁴ ; 1995; Betaferon	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=372 EDSS 3,0	IFNB 1b 1,6 MIU s.c.om de dag IFNB 1b 8 MIU s.c.om de dag Placebo	2 jaar	ARR	
Johnson KP et al, 1995 ¹⁵ vervolg 1998 ¹⁶	Fase III RCT ITT (A2)	RRMS n=251 EDSS 2,8	Glatirameer 20 mg s.c. Placebo	2 jaar	ARR	

DMF=dimethylfumaraat TFLNM =teriflunomide IFNB= interferon bèta GA= glatirameer
 MIU= miljoen IE

ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate).

Aanhoudende ziekte-of invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden.
 RRMS= Relapsing Remitting multiple sclerose gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in het afgelopen jaar of ≥ 1 Gd+ laesie op een MRI van de hersenen binnen 6 weken voor randomisatie.

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.

*RMS= Relapsing vormen van multiple sclerose (dus zowel patiënten met RRMS en SPMS) gedefinieerd als patiënten met ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaren of ≥ 1 exacerbatie in het voorafgaande jaar.

^a bron: EPAR; deze geeft aan dat 1 aanpassing verandering betrof in de mogelijkheid dat patiënten open label MS medicatie kregen.

^b bron: EPAR; deze geeft aan dat 1 aanpassing het tijdstip voor aanhoudende ziekteprogressie betrof, die werd veranderd van 24 naar 12 weken.

^d Definitie van falen: eerste optreden van een bevestigde exacerbatie of staken van de behandeling ongeacht de reden.

Tabel 2. Klinische studies en (met)analyses die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Kappos, 2008 ¹⁷ ; Kappos, 2012 ¹⁸	Het betreft een fase II studie waarin dimethylfumaraat niet in de geregistreerde dosering is onderzocht, maar alleen in de eenmaal daagse en driemaal daagse dosering.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR dimethylfumaraat, 2014 ¹⁹	EMA, Londen
SPC dimethylfumaraat, 2014 ²⁰	EMA, Londen
Richtlijn Multiple Sclerose, 2012 ²¹	CBO
NICE evidence TA report fingolimod, 2011 ²²	NICE
AAN Guideline ²³ en update ²⁴	American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines.
Britse richtlijnen, 2009 ²⁵	Association of British Neurologists (ABN)
FT rapport teriflunomide, 2014	CVZ, 2014
FT rapport fingolimod, 2012	CVZ, 2012

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Tabel 4. Gunstige effecten van dimethylfumaraat (DMF) en glatirameer (GA), bij patiënten met RRMS, na 96 weken (2 jaar) behandeling (CONFIRM; EPAR; SPC)

	<i>DMF 2x240 mg p.o. (n = 359)</i>	<i>GA 20 mg/dag s.c. (n = 350)</i>	<i>placebo (n = 363)</i>	<i>p voor resp. DMF en GA tov placebo</i>
<i>primaire eindpunt</i>				
ARR na 2 jaar (95% BI)	0,22 (0,18-0,28)	0,29 (0,23-0,35)	0,40 (0,33-0,49)	<0,0001 <0,05
- risico verschil vs placebo	0,18	0,11		
- RR vs placebo (95% BI)	44% (26-58)	29% (7-45)		
<i>secundaire eindpunten</i>				
% met een exacerbatie binnen 2 jr.	29%	32%	41%	<0,01 <0,01
proportie met 12-weken bevestigde invaliditeitsprogressie† (95% BI)	13%	16%	17%	ns ns
proportie met 24-weken bevestigde invaliditeitsprogressie† (95% BI)	8%	11%	13	ns ns
gem (mediaan) aantal nwe of vergrote T2 laesies in 2 jr.	5,7 (2,0)	9,6 (3,0)	19,9 (11,0)	<0,0001 <0,0001
gem (mediaan) aantal gadolinium gekleurde laesies na 2 jr.	0,5 (0,0)	0,7 (0,0)	2,0 (0,0)	<0,0001 <0,01
gem (mediaan) aantal nwe of vergrote T1 laesies in 2 jr.	3,8 (1,0)	4,5 (2,0)	8,1 (4,0)	<0,0001 <0,01

CONFIRM is een placebogecontroleerde fase 3 studie waarbij glatirameer als open referentiearm is opgenomen; deze open arm was wel voor de beoordelaar geblindeerd.

De uitkomsten van de arm met de 3x daagse dosering dimethylfumaraat zijn niet in deze tabel opgenomen. ARR=geschat aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate), zonder de gegevens van de patiënten die tijdens de studie van medicatie zijn veranderd en gecorrigeerd voor leeftijd, regio, uitgangswaarden van EDSS en ARR.

RRMS= Relapsing Remitting multiple sclerose gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in het afgelopen jaar of ≥ 1 Gd+ laesie op een MRI van de hersenen binnen 6 weken voor randomisatie.

RR=relatief risico

† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als een ten minste 1-punt toename in EDSS (bij een EDSS-uitgangswaarde van 1,0 of hoger; of met ten minste 1,5 punt bij een uitgangsscore van 0), bevestigd na resp. 3, 6 maanden.

p in vergelijking met placebo. ns= niet statistisch significant

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

Tabel 5. Gunstige effecten van dimethylfumaraat (DMF) bij patiënten met RRMS, na 96 weken (2 jaar) behandeling (DEFINE; EPAR; SPC)

	DMF 2x240 mg (n = 410)	Placebo (n = 408)	p
<i>primaire eindpunt DEFINE</i>			
% met een exacerbatie binnen 2 jr.	27%	46%	<0,0001
<i>secundaire eindpunten</i>			
ARR na 2 jr (95% BI)	0,17 (0,14-0,21)	0,36 (0,30-0,44)	<0,0001
- risico verschil vs placebo	0,19		
- RR vs placebo (95% BI)	53% (39-63)		
proportie met 12-weeken bevestigde invaliditeitsprogressie† (95% BI)	16%	27%	<0,01
proportie met 24-weeken bevestigde invaliditeitsprogressie† (95% BI)	13%	17%	ns
gem (mediaan) aantal nwe of vergrote T2 laesies in 2 jr.	3,2 (1,0)	16,5 (7,0)	<0,0001
gem (mediaan) aantal Gd gekleurde laesies na 2 jr.	0,1 (0)	1,8 (0)	<0,0001
gem (mediaan) aantal nwe of vergrote T1 laesies in 2 jr.	2,0 (1,0)	5,7 (2,0)	<0,0001

De uitkomsten van de 3x daagse dosering dimethylfumaraat niet in deze tabel opgenomen.

ARR= geschat aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate), zonder de gegevens van de patiënten die tijdens de studie van medicatie zijn veranderd en gecorrigeerd voor leeftijd, regio, uitgangswaarden van EDSS en ARR.

RRMS= Relapsing Remitting multiple sclerose gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in het afgelopen jaar of ≥ 1 Gd+ laesie op een MRI van de hersenen binnen 6 weken voor randomisatie.

GD=gadolinium

† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als een ten minste 1-punt toename in EDSS (bij een EDSS-uitgangswaarde van 1,0 of hoger; of met ten minste 1,5 punt bij een uitgangsscore van 0), bevestigd na resp. 3, 6 maanden

p in vergelijking met placebo. ns= niet statistisch significant

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

Evidentie.

De pivotal RCT's met placebo (CONFIRM en DEFINE); zie tabel 4 en 5.

Opzet

De werkzaamheid van dimethylfumaraat 240 mg 2x/dag is aangetoond in twee placebogecontroleerde fase-III RCT's bij patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) volgens de McDonald criteria (2005). Beide studies includeerden patiënten met een leeftijd van 18-55 jaar, een EDSS van 0 tot 5,0 en ten minste één klinisch gedocumenteerde exacerbatie gedurende de 12 maanden voor randomisatie **of** een MRI van de hersenen binnen 6 weken voor randomisatie waarop ten minste één gadolinium gekleurde (Gd+) laesie zichtbaar is.

Exclusiecriteria waren: o.a. eerdere behandeling met Fumaderm, cladribine; eerdere behandeling met mitoxantron of cyclofosfamide 1 jaar vóór randomisatie; eerdere behandeling met immunoglobulinen, cyclosporine, azathioprine, methotrexaat, natalizumab, mycofenolaat mefetil 6 maanden voor randomisatie; eerdere behandeling met interferon bèta of glatirameer in de 3 maanden voor randomisatie.

Patiënten mochten veranderen van behandeling na 48 weken na ten minste 1 (in DEFINE) of 2 door een onafhankelijke commissie (Independent Neurology Evaluation Committee) bevestigde exacerbaties (in CONFIRM). Daarnaast mochten patiënten op elk moment switchen na een bevestigde invaliditeitsprogressie (12 weken).

Het primaire eindpunt in de DEFINE studie was het percentage patiënten met een bevestigde exacerbatie binnen 2 jaar. Een bevestigde exacerbatie was gedefinieerd als nieuwe of terugkerende neurologische symptomen, die niet toegeschreven kunnen worden aan koorts of infectie en, die ten minste 24 uur aanhielden. De ARR (Annual Relapse Rate) was in DEFINE een secundair eindpunt. De ARR was in deze studie gedefinieerd als het aantal exacerbaties op jaarbasis, waarin de gegevens van de patiënten die tijdens de studie van medicatie waren veranderd, niet zijn meegenomen (bron: Gold, 2012). De ARR werd op 3 manieren geschat door correctie voor factoren die men van belang acht als voorspellers van respons, zoals de EDSS-uitgangswaarde en het aantal exacerbaties in het jaar vóór de studie (bron EPAR 42/136). In de publicatie van de studies en de beschrijving in de EPAR lijkt de ARR in beide studies op vergelijkbare wijze berekend; in beide studies zijn in de ARR de volgende correcties doorgevoerd:

- Leeftijd,
- Regio
- Uitgangswaarden voor EDSS en ARR.

In de CONFIRM studie was de bevestigde ARR het primaire eindpunt. Een belangrijk secundair eindpunt in beide studies was de proportie met 3- en 6-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie op de EDSS schaal. Tertiaire eindpunten waren o.a.: de MSFC, SF-36 Health Survey (SF-36)score en de EuroQoL-5D (EQ-5D) score.

Beide studies waren placebogecontroleerd, waarbij in de CONFIRM studie glatirameer als open referentiearm was opgenomen. In deze beoordeling zijn uit de pivotal studies de uitkomsten van de arm met 3x daags 240 mg dimethylfumaraat niet meegenomen, omdat alleen de 2x daagse dosering is geregistreerd.

'Directe vergelijking' in CONFIRM studie (tabel 4)

De CONFIRM studie bevatte een beoordelaar-geblindeerde (d.w.z. de studiearts/onderzoeker die de reactie op de studiebehandeling beoordeelde, wist niet wie welke behandeling kreeg) arm met glatirameer. Deze studie was uitsluitend opgezet en 'gepowered' om een statistisch significant verschil met placebo aan te kunnen tonen, niet om een verschil tussen dimethylfumaraat en glatirameer aan te kunnen tonen of uit te kunnen sluiten. Patiënten in de CONFIRMstudie hadden de volgende mediane uitgangswaarden/kenmerken: leeftijd 37 jaar, ziekte duur 6,0 jaar, EDSS-score 2,5. 17% van de patiënten had een EDSS-score van >3,5, 32% had ≥ 2 relapsen in het voorafgaande jaar gehad. 30% was eerder behandeld met een MS middel: 21% met interferon bèta 1a, 11% met interferon bèta 1b, en 1% met natalizumab. De gemiddelde behandelduur was in de arm met dimethylfumaraat 84 weken, in de arm met glatirameer 89 weken en 86 weken in de placebogroep. 30% stakte met de studiemedicatie in de arm met dimethylfumaraat vergeleken met 36 % in de placebo arm en 25% in de arm met glatirameer. 7% switchte van medicatie in de arm met dimethylfumaraat vergeleken met 11 % in de placebo arm en 6% in de glatirameergroep. In het MRI-cohort had 45% van de patiënten bij de start van de studie Gd+ laesies (gemiddelde aantal Gd+ laesies 2,4).

DEFINE

Patiënten in de DEFINE studie hadden de volgende mediane uitgangswaarden: leeftijd 39 jaar, ziekte duur 7,0 jaar, EDSS-score 2,0. 16% van de patiënten had een EDSS-score >3,5, 28% had ≥ 2 relapses in het voorafgaande jaar gehad. In het MRI-cohort had 36% van de patiënten bij de start Gd+ laesies (gemiddelde aantal Gd+ laesies 1,4). 41% was eerder behandeld met één of meer van de andere MS middelen: 27% met interferon bèta 1a, 15% met glatirameer, 14% met interferon bèta 1b, en 3% met natalizumab.

5% switchte van medicatie in de arm met dimethylfumaraat vergeleken met 13 % in de placebo arm. In totaal stakte 31% met de studiemedicatie in de arm met dimethylfumaraat vergeleken met 35 % in de placebo arm. De gemiddelde behandelduur was in beide groepen 84 weken.

Resultaten: Vergeleken met placebo zag men bij de met dimethylfumaraat behandelde proefpersonen statistisch significante effecten op de primaire eindpunten: het primaire eindpunt in CONFIRM, de relapsefrequentie berekend op jaarbasis na 2 jaar; en het primaire eindpunt in DEFINE, het percentage van patiënten met relapse na 2 jaar. Ook de niet geregistreerde dosering van 3x 240 mg/dag dimethylfumaraat was op de primaire eindpunten statistisch significant beter dan placebo.

Gemeten op de 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie was er in de DEFINE studie voor dimethylfumaraat wel een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo, maar in de CONFIRM studie was het verschil niet statistisch significant ten opzichte van placebo.

Op de 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie, de (subschalen van de) MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) en de visuele functie zijn volgens de EPAR in geen van beide studies statistisch significante verschillen gemeten tussen dimethylfumaraat en placebo. Wel waren er statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo op het aantal nieuwe of vergrote T1- en T2 laesies en het aantal gadolinium gekleurde laesies.

In de CONFIRM studie was het effect van open label glatirameer gemeten op het bevestigde en gecorrigeerde aantal jaarlijkse exacerbaties (ARR) na 2 jaar, het percentage met een exacerbatie binnen

2 jaar, het aantal nieuwe of vergrote T1- en T2 laesies en het aantal gadolinium gekleurde laesies ook statistisch significant verschillend van placebo. Wel was het effect van dimethylfumaraat op deze uitkomstmaten numeriek groter dan dat van glatirameer. Evenmin als voor dimethylfumaraat was het effect van glatirameer op de 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie statistisch significant verschillend van placebo. Uit een posthoc vergelijking tussen dimethylfumaraat en glatirameer (EPAR p. 71/136) blijkt dat de effecten gemeten op de ARR, het aantal patiënten met een exacerbatie, het aantal T1 hypo-intense laesies en de 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie niet statistisch significant verschillend zijn tussen dimethylfumaraat 240 mg 2x/dag en glatirameer. Wel was er een statistisch significant verschil ten opzichte van glatirameer op het aantal nieuwe of vergrote T2 laesies.

De kwaliteit van leven schalen SF-36 en EQ-5D waren in de 2 pivotal studies tertiaire uitkomstmaten. Kappos, 2014²⁶ beschrijft dat in de DEFINE studie dimethylfumaraat een gunstig effect had op de SF-36 ten opzichte van placebo en dat dit verschil na 2 jaar statistisch significant was voor de Physical Component Summary (SF-36 PCS). Kita, 2014²⁷ beschrijft voor de CONFORM studie vergelijkbare, statistisch significante, gunstige effecten voor dimethylfumaraat en glatirameer ten opzichte van placebo op de SF-36 PCS.

Conclusie: Uit de 'directe vergelijking' met glatirameer kan men geen conclusie trekken over een verschil in effect tussen dimethylfumaraat en glatirameer. De opzet van de studie was immers niet gericht op 'directe vergelijking' met glatirameer. Bovendien is glatirameer open label gegeven.

Tabel 6 : Gemiddelde 2 jaars uitkomsten in RCT's bij relapsing remitting multiple sclerose vergeleken met placebo (cf. Farmacotherapeutisch Rapport teriflunomide)

	Geneesmid delen	Uitkomst waarde ARR in de placebo arm	Uitgangswaarde		Uitkomst op vermindering tov placebo(%)			
			EDSS gem.	ARR gem.	verschil in ARR		Verschil in ziekteprogressie* (%)	
					relatief (%)	absoluut	relatief	absoluut
CONFIRM	DMF 2x240 mg	0,4	2,6	1,4	-44	-0,18	-21	-4 (ns)
DEFINE	DMF 2x240 mg	0,4	2,4	1,3	-53	-0,19	-38	-11
Avonex MSCRG 1996; 104 wk; n=301	INFβ 1a 6 MIU (30 μg) i.m. 1x/week	0,8	2,4	1,2	-18(ns)	-0,15 (ns)	-37 ^a	-13 ^a
Rebif PRISMS; 1998; 2 jaar n=560	INFβ 1a 12 MIU(44 μg) s.c 3x/week	1,3	2,5	1,5 ^b	-32	-0,32	-30	-12
Betaferon INFβ; 1995; 2 jr; n=372	INFβ 1b 8 MIU s.c.om de dag	1,3	3,0	1,7 ^b	-34	-0,43	-29(ns)	-10 (ns)
Johnson KP et al, 1995; 2 jaar n=251	Glatirameer 20 mg s.c.	0,8	2,8	1,5 ^b	-29	-0,25	-12(ns)	-3 (ns)
TEMSO+TOWER EPAR p.81; n=1479; 2 jr	Teriflunomide 14 mg	0,5	2,5	1,4	-34	-0,18	-30	-7,3

gem. = gemiddeld

ARR = gemeten over het voorgaande jaar

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

^a gemeten naar een verslechtering met ten minste 1 EDSS-punt die ten minste 6 maanden aanhield.

^b gemeten over de voorgaande 2 jaar

Indirecte vergelijking

In eerste instantie wordt afgegaan op de direct vergelijkende studie van dimethylfumaraat met glatirameer. Vanwege methodologische redenen kan men uit deze studie geen conclusie trekken over een verschil in werkzaamheid tussen dimethylfumaraat en glatirameer. Daarom is aanvullend ook een indirecte vergelijking gemaakt. In tabel 6 zijn daarvoor de relatieve en absolute verschillen in uitkomsten van belangrijke (placebogecontroleerde) RCT's van dimethylfumaraat, interferon β, glatirameer en teriflunomide als monotherapie bij relapsing remitting multiple sclerose naast elkaar gezet. Verder is gekeken naar de belangrijkste uitkomsten van meta-analyses.

Zaaknummer: 2013107436

Volgnummer: 2014027575

In een Cochrane review²⁸ (**Rice, 2001**) blijkt uit de resultaten van vijf onderzoeken bij relapsing remitting multiple sclerose dat interferon bèta het gepoolde risico op nieuwe exacerbaties relatief met 23% vermindert, van 68% naar 50%. En volgens de gepoolde 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**²⁹) 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**³⁰) was het aantal exacerbaties/jaar 0,82 in de gepoolde glatirameergroepen en 1,14 in de gepoolde placebo-groepen; een relatieve reductie van 26%. Een recent Cochrane review (**Filippini, 2013**³¹) betreft een netwerk meta-analyse over de relatieve effectiviteit van 11 verschillende behandelingen voor MS, waaronder de interferonen (Rebif®, Avonex® en Betaferon®), glatirameer en natalizumab. Hierin zijn de conclusies o.a.:

- Er is bewijs van hoge resp. matige kwaliteit dat zowel natalizumab als Rebif® op de korte termijn het aantal exacerbaties en de voortschrijding van invaliditeit versus placebo vermindert bij patiënten met RRMS. Beide behandelingen zijn effectiever dan Avonex®.
- De 'risk-benefit' balans voor Avonex® is ongunstig bij patiënten met RRMS.
- Betaferon en glatirameer zijn mogelijk ook effectief in het verminderen van exacerbaties en de voortschrijding van invaliditeit bij patiënten met RRMS. Het bewijs voor deze producten is van matige kwaliteit.
- De effectiviteit en de 'risk-benefit' balans na 2 jaar is voor alle producten onzeker.

In een andere netwerk meta-analyse (**Hutchinson, 2014**³²) is de relatieve effectiviteit bij RRMS van dimethylfumaraat vergeleken met de andere behandelingen nl. interferon bèta, glatirameer, fingolimod, teriflunomide en natalizumab. Hier is de conclusie o.a. dat:

- Dimethylfumaraat een statistisch significant groter effect heeft op de relatieve vermindering van het aantal exacerbaties op jaarbasis (de ARR) vergeleken met interferon bèta, glatirameer en teriflunomide
- Dimethylfumaraat een vergelijkbaar effect heeft op de relatieve vermindering van de ARR vergeleken met fingolimod,
- Natalizumab superieur is ten opzichte van dimethylfumaraat in vermindering van de ARR
- Ten opzichte van geen van de andere MS middelen er een statistisch significant verschil in effect is op de 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie na 2 jaar.

In een andere netwerk meta-analyse door de Canadese HTA organisatie **CADTH, 2013**³³:

- hadden dimethylfumaraat en fingolimod een statistisch significante lagere ARR dan teriflunomide, interferon bèta en glatirameer.
- Op de ziekteprogressie waren er geen statistisch significante verschillen tussen dimethylfumaraat teriflunomide, interferon bèta en glatirameer.

Een betrouwbare, kwantitatief, indirecte, statistische 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

Er zijn tussen de studies diverse verschillen in studieopzet. Onder meer door het gebruik van verschillende definities voor exacerbatie en ziekteprogressie. Andere verschillen in de studiepopulaties betreffen verschillen in percentage behandelnaïeve patiënten, beperkte verschillen in uitgangswaarden en verschillen in primaire en secundaire eindpunten die er voor zorgen dat voorzichtigheid is geboden met het trekken van een conclusie. Ook is in de loop van de jaren de diagnostiek van multiple sclerose veranderd en zijn in de oude studies met interferon bèta en glatirameer de Poser-criteria gebruikt, terwijl in de studies met dimethylfumaraat en teriflunomide met verschillende versies van de McDonalds criteria is gewerkt: in de RCT's met dimethylfumaraat en in de TOWER- (2005) en TEMSO studie (2001) met teriflunomide de McDonalds criteria.

Afgaande op de uitgangswaarden van ARR en EDSS in het voorafgaande jaar genoemd in de RCT's zoals die in tabel 6 in het rapport zijn weergegeven, lijken de populaties in de in tabel 6 vergeleken studies in grote lijnen vergelijkbaar. Volgens het aantal exacerbaties in de voorafgaande 2-3 jaren gaat het in de populaties in de studies met dimethylfumaraat gemiddeld echter om patiënten met een minder actieve ziekte dan in de oudere studies met interferon bèta en glatirameer. Ook ten opzichte van de populatie in de studies met teriflunomide lijkt de populatie in de studies met dimethylfumaraat een minder actieve ziekte te hebben. Maar dit verschil is veel minder groot dan in de studies met interferon bèta en glatirameer.

Het gemiddeld aantal exacerbaties in de 2-3 voorafgaande jaren blijkt in recentere studies met dimethylfumaraat en teriflunomide lager dan in die van de oude studies met interferon bèta en glatirameer. Het gemiddeld aantal exacerbaties gedurende voorafgaande 3 jaren bedroeg in de RCT's met dimethylfumaraat 2,5. Het gemiddeld aantal exacerbaties gedurende voorafgaande 2 jaren in de PRISMS studie was 3,0; in de glatirameerstudie van Johnson (1995) 2,9; in de INFB studie 3,4; en 2,2 in de RCT's met teriflunomide.

In het effect in de placebo-arm zijn er in de diverse studies grote onderlinge verschillen, die in dezelfde richting wijzen: in studies met dimethylfumaraat en teriflunomide is sprake van een veel groter effect in de placebo-arm dan in de oudere studies met interferon bèta en glatirameer.

De ARR in de placebo arm van de TEMSO studie met dimethylfumaraat was 0,4 vergeleken met 1,3 in die in zowel de PRISMS studie als INFB en 0,8 in zowel de glatirameerstudie van Johnson, 1995 als de MSCRG studie.

Ondanks twijfel of de populaties in de RCT's met dimethylfumaraat wel vergelijkbaar zijn met die in de (oudere) studies met de andere MS middelen, is toch een indirecte vergelijking gemaakt, afgaande op de in de studies vergelijkbare uitgangswaarden van ARR en EDSS in het voorafgaande jaar van de RCT's. Van interferon bèta 1a is in twee onderzoeken (het MSCRG- en PRISMS-onderzoek) verder een statistisch significante vermindering van het ziekteverloop naar voren gekomen. Over de klinische betekenis van dit effect bestaat twijfel.

Conclusies indirecte vergelijking in tabel 6:

ARR: Gebaseerd op een globale indirecte vergelijking lijkt de relatieve vermindering van het aantal exacerbaties per jaar ten opzichte van placebo in de registratiestudies van dimethylfumaraat (met 44 en 53%) groter dan van dat van interferon bèta (18, 32 en 34%), glatirameer (29%) en teriflunomide (34%). Het absolute verschil in het aantal exacerbaties per jaar ten opzichte van placebo dat wordt voorkomen is echter vergelijkbaar met dat van teriflunomide. De achtergrond is dat de frequentie van exacerbaties in de placebo arm van de dimethylfumaraat studies lager is dan in de teriflunomide studies, waardoor dezelfde absolute afname in exacerbaties tot een grotere relatieve afname leidt. Om 1 exacerbatie te voorkomen moeten patiënten gedurende meer dan 5 jaar met of dimethylfumaraat of teriflunomide behandeld worden. Dit absolute behandel-effect is geringer dan naar voren kwam in de meeste studies met interferon bèta en glatirameer.

Ziekteprogressie: Het relatieve effect op de minimaal 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie van dimethylfumaraat lijkt in grote lijnen niet substantieel verschillend van dat van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. Het absolute verschil in ziekteprogressie ten opzichte van placebo lijkt met dimethylfumaraat (4 en 11%) en teriflunomide (7%) iets geringer dan in de onderzoeken met interferon bèta 1a (12 en 13 %). De overall conclusie van de indirecte vergelijking is dat het effect van dimethylfumaraat in grote lijnen vergelijkbaar is met dat van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide.

Extrapolaties.

-Geen extrapolatie voor effect bij SPMS of PPMS. Dimethylfumaraat is alleen geregistreerd voor RRMS.

-Geen onderzoek bij patiënten > 55 jaar. De leeftijd van de patiënten voor inclusie in de studies met dimethylfumaraat moest tussen de 18-55 jaar zijn; de mediane leeftijd in beide studies CONFIRM en DEFINE was resp 37 en 39 jaar. Dit betekent dat er onvoldoende gegevens zijn over oudere patiënten.

-Therapienaïeve patiënten versus patiënten die eerder behandeld zijn met een ander MS middel. Uit de subgroep analyses van DEFINE³⁴ en CONFIRM³⁵ blijkt dat het effect op de ARR voor teriflunomide 240 mg 2x/dag zowel voor terapienaïeve patiënten als patiënten die eerder behandeld zijn met een ander MS middel statistisch significant verschilt van dat van placebo. Uit de gepoolde resultaten van DEFINE en CONFIRM werd in de subgroep met eerder behandelde patiënten echter geen statistisch significant verschil op de 3 maand aanhoudende invaliditeitsprogressie ten opzichte van placebo gezien (bron: EPAR).

-Patiënten met een hoge ziekteactiviteit. Op verzoek van de CHMP/EMA is een aanvullende analyse gemaakt naar de werkzaamheid bij patiënten met een hoge ziekteactiviteit. In een subgroep patiënten met hoge ziekteactiviteit werd een consistent behandelingseffect van dimethylfumaraat op relapses waargenomen, terwijl het effect op de tijd tot 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie niet duidelijk werd vastgesteld. Door het ontwerp van de studies was hoge ziekteactiviteit gedefinieerd als:

- Patiënten met ≥ 2 exacerbaties in één jaar en met ≥ 1 Gd-aankleurende laesies op een hersen-MRI (n=42 in DEFINE; n=51 in CONFIRM) of
- Patiënten die niet reageren op een volledige en adequate kuur (ten minste één jaar behandeling) met bèta-interferon, die ten minste 1 relapse hadden gehad in het voorafgaande jaar terwijl ze behandeld werden, en ten minste 9 T2-hyperintense lesies op een hersen-MRI of ≥ 1 Gd-aankleurende laesies, of patiënten met een onveranderd of verhoogd relapsepercentage in het voorafgaande jaar, in vergelijking met de voorafgaande 2 jaar (n=177 in DEFINE; n=141 in CONFIRM).

-Dimethylfumaraat kan het lymfocytenaantal verminderen en is niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaand laag aantal lymfocyten; daarom is bij het behandelen van deze patiënten voorzichtigheid geboden.

Discussie.

1. Directe en indirecte vergelijking.

Vanwege methodologische redenen kan men alleen op grond van de direct vergelijkende CONFIRM studie geen conclusie over een verschil in werkzaamheid tussen dimethylfumaraat en glatirameer trekken. Daarom is in tabel 6 ook een indirecte vergelijking gemaakt. De overall conclusie van de indirecte vergelijking is dat het effect van dimethylfumaraat in grote lijnen vergelijkbaar is met dat van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. Hierin zijn ook de uitkomsten uit netwerk metanalyses van de CADTH, 2013 en die van Hutchinson, 2014 meegenomen.

Rekening is gehouden met de volgende aspecten:

- In de netwerk metanalyses van de CADTH, 2013 en die van Hutchinson, 2014 had dimethylfumaraat een statistisch significant groter effect op de relatieve vermindering van de ARR vergeleken met interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. In beide analyses was er geen verschil in effect op de ziekteprogressie. De beperkingen die zijn benoemd voor het maken van de indirecte vergelijking gelden ook voor deze netwerkanalyses. De WAR meent dat het niet zinvol is om dergelijke gegevens (met verschillende definities, verkregen in studies met andere opzet en andere populaties) te poolen, en de uitkomsten in een (meta-/netwerk) analyse te synthetiseren, om op de uitkomsten daarvan besluiten te baseren.

-In een eerdere beoordeling (FT rapport teriflunomide, CVZ 2014) is teriflunomide ook indirect vergeleken met interferon bèta en glatirameer. Dit ondanks de verschillen in studieopzet, inclusies en in definitie van uitkomsten; en het feit dat er ongeveer 15 jaar zit tussen de RTC's met teriflunomide en die met interferon bèta en glatirameer waardoor er in de recentere studies mogelijk minder patiënten met minder voortgeschreden MS en minder actieve ziekte zijn ingesloten. De conclusie van de WAR was dat het effect van teriflunomide bij RRMS in grote lijnen vergelijkbaar is met dat van interferon bèta en glatirameer.

-Vergelijkbare verschillen in studieopzet, inclusies en in definitie van uitkomsten zijn er ook tussen de studies met dimethylfumaraat en de studies met de MS middelen, waarmee in tabel 6 is vergeleken. Dit gaat niet alleen op ten opzichte van de oudere studies met interferon bèta en glatirameer (waar de diagnose RRMS is gesteld volgens de Posercriteria), maar ook ten opzichte van de studies met teriflunomide:

1. Patiënten mochten in de RCT's met dimethylfumaraat veranderen van behandeling na 48 weken na ten minste 1 (in DEFINE) of 2 (in CONFIRM) bevestigde exacerbaties. Patiënten mochten op elk moment switchen na een bevestigde invaliditeitsprogressie (12 weken). Deze opzet leidt in alle armen tot een lagere ARR en een lagere progressie in de studies met dimethylfumaraat vergeleken met de studies met interferon bèta, glatirameer en teriflunomide.
2. De studies met dimethylfumaraat includeerden patiënten met ten minste één klinisch gedocumenteerde exacerbatie gedurende de 12 maanden voor randomisatie **of** een MRI van de hersenen binnen 6 weken voor randomisatie waarop ten minste één gadolinium gekleurde (Gd+) laesie zichtbaar is. In de studies met teriflunomide zijn patiënten geïnccludeerd met ≥ 2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of ≥ 1 exacerbatie in het voorafgaande jaar.
3. Een bevestigde exacerbatie was in de RCT's met dimethylfumaraat gedefinieerd als nieuwe of terugkerende neurologische symptomen, die niet toegeschreven kunnen worden aan koorts of infectie en, die ten minste 24 uur aanhielden en die samengingen met nieuwe objectieve neurologische bevindingen. Bij teriflunomide was een bevestigde exacerbatie gedefinieerd als een toename van ten minste 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).

Door alle genoemde verschillen in studieopzet, de studiepopulaties en verschillen in primaire en secundaire eindpunten kan alleen met grote voorzichtigheid worden geconcludeerd dat het effect van dimethylfumaraat op de vermindering van het aantal exacerbaties per jaar en het effect op ziekteprogressie in grote lijnen niet substantieel verschillend lijkt van dat van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide.

2. Effect op ziekteprogressie

Een afname van de minimaal 3 maanden aanhoudende voortschrijding van invaliditeit (ziekteprogressie) is in de studies met dimethylfumaraat niet consistent aangetoond. Alleen in de gepoolde analyse van de CONFIRM en de DEFINE studie was het verschil ten opzichte van placebo wel statistisch significant. Teriflunomide had daarentegen in de twee pivotal studies ten opzichte van placebo wel een statistisch significant effect op de minimaal 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie.

Als wordt gemeten op een aanhoudend effect over een iets langere termijn van een half jaar is er in geen van de studies met dimethylfumaraat of teriflunomide een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo. Een studieduur van 2 jaar is kort voor een effect op de 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. Bij de beoordeling van teriflunomide was de conclusie dat het effect op de ziekteprogressie niet klinisch relevant is.

In de EPAR achtte de SAG Neurology alleen een direct effect van dimethylfumaraat op ziekte-activiteit (nl op exacerbaties en MRI parameters) aangetoond. Een effect op ziekteprogressie achtte men onvoldoende aangetoond, omdat er in geen van de 2 pivotal studies een effect was op de 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie en omdat het effect op de 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie niet consistent was.

3. Overall effect. De SAG Neurology oordeelde het effect van dimethylfumaraat als vergelijkbaar met dat van interferon bèta. Door het ontbreken van directe gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met een hoge ziekteactiviteit, zag men voor dimethylfumaraat een plaats als een waardevol alternatief voor interferon bèta bij patiënten met een weinig actieve RRMS.

Conclusie.

De werkzaamheid van dimethylfumaraat bij RRMS is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. Voor dimethylfumaraat is alleen een direct effect op ziekte-activiteit (exacerbaties en MRI bevindingen) aangetoond. Een klinisch relevant effect op de ziekteprogressie ten opzichte van placebo is niet aangetoond. Er is onzekerheid over het gunstige effect bij ouderen en patiënten met een hoge ziekteactiviteit.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Ongunstige effecten van dimethylfumaraat, teriflunomide en interferon bèta en glatirameer (SPC's)

	<i>dimethylfumaraat</i>	<i>teriflunomide</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>
meest frequent	<p>Zeer vaak (> 10%): flushing, diarree, misselijkheid, buikpijn, pijn in de bovenbuik, ketonen in urine.</p> <p>Vaak (1-10%): lymfopenie, leukopenie, brandend gevoel, opvlieger, braken, dyspepsie, gastritis, pruritus, uitslag, erytheem, proteïnurie, warm aanvoelen, albumine in urine, verhoogde ASAT, verhoogde ALAT, verlaagd aantal witte bloedcellen.</p>	<p>Zeer vaak (> 10%): griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, misselijkheid, alopecia, stijging leverenzymen. Vaak (1-10%): infecties (bronchitis, sinusitis) neutropenie, leukopenie, angst, ischias, neuralgie, perifere neuropathie, hypertensie, rash, acne, spierpijn, pollakisurie, menorrhagie, pijn, verhoogde leverenzymen. Soms (0,1-1%): anemie.</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
ernstig	<p>Ernstige flushing (mogelijk anafylactoïde reactie) en maagdarfstoornissen, gastroenteritis</p>	<p>lymfocytopenie, opportunistische infecties lichte trombocytopenie, (bloedplaatjes < 100x10⁹/l). Zeer zelden: interstitiële longziekte*, pancreatitis*, ernstige huidreacties*.</p>	<p>Ernstige depressie en/of zelfmoordneiging. Verder is gemeld: ernstige leverbeschadiging, ernstige huidreacties</p>	<p>Zelden (< 0,01-0,1%): anafylactische reacties.</p>

* alleen gemeld bij leflunomide. Interstitiële longziekten is een potentieel fatale aandoening, die is gemeld tijdens behandeling met leflunomide, waarvan teriflunomide een afgeleide is. Bij leflunomide zijn gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse gemeld.

Evidentie.

In placebogecontroleerde en ongecontroleerde klinische studies bij RRMS hebben in totaal 2468 patiënten dimethylfumaraat gekregen en zijn gedurende maximaal 4 jaar gevolgd; de totale blootstelling was

equivalent aan 3588 persoonsjaren. Ongeveer 1056 patiënten zijn 2 jaar of meer behandeld. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) bij dimethylfumaraat zijn flushing (bij 34%) en maag-darmklachten. Deze bijwerkingen vormden ook de meest frequente redenen (incidentie $> 1\%$) tot stopzetting van de behandeling: 3% vanwege flushing en 4% vanwege bijwerkingen op het maag-darmkanaal. Stijging van levertransaminasen kwam met name in de eerste 6 maanden van behandeling vaker voor vergeleken met placebo. Proteïnurie kwam iets vaker voor (9%) vergeleken met placebo (7%). Er waren geen meldingen van ernstig nierfunctieverlies. De frequentie maligniteiten was vergelijkbaar met placebo en glatirameer.

Bij 3 van de in totaal 2560 patiënten behandeld met dimethylfumaraat betroffen ernstige flushingsymptomen mogelijk overgevoeligheids- of anafylactoïde reacties. Deze voorvallen waren niet levensbedreigend, maar leidden wel tot ziekenhuisopname. De klinische implicaties van de veranderingen in de nier en de lever, die uit laboratoriumonderzoek in de klinische studies naar voren zijn gekomen, zijn niet bekend.

In de RCT's daalde het gemiddelde lymfocytenaantal met ongeveer 30% vanaf de uitgangswaarde na één jaar en bleef daarna op hetzelfde niveau. Het gemiddelde lymfocytenaantal bleef binnen normale grenzen. De incidentie van infecties en ernstige infecties was vergelijkbaar met placebo. Ook bij patiënten met een lymfocytenaantal $< 0,8 \times 10^9/l$ of $< 0,5 \times 10^9/l$ werd geen verhoogde incidentie van ernstige infecties waargenomen.

Het bijwerkingenprofiel en de veiligheid van dimethylfumaraat is voor een deel gebaseerd op dat van een combinatiepreparaatⁱ met dimethylfumaraat (Fumaderm) dat al vanaf 1995 in Duitsland op de markt is voor psoriasis; sept 2012 was er voor 174.000 patiëntjaren ervaring met Fumaderm. Bij gebruik (Fumaderm en een apotheekbereiding met dimethylfumaraat) voor psoriasis zijn bij 4 patiënten de ernstige bijwerking progressieve multifocale leukoencephalopathie (PML) gemeld, waarvoor 2 patiënten risicofactoren hadden (1 behandeling met efalizumab en maligniteit; 1 met sarcoïdose behandeld met MTX en steroïden). PML is niet gemeld bij gebruik van dimethylfumaraat voor RRMS.

In de direct vergelijkende, studie (CONFIRM) was zowel het percentage bijwerkingen en het percentage ernstige bijwerkingen van dimethylfumaraat vergelijkbaar met glatirameer. Bijwerkingen die bij dimethylfumaraat vaker voorkwamen dan bij glatirameer: flushing (35% vs 3%), maag-darmklachten (36% vs 15%). Pijn (8%) en erytheem (9%) op de injectieplaats kwamen vaker voor bij glatirameer. In CONFIRM staakte 12% het gebruik met dimethylfumaraat vanwege bijwerkingen en met glatirameer was dit 10%.

In de pool met placebogecontroleerde studies (EPAR 96/136) kwam naar voren dat dimethylfumaraat (8%) meer bijwerkingen gaf die leiden tot staken van het gebruik dan placebo (4%) en glatirameer (3%).

Bij interferon bèta staan griepachtige symptomen (ongeveer bij 55-70%), huidreacties op de injectieplaats en leukopenie op de voorgrond.

De meest frequente bijwerkingen van glatirameer zijn reacties op de plaats van injectie en een 'onmiddellijke (binnen enkele minuten optredende) post-injectie reactie' met systemische symptomen.

Het bijwerkingenprofiel van teriflunomide wordt gekarakteriseerd door griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, misselijkheid, haaruitval en verhoging van ALT. In de direct vergelijkende, studie (TENERE) staakten minder patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen in de arm met teriflunomide (11%) dan met interferon bèta (21%). Afwijkingen in witte bloedcellen kwamen vaker voor bij Refib® (11%) dan bij teriflunomide (6%). Het bijwerkingenprofiel en de veiligheid van teriflunomide is voor een deel gebaseerd op dat van leflunomide, waarvan teriflunomide de werkzame metaboliet is. Ernstige huidreacties die bij leflunomide zijn gemeld, zijn echter niet in de studies bij teriflunomide waargenomen. Een meerderheid van de CHMP (zie: EPAR Aubagio/teriflunomide) en de WAR was van mening dat er voldoende aanwijzingen om uit te gaan van een significant verschil in veiligheid tussen leflunomide en teriflunomide. Genoemde redenen: (1) de 30% metabolieten van leflunomide, waarin leflunomide verschilt van teriflunomide zijn mogelijk hepatotoxisch. (2) de verschillen in metabolisme tussen leflunomide en teriflunomide kunnen aanleiding voor verschillen in interacties zijn.

Conclusie.

Het bijwerkingenprofiel van dimethylfumaraat wordt gekarakteriseerd door flushing, maag-darmklachten en ALAT/ASAT stijging. Het profiel is mild net als dat van glatirameer, interferon bèta en teriflunomide, maar is wel verschillend van aard.

ⁱ Fumaderm bestaat voor 56% uit dimethylfumaraat en voor 44% uit monoethylfumaraat.

3c1 Ervaring

	<i>dimethyl- fumaraat</i>	<i>teriflunomide</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	x		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	Fumaderm (1994)*	leflunomide (1999)	X (1995)	X (2004)

*Met Fumaderm waren er sept 2012 174.000 patiëntjaren ervaring voor psoriasis.

Discussie. Wel relevant is dat er met dimethylfumaraat een ruime ervaring bestaat bij psoriasis en met leflunomide (hiervan is teriflunomide afgeleid) een ruime ervaring bestaat bij reumatoïde artritis.

Conclusie. De ervaring met dimethylfumaraat en teriflunomide is geringer dan van interferon bèta en glatirameer. Wel relevant is dat er met dimethylfumaraat bij psoriasis een ruime ervaring bestaat.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Dimethylfumaraat en glatirameer: geen

Teriflunomide: Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 10–15). Zwangerschap. Ernstige immunodeficiëntie, zoals aids. Significant verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie. Ernstige actieve infecties. Ernstige nierfunctiestoornis met dialyse vanwege onvoldoende klinische ervaring. Ernstige hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom.

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

Specifieke groepen:

Ouderen en Kinderen:

Dimethylfumaraat: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten van 65 jaar en ouder vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid; aan patiënten van 55 jaar of ouder was er beperkte blootstelling. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij kinderen < 18 jaar. Idem bij de andere 3 middelen; alleen voor interferon bèta en glatirameer geldt dat ze pas voor patiënten < 12 jaar worden afgeraden.

Zwangerschap: Alle middelen bij RRMS worden afgeraden tijdens de zwangerschap.

Over dimethylfumaraat en glatirameer zijn er onvoldoende gegevens. Wel wordt tijdens gebruik van dimethylfumaraat bij vruchtbare vrouwen effectieve anticonceptie aangeraden.

Interferon bèta heeft mogelijk abortieve eigenschappen, waardoor een vruchtbare vrouw adequate anticonceptieve maatregelen moet nemen.

Teriflunomide kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken. Bij teriflunomide moet men vanwege de teratogene effecten en de lange halfwaardetijd extra voorzorgen in acht nemen om niet zwanger te worden.

In een overzicht over de gegevens met betrekking tot zwangerschap van orale middelen voor RRMS, o.a. dimethylfumaraat en teriflunomide is de conclusie dat van alle orale middelen in dierstudies schadelijkheid is aangetoond voor de vrucht en dat vrouwen met zwangschapswens deze het best kunnen vermijden; dit geldt met name voor teriflunomide³⁶.

Interacties:

Dimethylfumaraat: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met immunosuppressieve, immunomodulerende en anti-neoplastische therapie. Gebruik van een levend verzwakt vaccin vermijden vanwege risico van infecties tenzij, in uitzonderlijke gevallen, het risico niet opweegt tegen het risico van niet-vaccineren. Gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuurderivaten (topisch of systemisch) vermijden. Gelijktijdig gebruik van nefrotxische geneesmiddelen (zoals aminoglycosiden, diuretica, NSAID's of lithium) vergroot de kans op bijwerkingen in de nieren (bijv. proteïnurie). Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden sterke alcoholische drank (> 30% alcoholvolume) verhoogt het oplossingspercentage van dimethylfumaraat en daarmee de frequentie van maagdarmbijwerkingen. Hoewel geen interactie met orale anticonceptiva wordt verwacht, wordt aangeraden tijdens behandeling niet-hormonale anticonceptie te overwegen.

Teriflunomide: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met krachtige inductoren van CYP en transporteiwitten (Pgp of BCRP) zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid; rifampicine verminderde de blootstelling aan teriflunomide met 40%. Voorzichtigheid is verder geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8, zoals repaglinide, paclitaxel of pioglitazon; teriflunomide verhoogde de blootstelling aan repaglinide 2,4x. Het kan de blootstelling aan orale anticonceptiva verhogen. Voorzichtig bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals duloxetine, theofylline en tizanidine), omdat teriflunomide waarschijnlijk een zwakke inductor is van CYP1A2. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met substraten van organisch anion transporteiwit 3 (OAT3), zoals cefaclor, penicilline G, ciprofloxacin, indometacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat en zidovudine, omdat teriflunomide waarschijnlijk een remmer van OAT3 is. Bij gelijktijdig gebruik de dosis rosuvastatine met 50% verlagen; bij gelijktijdig gebruik met andere substraten van BCRP (zoals methotrexaat, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en/of OATP (organisch anion-transporterende polypeptide), vooral remmers van HMG-Co-reductase (zoals simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, repaglinide, rifampicine), is eveneens voorzichtigheid geboden. Na stoppen met teriflunomide duurt het staken van teriflunomide moet men rekening houden met een additief effect op het immuunsysteem. Gebruik van een levend verzwakt vaccin vermijden vanwege risico van infecties. Niet gelijktijdig gebruiken met leflunomide, omdat dit een afgeleide is van teriflunomide.

Interferon bèta: Op grond van de reductie van CYP-afhankelijke enzymen is voorzichtigheid geboden bij combinatie met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die door dit enzym worden gemetaboliseerd zoals anti-epileptica.

Glatirameer: Bij gelijktijdig gebruik met corticosteroiden is een verhoogde incidentie van reacties op de injectieplaats gezien.

Waarschuwingen en voorzorgen:

Dimethylfumaraat: Dimethylfumaraat kan het lymfocytenaantal verminderen en is niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaand laag aantal lymfocyten; daarom is bij het behandelen van deze patiënten voorzichtigheid geboden. Vooraf aan de behandeling moet een recent (van de laatste 6 maanden) compleet bloedbeeld (CBC) beschikbaar zijn. Tijdens de behandeling periodiek (eerst na 6 maanden en vervolgens om de 6-12 maanden) het CBC bepalen en ook als dit klinisch is geïndiceerd. Vooraf aan de behandeling, na 3 en 6 maanden behandeling en vervolgens om de 6-12 maanden de nierfunctie (bijv. creatinine, ureumstikstofgehalte in het bloed en urineonderzoek) en de leverfunctie (bijv. ALAT en ASAT) controleren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige actieve maag-darmaandoening. Alertheid op ernstige flushingreacties is geboden. Behandeling uitstellen bij ernstige infectie. Patiënten instrueren om symptomen van infectie te melden aan een arts. Bij een ernstige infectie onderbreking van de behandeling overwegen en de voordelen en risico's opnieuw afwegen voorafgaand aan het opnieuw starten van de behandeling.

Teriflunomide: Vóór de start van de behandeling en verder regelmatig tijdens de behandeling is controle op bloeddruk, leverenzymen (ALAT/SGPT) en volledig bloedbeeld aangewezen. De frequentie van de controle op leverenzymen is hoger dan bij dimethylfumaraat: gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling elke 2 weken, en vervolgens elke 8 weken.

Interferon bèta: Vóór de start van de behandeling en verder regelmatig tijdens de behandeling is controle op leverenzymen (ALAT) en volledig bloedbeeld is aangewezen. Antilichamen tegen interferon bèta (bij 25%) zijn in verband gebracht met een verminderd effect.

Discussie. Teriflunomide heeft meer contra-indicaties en interacties dan dimethylfumaraat, interferon bèta en glatirameer. Bij gebruik van dimethylfumaraat en teriflunomide zijn meer controles aangewezen dan bij interferon bèta en met name bij glatirameer. Interferon bèta heeft een breder toepassingsgebied dan dimethylfumaraat, teriflunomide en glatirameer omdat het als enige ook voor SPMS is geregistreerd. Geen van de MS middelen kan veilig tijdens zwangerschap worden gebruikt. De lange terminale eliminatiehalfwaardetijd van teriflunomide kan een nadeel zijn, met name voor jonge vrouwen met kinderwens, omdat het gemiddeld 8 maanden duurt voordat teriflunomide-plasmaconcentratie lager is dan 0,02 mg/l. Voor vrouwen met een kinderwens is daarom teriflunomide een minder geschikt middel.

Conclusie. De toepasbaarheid van teriflunomide is beperkter dan van dimethylfumaraat. De toepasbaarheid van beide orale middelen is weer beperkter dan die van interferon bèta en glatirameer.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van teriflunomide en vergeleken behandelingen

	<i>dimethylfumaraat</i>	<i>teriflunomide</i>	<i>Interferon bèta</i>	<i>Glatirameer</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal	subcutaan of i.m.; zelfinjectie is mogelijk	subcutaan; zelfinjectie is mogelijk
Toedieningsfrequentie	2x/dag	1x/dag	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	controle compleet bloedbeeld (elke 6-12 mnd), nier- en leverfunctie (3-6-12 mnd)	controle van bloed- druk, leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling	controle van leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling	

Discussie. Dimethylfumaraat en teriflunomide hebben het voordeel dat ze oraal worden toegediend. Teriflunomide wordt eenmaal daags ingenomen en dimethylfumaraat 2 maal daags. Dimethylfumaraat heeft als nadeel met name ten opzichte van glatirameer dat er iets meer controle (op bloedbeeld, op transaminasen, bloeddruk) nodig is. De frequentie van de controle op leverenzymen is bij teriflunomide hoger dan bij dimethylfumaraat.

Conclusie. Dimethylfumaraat en teriflunomide hebben het voordeel van de orale toediening.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van RRMS heeft dimethylfumaraat een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta, glatirameer en teriflunomide.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

"Dimethylfumaraat is werkzaam dan interferon- β , glatirameeracetaat en teriflunomide in het voorkomen van exacerbaties. Daarnaast vertraagt dimethylfumaraat de progressie van de invaliditeit in ongeveer gelijke mate als interferon- β en teriflunomide, terwijl voor glatirameeracetaat een effect op de progressie van invaliditeit niet is aangetoond. Het effect van dimethylfumaraat op de afname van exacerbaties en het voorkómen van progressie is al na 12 weken aangetoond. De werkzaamheid en effectiviteit van dimethylfumaraat worden ondersteund door de consistente en aanzienlijke verbeteringen in MRI-bevindingen. Voor interferon- β en teriflunomide is de beschikbaarheid en kwaliteit van de MRI-data veel minder en lijken de resultaten ook minder dan die van dimethylfumaraat. Dat laatste geldt ook voor de MRI resultaten van de meer recent uitgevoerde studies met teriflunomide. De MRI-uitkomsten voor glatirameeracetaat zijn nog minder uitgesproken.

Dimethylfumaraat is ten minste therapeutisch gelijkwaardig aan de standaardtherapie met interferon- β . Er is wel sprake van een grotere werkzaamheid, betere ondersteunende MRI-bevindingen, een beter veiligheidsprofiel (ontbreken injectieplaatsreacties en griepachtige verschijnselen) en een groter gebruiksgemak. Dimethylfumaraat is ten minste therapeutisch gelijkwaardig aan glatirameeracetaat. Er is wel sprake van een grotere werkzaamheid, een grotere effectiviteit (invaliditeitsprogressie), veel betere ondersteunende MRI-bevindingen, een beter veiligheidsprofiel (ontbreken injectieplaatsreacties) en een groter gebruiksgemak. Dimethylfumaraat heeft een therapeutische meerwaarde boven teriflunomide vanwege het aanmerkelijk gunstigere veiligheidsprofiel. Daarnaast is er sprake van een grotere werkzaamheid, betere ondersteunende MRI-bevindingen, en een veel bredere toepasbaarheid."

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van RRMS heeft dimethylfumaraat een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. Deze conclusie berust op de beoordelingscriteria voor het vaststellen van de therapeutische waarde. De WAR wijst erop dat uit de 'direct vergelijkende studie' versus glatirameer niet geconcludeerd mag worden dat dimethylfumaraat even werkzaam is als glatirameer. Glatirameer werd in deze studie open label gegeven. De 'directe vergelijking' is posthoc gemaakt. Er was in de 'directe vergelijking' tussen dimethylfumaraat 240 mg 2x/dag en glatirameer een numeriek verschil

m.b.t. jaarlijkse frequentie van exacerbaties in het voordeel van dimethylfumaraat, maar dit verschil was niet statistisch significant.

5. Literatuur

Zie eindnoten

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 28 juli 2014.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorlopig FK-advies:

Voorstel voor dimethylfumaraat:

Voor dimethylfumaraat is aangetoond dat het bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0–5,0) de frequentie van de exacerbaties vermindert; dit effect lijkt vergelijkbaar met dat van de interferon bètapreparaten, glatirameer en teriflunomide. Er is geen bewijs voor een effect op vermindering van de exacerbaties bij de secundair progressieve ziekte. Over de effecten op de lange termijn bij MS is onvoldoende bekend.

Evenals bij interferon β zijn de start- en stopcriteria niet duidelijk. Een gunstig effect op het voortschrijden van de invaliditeit is onvoldoende aangetoond. Een voordeel van dimethylfumaraat ten opzichte van interferon β en glatirameer is de orale toediening; een nadeel is de geringere ervaring bij MS. Gepleit wordt voor een zorgvuldige toepassing bij multiple sclerose, omdat de effecten op het ziekteverloop onvoldoende bekend zijn en de kosten hoog.

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

⁴ Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. ; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.

⁵ Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107.

⁶ O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303.

⁷ Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, Early Online Publication, 23 January 2014; doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9.

⁸ Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1996;39: 285-94.

⁹ Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta- 1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49:358-63.

¹⁰ SPC Avonex.

¹¹ EPAR Avonex. INN: Interferon beta-1a.

¹² PRISMS (Prevention of Relapses and disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis) study group. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.

¹³ SPC Rebif, 01/09/2006 Rebif-H-136-II-56 & II-57.

¹⁴ The 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ Kappos L, Gold R, Miller DH, et al.; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008;372(9648):1463-72.

¹⁸ Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. *Mult Scler.* 2012;18:314-21.

¹⁹ EPAR Tecfidera 26/02/2014. Assessment report Tecfidera dimethyl fumarate. Procedure No.

EMA/H/C/002601/0000/Rev 1. 26 November 2013 EMA/800904/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

²⁰ SmPC Tecfidera 30/01/2014 Tecfidera -EMA/H/C/002601.

-
- ²¹ Richtlijn Multiple Sclerose. CBO 2012.
- ²² 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.
- ²³ Goodin DS et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002;58:169-78.
- ²⁴ Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology*. 2008 ;71(24 Suppl 3):S8-13.
- ²⁵ ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. November 2009 www.abn.org.uk.
- ²⁶ Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler*. 2014;20:243-52.
- ²⁷ Kita M, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014;20:253-7.
- ²⁸ Rice G PA, Incorvaia 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.
- ²⁹ La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 12;CD004678.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.
- ³² Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:613-27.
- ³³ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b). [cited 5 juni 2014. Available from: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf.
- ³⁴ Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. 2013;260:2297-305.
- ³⁵ Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. 2013;260:2286-96.
- ³⁶ Lu E, Wang BW, Alwan S, et al. A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28:89-94.

Verslag schriftelijke vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) Werkcommissie Geneesmiddelen van 23 juni j.l.

Dimethylfumaraat (Tecfidera®), 1B

Inleiding

Het betreft een eerste bespreking. Dimethylfumaraat is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patienten met relapsing remitting multiple sclerose (RMMS). De fabrikant heeft een aanvraag ingediend voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De fabrikant claimt dat dimethylfumaraat tenminste therapeutisch gelijkwaardig is aan de standaardtherapie met interferon- β en glatirameer en dat het een therapeutische meerwaarde heeft boven teriflunomide.

Discussie

De referenten stemmen in met de conclusie van het FT rapport dat dimethylfumaraat bij de behandeling van RRMS een gelijke therapeutische waarde heeft als interferon beta, glatirameer en teriflunomide. Diverse aanvullingen en (tekstuele) wijzigingen worden voorgesteld. Een referent stelt voor om onder bijzonderheden toe te voegen dat Tecfidera uitsluitend DMF bevat en geen MEF-zouten zoals bij fumaderm. Een andere referent onderstreept dat een klinisch relevant effect op de ziekteprogressie ten opzichte van placebo niet is aangetoond. Deze stelt voor om onder gewenste effecten toe te voegen dat dimethylfumaraat alleen een direct effect heeft op ziekte-activiteit (exacerbaties en MRI bevindingen). En om toe te voegen dat er onzekerheid is over het gunstige effect bij ouderen en patienten met een hoge ziekteactiviteit. Naar aanleiding van commentaar van de referenten is aan resultaten toegevoegd dat ook de niet geregistreerde dosering van 3x 240 mg/dag dimethylfumaraat op de primaire eindpunten statistisch significant beter was dan placebo.

De commissie kan zich eveneens vinden in de conclusie van het FT rapport en in de in een nieuwe versie doorgevoerde aanpassingen van de referenten.

Besluit

Het concept-oordeel van de WAR is dat dimethylfumaraat bij de behandeling van RRMS een gelijke therapeutische waarde heeft als interferon beta, glatirameer en teriflunomide. Na aanpassing op basis van de discussie kan het concept-rapport worden uitgestuurd naar de belanghebbende partijen

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 28 juli 2014 16e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

dimethylfumaraat (Tecfidera®), 1B;

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Dimethylfumaraat (Tecfidera®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). De fabrikant heeft een aanvraag ingediend, om dimethylfumaraat op te nemen in bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De rapporten zijn aan de belanghebbende partijen voorgelegd.

FT-rapport

Discussie

De fabrikant en de VAG/WFV/ZN kunnen zich vinden in het concept oordeel van de WAR. Omdat de Nederlandse MS patiëntenvereniging pas vandaag heeft gereageerd, ontvangen de aanwezigen de reactie ter vergadering en worden de voorstellen voor aanpassing tijdens de vergadering besproken.

Naar aanleiding van de opmerking van de patiëntenvereniging dat exacerbaties bij primaire progressieve ziekte nauwelijks voorkomen, wordt de tekst voor het Farmacotherapeutisch

Kompas aangepast. De zin luidt dan 'Er is geen bewijs voor een effect op vermindering van de exacerbaties bij een secundair progressieve ziekte. Over de effecten bij MS op de lange termijn is onvoldoende bekend. Tevens is het voorstel om nog een zin te wijzigen in 'Een voordeel van dimethylfumaraat ten opzichte van interferon en glatirameer is de orale toediening; een nadeel is dat er geen ervaring is met MS.'. In plaats van 'Een voordeel van dimethylfumaraat ten opzichte van interferon en glatirameer is de orale toediening; een nadeel is de geringere ervaring.'

De patiëntenvereniging geeft aan dat het middel in vergelijking tot teriflunomide een gunstig bijwerkingenprofiel heeft, met als voordeel een korte halfwaardetijd. Dit kan van belang zijn bij jonge vrouwen met een kinderwens. Naar aanleiding van deze opmerking wordt in het de conclusie tussen haakjes het aantal maanden van de wachttijd voor het zwanger worden toegevoegd. In het advies voor het Farmacotherapeutisch Kompas wordt dit niet opgenomen.

Besluit

De WAR oordeelt dat, bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose, dimethylfumaraat een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van interferon bèta, glatirameer en teriflunomide. Het advies is om het middel op te nemen op bijlage 1A in een cluster met teriflunomide (Aubagio®).