



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2016136870

Datum 19 december 2016  
Betreft GVS rapport 17/16 daclizumab (Zinbryta®)

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

**Onze referentie**  
2016136870

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 17 oktober 2016 (CIBG-16-03127) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of daclizumab (Zinbryta®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels via een marginale toetsing afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Daclizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam, dat is geregistreerd voor volwassen patiënten voor de behandeling van relapsing (recidiverende) vormen van multiple sclerose (RMS).

Zinbryta® bevat 150 mg daclizumab in 1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of pen. De aanbevolen dosering is eenmaal per maand een subcutane injectie van 150 mg.

**Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Op basis van de geldende criteria is daclizumab (Zinbryta®) onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster OL03ABBP, waarin opgenomen: interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a).

Aan dit cluster kan op basis van de beoordeling van glatirameer uit 2001 en nog eens bevestigd door de recente beoordeling van alemtuzumab (Lemtrada®), tevens glatirameer (Copaxone®) worden toegevoegd, dat nu nog is opgenomen op bijlage 1B. Voor een toelichting hierbij verwijs ik u naar het bijgevoegde GVS rapport paragraaf 2.

**Advies**

Het Zorginstituut adviseert u daclizumab (Zinbryta®) op te nemen op bijlage 1A in het cluster cluster OL03ABBP, waarin opgenomen: interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a). Aan dit cluster kan tevens glatirameer (Copaxone®) worden toegevoegd, dat nu nog is opgenomen op bijlage 1B. De standaarddosis voor daclizumab kan worden vastgesteld op 5mg, de standaarddosis voor glatirameer op 20 mg.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
19 december 2016

**Onze referentie**  
2016136870



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport 17/16 daclizumab (Zinbryta®)

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

Datum	15 december 2016
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016075143
Volgnummer	2016125349
Contactpersoon	mevr. J. E. de Boer, arts, secretaris WAR Commissie Geneesmiddelen +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### Colofon—1

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Daclizumab (Zinbryta®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
  - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—8
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—9
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—16
- 2.3 Standaarddosering—16
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—16

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—17**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—19**

#### **5 Literatuur—21**





## 1 Inleiding

In de brief van 17 oktober 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel daclizumab (Zinbryta®).

### 1.1 Daclizumab (Zinbryta®)<sup>1</sup>

#### *Samenstelling*

Zinbryta bevat 150 mg daclizumab in 1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of pen.

#### *Geregistreerde indicatie*

Volwassen patiënten voor de behandeling van relapsing (recidiverende) vormen van multiple sclerose (RMS).

#### *Dosering*

1x/maand een subcutane injectie van 150 mg.

#### *Eigenschappen*

Daclizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan CD25 (=IL-2 $\alpha$ -receptor), en de binding van IL-2 aan CD25 (met grotere affiniteit) voorkomt. Dit resulteert in meer IL-2 beschikbaar voor signalering via de IL-2 receptor met een kleinere affiniteit. Tot de belangrijkste effecten van deze modulatie van de IL-2-route die potentieel is gerelateerd aan de therapeutische effecten van daclizumab in MS behoren selectief antagonisme van geactiveerde T-celreacties, en expansie van immunoregulerende CD56bright-naturalkillercellen (NK-cellen), waarvan is aangetoond dat ze selectief geactiveerde T-cellen verminderen. Deze immunomodulerende effecten van daclizumab worden verondersteld samen de CZS-pathologie in MS te reduceren en daarmee het zich voordoen van recidieven en de invaliditeitsprogressie te reduceren.

#### *Bijzonderheden*

Daclizumab was als Zenapax® oorspronkelijk als i.v. behandeling geregistreerd voor orgaanafstoting bij *de novo* allogene niertransplantatie in combinatie met een immunosuppressieve behandeling (incl. ciclosporine en corticosteroiden). De dosering bij deze indicatie: 1 mg/kg; in totaal 5 doses met tussenpozen van 2 weken. In 2009 heeft de registratiehouder de handelsvergunning van Zenapax® vrijwillig teruggetrokken.

Voor de indicatie RMS is een s.c. formulering van een langwerkend (maandelijkse dosering) daclizumab ontwikkeld via een high-yield proces (HYP). Het productieproces via HYP zorgt voor veranderingen in het glycosyleringspatroon van het daclizumab molecuul. Dit resulteert in vitro in een afname van de antilichaam afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. Aanvraag van de fabrikant voor een NCE status van daclizumab HYP tov daclizumab in Zenapax is door de EMA afgewezen. De WHO heeft de fabrikant begin december 2016 toegezegd dat de naam 'daclizumab beta' de status heeft van 'recommended INN'.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van daclizumab (Zinbryta®) stelt dat daclizumab onderling vervangbaar is met interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-

1b, peginterferon beta-1a) en feitelijk ook met glatirameer. De fabrikant meent dat daclizumab kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster cluster 0L03ABBP, samen met de interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a).

## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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.

Voor de indicatie relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) zijn verschillende geneesmiddelen in het GVS opgenomen.

Dit zijn:

- 4 parenterale MS middelen: 3 interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a), en glatirameer;
- 3 orale MS middelen: dimethylfumaraat, teriflunomide en fingolimod

Natalizumab en alemtuzumab zijn niet opgenomen in het GVS. Voor de onderlinge vervangbaarheid wordt daclizumab daarom alleen vergeleken met interferon bèta, glatirameer, teriflunomide dimethylfumaraat en fingolimod.

De parenterale middelen interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a zijn in 2015 ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (cluster 0L03ABBP V)<sup>2</sup>. Glatirameer staat nu nog op bijlage 1B van de Rvz. Voor de afwijkende plaatsing van glatirameer bestaat echter geen reden meer. In het GVS rapport van glatirameer (Copaxone®) uit 2001 was de conclusie over de plaats van glatirameer in het GVS reeds<sup>3</sup>: "Glatirameer kan worden geclusterd met interferon bèta preparaten en worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp 1996 met dezelfde voorwaarden die gelden voor de interferon bèta preparaten en met een standaarddosering van 20 mg." Deze clustering is in 2001 in de praktijk niet doorgevoerd vanwege de onduidelijkheid die toen bestond over de vaststelling van de standaarddosering van de verschillende via recombinant-DNA-technieken geproduceerde interferon beta preparaten. Ook de interferon beta preparaten waren –hoewel men deze middelen wel als onderling vervangbaar beschouwde- vanwege dit probleem rond de standaarddosering van 1999 tot 2015 niet geclusterd op bijlage 1A, maar stonden op bijlage 1B van de Rzv geplaatst. Pas bij de GVS beoordeling van peginterferon beta-1a (Plegridy®) in 2015 zijn de (peg)interferon beta preparaten alsnog in 1 cluster op bijlage 1 A geplaatst, omdat voor deze als onderling vervangbaar beschouwde middelen op dat moment wel standaarddoseringen konden worden vastgesteld. Gezien de conclusie uit de beoordeling van glatirameer uit 2001 en omdat ZIN in de meest recente beoordeling van een MS middel<sup>4</sup> nog steeds uitgaat van een therapeutische gelijke waarde van glatirameer ten opzichte van interferon bèta en de andere eerstelijnsmiddelen, teriflunomide en dimethylfumaraat, kan glatirameer worden geclusterd met de interferonbèta preparaten in cluster 0L03ABBP V.

De orale MS middelen: dimethylfumaraat en teriflunomide zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (cluster 0N07XXCO V), omdat deze middelen als onderling vervangbaar beschouwd worden<sup>5</sup>. Fingolimod is als tweedelijnsmiddel geplaatst op bijlage 1B. Fingolimod wordt met geen van de eerstelijns MS middelen als onderling vervangbaar beschouwd en wordt daarom niet verder in een van de vergelijkingen meer meegenomen.

De fabrikant vraagt opname van daclizumab (Zinbryta®) in bovengenoemd cluster met interferon beta preparaten (cluster 0L03ABBP V), waaraan -zoals hier boven is toegelicht- glatirameer hoort te worden toegevoegd. Aan de aanspraak op deze geneesmiddelen zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden via Bijlage 2, horende

bij de Regeling zorgverzekering, achter punt 27.

Omdat er reeds drie middelen in dit cluster zijn opgenomen, is voldaan aan de criteria voor marginale toetsing. Derhalve wordt deze aanvraag afgehandeld middels een marginale toetsing.

## 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

In het GVS rapport van dimethylfumaraat<sup>5</sup> is geconcludeerd dat RRMS de hoofdindicatie is van interferon bèta, glatirameer, teriflunomide en dimethylfumaraat.

Daclizumab is geregistreerd voor volwassen patiënten voor de behandeling van relapsing( recidiverende) vormen van multiple sclerose (RMS). Deze indicatie bestaat uit RRMS en recidiverende secundaire progressieve MS (SPMS). In de studies met daclizumab waren alleen patiënten met RRMS opgenomen; patiënten met SPMS waren in deze studies uitgesloten. RRMS was in deze studies gedefinieerd als met ten minste 1 recidief (klinisch en/of MRI) tijdens het jaar voorafgaand aan randomisatie, en met een EDSS-score tussen 0 en 5,0.

De EMA heeft op grond van een posthoc analyse van een subpopulatie van de DECIDE studie (patiënten met een EDSS  $\geq 3,5$ ) daclizumab breder geregistreerd dan alleen RRMS, nl. ook voor RMS. In deze analyse (EPAR p. 79/133) was recidiverende secundaire progressieve MS gedefinieerd door een EDSS  $\geq 3,5$  in de uitgangssituatie en minstens één van de volgende drie uitkomsten als aanwijzing voor ziekteprogressie:

- bevestigde verslechtering van de EDSS na 24 weken,
- of  $\geq 20\%$  daling op de Timed 25-foot Walk (T25FW),
- of  $\geq 20\%$  afname op de 9- Hole Peg Test (9-HPT).

Bevestigde verslechtering van de EDSS na 24 weken was een tertiaire uitkomstmaat. De T25FW en de 9HPT zijn onderdelen van de Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), ook een tertiaire uitkomstmaat in de DECIDE studie. In deze aldus gedefinieerde 'subgroep met recidiverende SPMS' waren er volgens de EMA voldoende aanwijzingen voor een bewijs voor preventie van neurologische verslechtering (de ziekteprogressie) van daclizumab vergeleken met interferon beta. Deze aanwijzingen zag de EMA zowel in de subpopulatie met aanhoudende ziekteprogressie met en zonder exacerbatie.

Omdat in de RCT's met daclizumab alleen patiënten met RRMS waren ingesloten, is uitgegaan van RRMS als hoofdindicatie van daclizumab. De 4 interferon beta preparaten (interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>), interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>), peginterferon beta-1a (Plegridy<sup>®</sup>)), en glatirameer (Copaxone<sup>®</sup>), zijn alle vijf, evenals daclizumab, geïndiceerd voor de hoofdindicatie relapsing remitting multiple sclerose (RRMS).

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De 4 interferon beta preparaten (interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>), interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>), peginterferon beta-1a (Plegridy<sup>®</sup>)), en glatirameer (Copaxone<sup>®</sup>), worden alle vijf toegediend door middel van injectie voor een systemisch effect. Ook daclizumab kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

De 4 interferon beta preparaten (interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>), interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>), peginterferon beta-1a (Plegridy<sup>®</sup>)), en glatirameer (Copaxone<sup>®</sup>), zijn alle vijf toepasbaar bij volwassenen en er bestaan geen specifieke toedieningsvormen voor kinderen. Ook daclizumab is alleen geregistreerd voor volwassenen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van daclizumab ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen bij RRMS. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

De hoofdvraag is hierbij:

Is er sprake van klinisch relevante verschillen in (on)gunstige eigenschappen tussen daclizumab (Zinbryta<sup>®</sup>) in de eerste lijn bij actieve RRMS vergeleken met interferon bèta en glatirameer en daarmee ook ten opzichte van andere in het GVS opgenomen eerstelijnsmiddelen dimethylfumaraat en teriflunomide? In eerdere beoordelingen<sup>4,5, 6</sup> is namelijk vastgesteld dat al deze in het GVS opgenomen eerstelijnsmiddelen een gelijke therapeutische waarde hebben.

#### *Gunstige effecten*

##### De Studies

Voor een overzicht van de studies met daclizumab zie Bijlage 1.

De werkzaamheid van daclizumab bij RRMS werd aangetoond in twee RCT's (SELECT en DECIDE) bij patiënten met RMS. SELECT is een 1 jarige dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2 studie van 2 doseringen daclizumab (daclizumab 150 mg (n=208) of 300 mg (n=209)) toegediend om de 4 weken ten opzichte van placebo (n=204). DECIDE is een 2-3 jarige dubbelblinde, actiefgecontroleerde fase 3 studie waarin daclizumab 150 mg om de 4 weken (n=919) direct is vergeleken met interferon bèta-1a (intramusculair) 30 microgram 1x/week (n=922). In SELECTION en SELECTED, beiden vervolgstudies van SELECT, wordt geen vergelijking met placebo of een actieve behandelarm gemaakt; deze studies zijn daarom met name van belang voor de ongewenste effecten.

Voor de hoofdvraag maken we vanuit DECIDE een directe vergelijking ten opzichte van interferon bèta. Indien nodig gebruiken we aanvullend indirecte vergelijkingen van placebogecontroleerde studies, zoals in de eerdere, recente beoordelingen is gedaan, bv. in het FT rapport bij dimethylfumaraat<sup>5</sup> en in het GVS rapport van peginterferon beta-1a<sup>2</sup>.

##### Geïnccludeerde patiënten in SELECT en DECIDE

Patiënten met RRMS, waren in de studies gedefinieerd als met ten minste 1 recidief (klinisch en/of MRI) tijdens het jaar voorafgaand aan randomisatie, en met een EDSS-score tussen 0 en 5,0. Voor inclusie in DECIDE waren binnen de voorafgaande 3 jaar aanvullend ten minste 2 recidieven (waarvan één een klinisch recidief was) vereist.

Uit navraag bij de fabrikant bleek dat slechts 11 patiënten in de SELECT studie zijn geïncludeerd met een indicatie op grond van alleen MRI-afwijkingen. Voor deze patiënten met een indicatie op grond van MRI afwijkingen is geen aparte subgroep analyse uitgevoerd.

In de SELECT studie was 20% van de patiënten in de arm met 150 mg daclizumab eerder behandeld met een 'disease-modifying MS- therapy (DMT) vs. 10% in de placebo-arm; patiënten hadden in het afgelopen jaar gemiddeld 1,4 recidieven gehad, de mediane EDSS score was 3,0 in de arm met 150 mg daclizumab vs. 2,5 in de placebo-arm (bron: EPAR p. 53/133); het gemiddelde aantal T2 laesies was 45 in de arm met 150 mg daclizumab vs. 40 in de placebo-arm; de gemiddelde leeftijd was 35 jaar; patiënten hadden 2-3 jaar de diagnose MS.

In de DECIDE studie was 41% eerder behandeld met een DMT (35% was eerder behandeld met interferon beta); patiënten hadden gemiddeld 1,6 recidieven gehad, de mediane EDSS score was 2,0; de gemiddelde leeftijd was 36 jaar; 68% was vrouw. Patiënten hadden 4 jaar de diagnose MS. De gemiddelde exacerbatiefrequentie/aantal recidieven op jaarbasis (Annualised Relapse Rate, ARR) in het afgelopen jaar was 1,5, het aantal T2 laesies was 50.

### Opzet

Het primaire eindpunt in beide studies (SELECT en DECIDE) was de ARR, het geschatte aantal bevestigde exacerbaties op jaarbasis. Een relapse/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, volgend op een stabiele periode van minstens 30 dagen. De ARR werd gecorrigeerd voor factoren die men van belang acht als voorspellers van respons, zoals de EDSS-uitgangswaarde, leeftijd, het aantal exacerbaties in het jaar (SELECT) of in de 3 jaren (DECIDE) vóór de studie (bron Supplementary appendix SELECT; EPAR) en voor DECIDE ook eerdere behandeling met INFB.

De proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie op de EDSS schaal was een secundair eindpunt in de DECIDE studie en een tertiair eindpunt in de SELECT studie. Andere secundaire eindpunten waren het aantal nieuwe T2 laesies, MSIS-29-fysiek en het percentage relapsvrij (DECIDE).

Secundaire eindpunten in de SELECT en DECIDE studies werden op basis van een hiërarchisch statistisch protocol volgens de in Bijlage 1 gegeven volgorde geanalyseerd ('sequential closed-testing procedure'). Wanneer op een secundair eindpunt geen significant verschil werd gevonden (bij het 0,05 significantie niveau), werden alle lager gerangschikte eindpunten (incl. de lager gerangschikte secundaire eindpunten) ook als niet significant verschillend beschouwd.

De studies waren dubbelblind. De bepalingen van de ARR en de EDSS werden door een andere neuroloog gedaan dan de behandelend neuroloog.

Patiënten in de SELECT-studie mochten na 6 maanden in de studie bij optreden van een relapse starten met gelijktijdige behandeling met interferon beta. Dit gebeurde bij 1 patiënt in elk van de actieve daclizumab armen en bij 5 in de placebo arm. De power berekening van de SECLECT studie was gericht op een 50% reductie van de ARR ten opzichte van placebo.

De power berekening van de DECIDE studie was gericht op een 24% reductie van de ARR ten opzichte van interferon beta (INFB).

Om in de DECIDE-studie deblinding vanwege griepverschijnselen bij interferon beta te voorkomen, namen patiënten NSAID's 2 uur vóór en na injectie.

### Resultaten

Resultaten voor het SELECT-onderzoek zijn in Bijlage 2a weergegeven. Behandeling met daclizumab 150 mg om de 4 weken versus placebo verminderde het aantal

recidieven op jaarbasis (Annualised Relapse Rate, ARR) en het risico op recidief significant in vergelijking met placebo. Daarnaast was er bij met daclizumab behandelde patiënten een statistisch significant effect op de bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken. De dosis van 300 mg gaf geen extra voordeel boven de dosis van 150 mg.

Voor de resultaten van het DECIDE-onderzoek zie bijlage 2b. In dit onderzoek staakte 30% het gebruik van daclizumab 150 mg en INFB voortijdig. Daclizumab 150 mg zorgde voor een significante reductie van de ARR en een statistisch significante reductie in het aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2-hyperintense laesies, in vergelijking met patiënten behandeld met interferon bèta-1a (intramusculair). Er was echter in de primaire analyse geen statistisch significant effect op de bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken. Daclizumab was op de overige secundaire eindpunten numeriek superieur aan INFB. Op grond van het vooraf gedefinieerde hiërarchische testplan ('sequential closed-testing procedure') waren de uitkomsten op de eindpunten van een lagere rangorde dan de 12 weken aanhoudende invaliditeitsprogressie, incl van het 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> vooraf gespecificeerde secundaire eindpunt, echter niet meer significant.

#### Discussie gunstige effecten

-In de meeste studies met DMD's was de duur van een relapse gedefinieerd met een duur van minimaal 24 uur, alleen in de oudere studie van interferon beta-1a en van glatirameer is in de definitie van relapse een duur van minimaal 48 uur aangehouden. Er is in de studies niet vooraf gedifferentieerd tussen ernstige en minder ernstige exacerbaties. Dit is wel posthoc gedaan; maar de resultaten zijn nog niet gepubliceerd. Een effect op de ernst van de exacerbaties is niet aangetoond.

-Er zijn geen gegevens over uitkomsten in gecontroleerde studies van daclizumab met een gebruiksduur langer dan 2-3 jaar.

-Daclizumab was gemeten op de ARR in de DECIDE-studie superieur aan interferon beta-1a. Een kanttekening hierbij is dat een derde deel van de patiënten in beide armen eerder al was behandeld met interferon beta, waardoor patiënten in de arm met interferon beta voor een deel werden behandeld met een preparaat waar men al eerder mogelijk onvoldoende op had gereageerd. Subgroepanalyse van patiënten die eerder met interferon beta waren behandeld zijn niet gepubliceerd. De EPAR (p. 70/133) geeft echter aan dat er in alle subgroepanalyses (gedefinieerd door leeftijd, geslacht, EDSS uitgangswaarde, niveaus van ziekteactiviteit en voorafgaande MS-DMT-behandeling, waaronder de subgroep met wel of geen eerder gebruik van interferon beta) een trend was in het voordeel van daclizumab.

-De weergave van de uitkomsten op secundaire en tertiaire uitkomstmaten in de DECIDE en SELECT studies in de EPAR en de SmPC verschilt van die in de publicaties van deze studies. Omdat de EMA in de weergave van deze uitkomstmaten geen rekening houdt met de gevolgen van de in de studies beschreven sequentiële en hiërarchische analyse, komt in de EMA-weergave daclizumab 150 mg op meer uitkomstmaten als superieur naar voren ten opzichte van placebo en interferon beta dan in de officiële publicaties. Dit gaat bv. op voor de 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> secundaire uitkomstmaat in de DECIDE studie en voor de analyse van de 24 weken bevestigde invaliditeitsprogressie.

-Daclizumab was gemeten op de bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken in de vooraf beschreven primaire analyse niet statistisch significant verschillend van interferon beta-1a. Volgens tabel 5 van de SmPC van daclizumab scoort daclizumab niet statistisch significant gunstiger op de 12 weken bevestigde

invaliditeitsprogressie, maar wel op de 24 weken bevestigde invaliditeitsprogressie. De in de SmPC weergegeven hazardratio voor de 24 weken bevestigde invaliditeitsprogressie is 0,73 [95%-BI: 0,55, 0,98]. De achtergrond voor dit verschil is dat de 12 weken bevestigde invaliditeitsprogressie is gepresenteerd volgens de vooraf gespecificeerde primaire ITT analyse, waarbij niet bevestigde invaliditeitsprogressie in dropouts niet werd meegenomen, terwijl voor de 24 weken bevestigde invaliditeitsprogressie een alternatieve gevoeligheidsanalyse is gebruikt (zie tabel S3 van de Supplementary Appendix bij de DECIDE studie). In deze alternatieve gevoeligheidsanalyse is de 24 weken bevestigde invaliditeitsprogressie berekend via een andere, minder strikte methodiek. Toepassing van dezelfde gevoeligheidsanalyse/methodiek leidt ook bij de 12 weken bevestigde invaliditeitsprogressie tot een statistisch significant verschil tussen daclizumab en interferon beta. De verschillen tussen beide methodieken berusten op aannames over het optreden van invaliditeitsprogressie bij gecensureerde patiënten (dropouts). Het Zorginstituut houdt de methodologische uitgangspunten van de oorspronkelijke studies aan en volgt de weergave in de publicaties. Dit betekent dat ZIN een verschil in invaliditeitsprogressie (12 of 24 weken) niet acht aangetoond.

- In eerdere GVS-beoordelingen van dimethylfumaraat<sup>5</sup>, van teriflunomide en van peginterferon-beta-1a<sup>2</sup> heeft ZIN indirecte vergelijkingen gemaakt tussen interferon-beta middelen, glatirameer, dimethylfumaraat en teriflunomide, zowel door de uitkomsten van de placebo-gecontroleerde RCT's naast elkaar te plaatsen en ook de uitkomsten van netwerk metanalyses (NMA) te bespreken. 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. Dit grotere effect van dimethylfumaat kwam ook in de indirecte vergelijking van de placebo-gecontroleerde RCT's naar voren. De uitkomsten van de studies met daclizumab zijn tot nu toe niet in een gepubliceerde NMA opgenomen. In Bijlage 3 zijn de resultaten uit de placebogecontroleerde SELECT studie van daclizumab 150 mg toegevoegd aan indirecte vergelijkingen uit deze eerdere beoordelingen. Hieruit blijkt dat daclizumab zich net als dimethylfumaraat aan de bovenkant van de effectrange op de relatieve afname in ARR bevindt. Het relatieve effect op de ARR van daclizumab 150 mg (54%) sluit aan bij het behandel-effect van dimethylfumaraat (44-53%) en is groter dan voor interferon-beta, glatirameer en teriflunomide. Het absolute verschil in ARR met daclizumab t.o.v. placebo (-0,25) is vergelijkbaar met de resultaten van de andere MS-middelen (variërend van -0,15 tot -0,43). Op de uitkomstmaat 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie lijkt het relatieve behandel-effect van daclizumab t.o.v. placebo (-57%) groter dan voor de andere eerstelijns MS-middelen (variëren van -12% tot -38%). De absolute verschillen in 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie tussen daclizumab en placebo (-7%) en die van de andere MS-middelen (-3% tot -13%) liggen in dezelfde orde van grootte.

#### Conclusie gunstige effecten

In de direct vergelijkende studie DECIDE was daclizumab superieur aan interferon beta gemeten op het effect op de frequentie jaarlijkse exacerbaties (ARR): daclizumab verminderde de frequentie van exacerbaties versus interferon beta met 54%. Op de bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken was het verschil tussen daclizumab en interferon beta niet statistisch significant verschillend.

Op basis van een indirecte vergelijking van placebogecontroleerde onderzoeken kunnen we concluderen dat de gunstige effecten van daclizumab 150 mg iets groter tot vergelijkbaar lijken dan die van de andere eerstelijns MS-middelen



((peg)interferon-beta, glatirameer, dimethylfumaraat, teriflunomide). Daclizumab bevindt zich gemeten op de relatieve afname in ARR net als dimethylfumaraat aan de bovenkant van de effectrange. Wel is er gezien de geringe ervaring van daclizumab bij MS (zie Bijlage 7) nog onduidelijkheid over effecten op de nog langere termijn.

#### *Ongunstige effecten*

In de EPAR<sup>8</sup> zijn de bijwerkingen uit de in Bijlage 1 vermelde RCT's en een open label studie voor daclizumab 150 mg gepooled. In totaal gaat het om 1.785 patiënten, waarvan 60% gedurende tenminste 25 maanden was blootgesteld aan 150 mg daclizumab. Dit bedroeg in totaal 4098 persoonsjaren. 573 patiënten zijn tenminste 3 jaar aan daclizumab 150 mg blootgesteld. De meest gemelde bijwerkingen van 150 mg daclizumab zijn rash, verhoogde alanineaminotransferase (ALAT), depressie, nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie, griep, orofaryngeale pijn, en vergroting van de lymfeknopen (lymfadenopathie). De meest gemelde bijwerkingen die tot stoppen van de behandeling leidden, waren leverreacties, waaronder verhoging van serumtransaminases (5%), en huidreacties (4%). Bij 1% traden ernstige leverreacties op, waaronder autoimmuunhepatitis, hepatitis en geelzucht.

Bij sommige patiënten kan immunopathologie optreden; vasculitis in het centrale zenuwstelsel is gemeld<sup>7</sup> bij 1 patiënt bij herstarten met daclizumab na een korte interruptie in de behandeling.

In de armen met daclizumab overleden 5 patiënten vergeleken met ook 5 patiënten in de interferon bèta arm; 2 doden bij daclizumab waren volgens de onderzoekers mogelijk gerelateerd aan de behandeling: 1 geval ischemische colitis en 1 geval van leverfalen door autoimmuunhepatitis. De doden in de arm met interferon bèta waren niet gerelateerd aan de behandeling.

De belangrijkste veiligheidsrisico's met daclizumab zijn: verhoogde leverenzymen en ernstige leverschade; ernstige huidreacties; (ernstige) infecties; ontsteking van de dikke darm (colitis), depressie; ernstige lymfadenopathie.

De EMA ziet als *mogelijke* risico's (EPAR 107/133)<sup>8</sup>: acute ernstige overgevoeligheidsreacties; opportunistische infecties (incl. PML); maligniteiten (lymfomen); aanhoudende ernstige lymfopenie.

Er zijn met daclizumab geen tot onvoldoende gegevens over toepassing bij kinderen (< 18 jaar), ouderen (>55 jaar), zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, bij leverfunctiestoornissen en bij gebruik van medicatie met een effect op de lever.

**Tabel 1. Overzicht van bijwerkingen en staken van de behandeling vanwege bijwerkingen in de DECIDE studie**

	<b>Daclizumab 150mg/mnd</b>	<b>Interferon bèta</b>
Bijwerkingen zonder MS-exacerbatie	90%	89%
ernstige bijwerkingen	15%	10%
ernstige bijwerkingen zonder MS-exacerbatie	24%	21%
staken van de behandeling vanwege bijwerkingen	15%	12%
staken van de behandeling vanwege	14%	9%

bijwerkingen zonder MS-exacerbaties		
Infecties	65%	57%
Ernstige infectie	4%	2%
Huidreacties	37%	19%
Ernstige huidreacties	2%	<1%
leverreacties	16%	14%
Ernstige leverreacties	1%	<1%
Influenza-achtige reacties	10%	38%

In de direct vergelijkende studie (DECIDE) was het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen, die geen verband houden met exacerbaties van MS, hoger in de arm met daclizumab 150 mg dan in de arm met interferon bèta, nl 15% vs. 10% (tabel 1). De ernstige bijwerkingen die vaker optraden bij daclizumab bestonden uit leverschade, infecties en immunologische reacties. Depressie kwam in beide studie-armen even vaak voor.

Ook het percentage patiënten dat de behandeling staakt vanwege bijwerkingen, die geen verband houden met exacerbaties van MS, was hoger in de arm met daclizumab 150 mg dan in de arm met interferon bèta, nl 14% vs. 9%. Deze bijwerkingen betroffen met name huidreacties en leverschade. In de SELECT studie staakte 3% de behandeling vanwege bijwerkingen vs 1% in de placebogroep.

Voor een overzicht van de ongunstige effecten overall zie Bijlage 4 voor de presentatie van de bijwerkingen in de SmPC's van daclizumab en de andere in het GVS opgenomen eerstelijns MS-middelen.

#### Discussie ongunstige effecten

In de direct vergelijkende DECIDE studie traden infecties, huidreacties en verhoging van leverenzymen vaker op bij daclizumab dan bij interferon beta. De onderzoekers menen dat over de achtergrond van de relatie tussen CD25-antagonisme en het bij sommige patiënten grotere risico op huid-en leverontsteking nader onderzoek nodig is.

In de VS heeft daclizumab een 'boxed' waarschuwing gericht op o.a. fatale leverproblemen en immunologische reacties als ontsteking van de dikke darm (colitis), huidreacties en lymfadenopathie. Daarnaast zijn er waarschuwingen voor ernstige overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem), meer infecties, depressie en suïcidale gedachten. Vanwege veiligheidsrisico's heeft de FDA daclizumab in mei 2016 geregistreerd voor een ingeperkte indicatie: door het risico op ernstige bijwerkingen is daclizumab in de VS geregistreerd voor een 2<sup>e</sup> lijns indicatie na eerder falen van 2 andere MS middelen.

De EMA heeft andere afwegingen gemaakt, en meent dat daclizumab wel in aanmerking komt als een eerstelijns behandeling bij MS, omdat de overall afweging van alle studiedata voor het 'benefit/risk profile' positief uitvalt. De EMA meent dat de meest belangrijke veiligheidsrisico's van daclizumab op het gebied van leverstoornissen door goede monitoring en controles kunnen worden voorkomen. De veiligheidsrisico's op het gebied van huidreacties, infecties, depressie en colitis acht de EMA hanteerbaar door behandeling (o.a. met corticosteroiden) en tijdig de behandeling met daclizumab te staken. (EPAR 106/133). Dit komt naar voren in de SmPC van daclizumab in de vorm van diverse Waarschuwingen/Voorzorgen<sup>1</sup>.

In een globale vergelijking van de voorzorgen en controles die worden aangeraden

bij de andere eerstelijns MS middelen (zie bijlage 5 en 6) blijkt dat de extra controle en voorzorgen bij daclizumab met name zijn gericht op het voorkomen van fatale leverproblemen en dat deze iets intensiever lijken dan bij de andere eerstelijns MS middelen. Dit is ingegeven door zorgen over het veiligheidsprofiel. In volgorde van intensiviteit van controles en voorzorgen komen daclizumab, dimethylfumaraat en teriflunomide en vervolgens interferon bèta; controles zijn bij glatirameer niet nodig.

#### Conclusie ongunstige effecten

In een directe vergelijking had daclizumab meer ernstige ongewenste effecten dan interferon beta en waren ongewenste effecten vaker reden om de behandeling voortijdig te staken.

Uit Bijlage 4 blijkt dat de eerstelijns MS middelen interferon beta preparaten, glatirameer, dimethylfumaraat en teriflunomide elk hun eigen specifieke bijwerkingen hebben. Zorgen over het veiligheidsprofiel lijken het grootst bij daclizumab, daarna dimethylfumaraat en teriflunomide en vervolgens interferon bèta; controles zijn bij glatirameer niet nodig.

#### *Afweging gunstige en ongunstige effecten. Verschil in klinisch relevante eigenschappen*

In de direct vergelijkende studie DECIDE was daclizumab superieur aan interferon beta gemeten op het effect op de frequentie jaarlijkse exacerbaties (ARR): daclizumab verminderde de frequentie van exacerbaties versus interferon beta met 54%. Op de bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken was het verschil tussen daclizumab en interferon beta niet statistisch significant verschillend. Daarnaast gaf daclizumab in deze directe vergelijking wel meer risico op ernstige bijwerkingen en veiligheidsproblemen dan interferon beta en bovendien waren ongewenste effecten meer de reden om de behandeling voortijdig te staken. Concluderend: in de directe vergelijking had daclizumab vergeleken met interferon beta voordelen in gunstige effecten ten koste van meer (voor)zorgen over het veiligheidsprofiel. Analooq aan de benadering in de beoordeling van alemtuzumab lijkt ook voor daclizumab overall een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van interferon bèta gerechtvaardigd. Het relatieve voordeel van daclizumab op de gunstige effecten en het nadeel van een grotere kans op ongewenste effecten en veiligheidsrisico's wegen tegen elkaar op.

In de recente beoordelingen van teriflunomide en dimethylfumaraat heeft het Zorginstituut de therapeutische waarde van glatirameer als vergelijkbaar beoordeeld met die van interferon bèta en ook met die van de andere eerstelijns middelen teriflunomide en dimethylfumaraat. Op basis van een indirecte vergelijking van placebogecontroleerde onderzoeken lijken de gunstige effecten van daclizumab 150 mg iets groter tot vergelijkbaar dan die van de andere eerstelijns MS-middelen ((peg)interferon-beta, glatirameer, dimethylfumaraat, teriflunomide). Daclizumab bevindt zich gemeten op de relatieve afname in ARR evenals dimethylfumaraat aan de bovenkant van de effectrange. Zorgen over het veiligheidsprofiel lijken daarentegen het grootst bij daclizumab, daarna bij dimethylfumaraat en teriflunomide en vervolgens interferon bèta; controles zijn bij glatirameer niet nodig. Ook in deze indirecte vergelijking –waar de onderlinge voor- en nadelen van daclizumab en de andere eerstelijns MS middelen als onderdeel van een breder overlappend spectrum worden beschouwd-, lijkt er voor daclizumab overall een geen klinisch relevant verschil in eigenschappen ten opzichte van de andere eerstelijns MS middelen, waaronder interferon bèta en glatirameer.

Conclusie:

Geconcludeerd kan worden dat er overall geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen daclizumab en de andere parenterale eerstelijns MS middelen in het GVS cluster 0L03ABBP interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a) en glatirameer.

**2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Daclizumab (Zinbryta®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0L03ABBP, waarin opgenomen: interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a) en waaraan glatirameer kan worden toegevoegd.

**2.3 Standaarddosering**

De DDD van daclizumab vastgesteld door de World Health Organisation (WHO) was 350 mg ('course dose'). Dit is de totale kuurdosering voor daclizumab bij orgaantransplantatie; hierbij is de dosering 1 mg/kg, wat neerkomt op 70 mg per 14 dagen; wat na 5 herhalingen uitkomt op 350 mg. Deze DDD valt buiten de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst voor RMS.

Uit navraag bij de WHO bleek dat in de vergadering van de WHO ATC/DDD Working Group van eind oktober 2016 een nieuwe DDD van 5 mg aan daclizumab is toegekend. Deze gewijzigde DDD is begin december naar buiten gebracht en wordt gepubliceerd op de WHO website:

[http://www.whooc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd](http://www.whooc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd)

In de SmPC van Zinbryta® wordt een dosering aanbevolen van 150 mg daclizumab één keer per maand subcutaan geïnjecteerd, wat overeenkomt met de DDD van 5 mg.

De standaarddosering voor daclizumab kan worden vastgesteld op 5mg.

**2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Daclizumab (Zinbryta®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0L03ABBP.

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Daclizumab kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0L03ABBP met interferon beta preparaten (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a) en daaraan kan glatirameer worden toegevoegd. De standaarddosis voor daclizumab kan worden vastgesteld op 5 mg. De standaarddosis voor glatirameer was eerder al vastgesteld op 20 mg.



## 4 Voorstel voor een FK-advies

Bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0–5) lijkt daclizumab werkzamer tot vergelijkbaar in vermindering van de frequentie van de exacerbaties dan van de andere eerstelijnsmiddelen (als de interferon beta-preparaten, glatirameer, dimethylfumaraat en teriflunomide), maar mogelijk ook risicovoller. Ernstige bijwerkingen met mogelijk fataal verloop kunnen optreden, waardoor gedurende de behandeling o.a. maandelijkse leverfunctiecontroles nodig zijn tot tenminste 4 maanden na de laatste injectie.

Over de effecten op de lange termijn bij MS is onvoldoende bekend. Evenals bij interferon beta zijn de start- en stopcriteria niet duidelijk. Een nadeel van daclizumab ten opzichte van interferon  $\beta$  en glatirameer 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.

**Voorstel voor voorwaarden analoog interferon beta en glatirameer:**

Aan de vergoeding van daclizumab zijn voorwaarden verbonden, zie Besluit zorgverzekering en Regeling zorgverzekering, Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering, achter punt 27.





## 5 Literatuur

Zie eindnoten



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies met daclizumab

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek,	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Follow-up
Gold et al. 2013 <sup>9</sup> (SELECT) Studie 205MS201	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase III, ITT. 76 centra in Europa, Rusland, India	621	Patiënten 18-55 j met RRMS vg. McDonaldkriteria 2005, tenminste 1 recidief (klinisch of MRI <sup>1</sup> ) tijdens het voorafgaande jaar; EDSS score 0-5,0.  Gemiddeld 1,4 recidieven; mediane EDSS 2,7; 15-20% had eerder een DMT gebruikt.	Daclizumab 150 mg sc Q4w  Daclizumab 300 mg sc Q4w  Vs placebo	<b>**Primair:</b> ARR <sup>2</sup> <b>Secundair*:</b> % relapsen Aantal nieuwe T2 lesies MSIS-29-fysiek <b>Tertiair:</b> 3 mnd aanhoudende ziekteprogressie <sup>3</sup>	52 wkn
Kappos et al 2015 <sup>10</sup> (DECIDE) Studie 205MS301	Dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, ITT	1841	Patiënten met RRMS, tenminste 1 recidief (klinisch of MRI) tijdens het voorafgaande jaar en tenminste 2 recidieven (minimaal 1 klinisch) in de voorgaande 3 jaar; EDSS score 0-5,0.  Gemiddeld 1,6 recidieven; mediane EDSS 2,0; 41% had eerder een DMT gebruikt.	Daclizumab 150 mg sc Q4w  Vs INFB-1a 30 ug i.m. (Avonex) 1x/wk.	<b>Primair:</b> ARR <sup>2</sup> <b>Secundair*:</b> % relapsen Aantal nieuwe T2 lesies 3 mnd aanhoudende ziekteprogressie % zonder relaps MSIS-29-fysiek	96-144 wkn
Giovannoni et al. 2014 <sup>11</sup> (SELECTION) Studie 205MS202	Dubbelblinde extensie studie van SELECT; daarna open extensie studie 203 (Selected) gericht op 6,5 jaar follow-up	517	Patiënten met RRMS, tenminste 1 recidief (klinisch of MRI) tijdens het voorafgaande jaar; EDSS score 0-5,0.  Gemiddeld 1,4 recidieven; mediane EDSS 2,5; 20% had eerder een DMT gebruikt.	Daclizumab 150 mg sc Q4w  Daclizumab 300 mg sc Q4w	<b>Primair:</b> bijwerkingen immunogeniteit	12 mnd

Gold et al 2016 <sup>12</sup> (SELECTED) Studie 205MS203	Open label extensie studie van SELECTION; 3 jaars resultaten. Interim ITT-analyse	410	Patiënten met RRMS, tenminste 1 recidief (klinisch of MRI) tijdens het voorafgaande jaar; EDSS score 0-5,0.  Gemiddeld 1,4 recidieven; mediane EDSS 2,5; 20% had eerder een DMT gebruikt.	Daclizumab 150 mg sc Q4w	<i>Primair</i> : lange termijn veiligheid <i>Secundair</i> : lange termijn werkzaamheid	6,5 jaar
--	---	-----	---	--------------------------	--	----------

Afkortingen: RMS: Relapsing vormen van MS; Q4w: eenmaal per 4 weken;

EDSS= Expanded Disability Status Scale (EDSS)-schaal. De EDSS-score is gebaseerd op metingen van de beperkingen van 6 neurologische gebieden (piramidaal, 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.

<sup>1</sup> ≥ 1 nieuwe Gd-lesie op hersen MRI binnen 6 w. voor randomisatie.

<sup>2</sup> ARR= het aantal exacerbaties/relapsen op jaarbasis. De afname van het aantal exacerbaties is lastig te beoordelen, exacerbaties verschillen namelijk in ernst en duur. Wij volgen de in de studies met daclizumab gehanteerde definitie voor exacerbatie/relapse: symptomen minstens 24 uur durend, zonder koorts, volgend op een stabiele periode van minstens 30 dagen. Juiste toepassing van de definitie werd door een onafhankelijk comité beoordeeld. Volgens de EMA is de Annual Relapse Rate (ARR) een acceptabele parameter voor het beoordelen van exacerbaties.

<sup>3</sup> 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als een toename op de EDSS-schaal met ten minste 1 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van ≥ 1,0 tot maximaal 5,5; met toename van een 1,5 punt bij een uitgangswaarde van 0 en met een toename van een halve punt bij een uitgangswaarde > 5,5. De EDSS moet door dezelfde arts met een tussenperiode van ten minste 3 maanden worden gemeten.

\* Secundaire eindpunten werden op basis van een hiërarchisch statistisch protocol volgens de in Bijlage 1 gegeven volgorde geanalyseerd ('sequential closed-testing procedure'). Wanneer op een secundair eindpunt geen significant verschil werd gevonden (bij het 0,05 significantie niveau), werden alle lager gerangschikte eindpunten (incl. de lager gerangschikte secundaire eindpunten) ook als niet significant verschillend beschouwd.

\*\* In de SELECT studie was er vooraf in de analyse een sequentiële testvolgorde ingesteld van eerst de 300 mg dosering en daarna de 150 mg dosis. Pas als de 300 mg statistisch significant ( $p \leq 0,05$ ) bleek, werd ook de 150 mg dosis getest op hetzelfde significantieniveau. Dit betekent dat als de eerste vergelijking van de 300 mg niet statistisch significant was, de vergelijking van de 150 mg met placebo ook beschouwd moest worden als niet significant.

## Bijlage 2a. Gunstige effecten van daclizumab bij patiënten met RRMS, na 52 weken behandeling (SELECT)

	Dacl 150 mg (n = 201)	Placebo (n = 196)	p
<i>primaire eindpunt SELECT</i>			
ARR na 1 jr (95% BI)	0,21 (0,16-0,29)	0,46 (0,37-0,57)	<0,0001
- risico verschil vs placebo	0,25		
- Rate Ratio vs placebo (95% BI)	0,46 (0,7-0,57)		
<i>secundaire eindpunten</i>			
gem aantal nwe of vergrote T2 laesies in 1 jr.	2,4	8,1	<0,0001
% met een exacerbatie binnen 1 jr.	19%	36%	<0,0001
<i>tertiaire eindpunten</i>			
proportie met 12-weeken bevestigde invaliditeitsprogressie† HR (95% BI)	6% 0,43(0,21-0,88)	13%	0,021

HR=Hazard Ratio gem =gemiddeld(e) Gd=gadolinium  
Dacl 150 mg = daclizumab 150 mg sc Q4w. De uitkomsten van de daclizumab 300 mg sc Q4w zijn niet in deze tabel opgenomen  
ARR= geschat aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate), gecorrigeerd voor leeftijd, 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.  
† 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.  
Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat.

## Bijlage 2b. Gunstige effecten van daclizumab vs. INFB, bij patiënten met RRMS, na 96-144 weken (2 jaar) behandeling (DECIDE)

	Dacl 150 mg (n = 919)	INFB 30 ug s.c. (n = 922)	p
<i>primaire eindpunt</i>			
ARR na 2 jaar (95% BI)	0,22 (0,19-0,24)	0,39 (0,35-0,44)	<0,0001
- risico verschil vs INFB	0,17		
- Rate Ratio vs INFB (95% BI)	0,55 (0,47-0,65)		
<i>secundaire eindpunten</i>			
gem aantal nwe of vergrote T2 laesies in wk. 96.	4,3	9,4	<0,0001
proportie met 12-weeken bevestigde invaliditeitsprogressie† HR (95% BI) op 144 wk.	16% 0,84(0,66-1,07)	20%	0,16 ns
% relapse-vrij op 144 wk.	67%	51%	*
% met relevante verslechtering in MSIS-29* fysieke score (≥ 7,5)	19	23	*

Dacl 150 mg = daclizumab 150 mg sc 1x/wk.; INFB-1a 30 ug (Avonex) i.m. 1x/wk.

HR=Hazard Ratio. ns=niet significant gem =gemiddeld(e) Gd=gadolinium

ARR= geschat aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate), gecorrigeerd voor leeftijd,uitgangswaarden van EDSS en ARR.

RRMS= Relapsing Remitting multiple sclerose gedefinieerd als  $\geq 1$  exacerbatie in het afgelopen jaar of  $\geq 1$  Gd+ laesie op een MRI van de hersenen binnen 6 weken voor randomisatie en  $\geq 2$  exacerbatie ( $\geq 1$  klinisch) in de afgelopen 3 jaar.

† 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.

\* Omdat op het 2<sup>e</sup> secundaire eindpunt geen statistisch significant verschil is bereikt, zijn op grond van een vooraf gedefinieerd hiërarchisch testplan de uitkomsten van latere eindpunten niet meer significant.

p in vergelijking met placebo

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

---

Bijlage 3: Gunstige effecten van daclizumab en andere 1elijnsmiddelen bij RRMS: indirecte vergelijkingen van placebogecontroleerde onderzoeken van daclizumab, interferon-beta, glatirameer, dimethylfumaraat en teriflunomide.

Studie; follow-up (merknaam)	Geneesmiddel, dosering	uitgangswaarde			Uitkomst op vermindering ten opzichte van placebo (%)			
		ARR placebo arm	gem. EDSS	gem. ARR	Verschil in ARR		Verschil in ziekteprogressie*	
					Relatief	Absoluut	Relatief	Absoluut
SELECT; 52 weken (Zinbryta) <sup>9</sup>	Daclizumab s.c. 150 mg Q4W	0,46	2,8	1,4	-54%	-0,25	-57%	-7%
MSCRG <sup>13</sup> ; 2 jaar (Avonex)	IFNB-1a (33 µg) i.m. 1x/week	0,82	2,4	1,2	-18% (ns)	-0,15 (ns)	-37% <sup>a</sup>	-13% <sup>a</sup>
PRISMS <sup>14</sup> ; 2 jaar (Rebif)	IFNB-1a (44 µg) s.c. 3x/week	1,28	2,5	1,5 <sup>b</sup>	-32%	-0,32	-30%	-12%
IFNB <sup>15</sup> ; 2 jaar (Betaferon)	IFNB-1b (8 MIU) s.c. om de dag	1,27	3,0	1,7 <sup>b</sup>	-34%	-0,43	-29% (ns)	-10% (ns)
ADVANCE <sup>16</sup> ; 48 weken (Plegridy)	pegIFNB-1a (125 µg) s.c. Q2W	0,40	2,5	1,6	-36%	-0,14	-38% <sup>c</sup>	-3,7%
Johnson, 1995 <sup>17</sup> ; 2 jaar (Copaxone)	Glatirameer 20 mg s.c.	0,84	2,8	1,5 <sup>b</sup>	-29%	-0,25	-12% (ns)	-3% (ns)
CONFIRM; 2 jaar (Tecfidera) <sup>18</sup>	Dimethylfumaraat 2x240 mg	0,40	2,6	1,3	-44%	-0,18	-21%	-4% (ns)
DEFINE, 2012 <sup>19</sup> ; 2 jaar (Tecfidera)	Dimethylfumaraat 2x240 mg	0,36	2,4	1,3	-53%	-0,19	-38%	-11%
TEMPO+TOWER <sup>20</sup> ; 2 jaar	Teriflunomide 14 mg	0,53	2,5	1,4	-34%	-0,18	-30%	-7,3%

(Aubagio)								
<p>gem.=gemiddelde; IFNB=Interferon-beta; ARR=Annualized Relapse Rate gemeten over het voorgaande jaar; EDSS= Expanded Disability Status Scale. *gemeten naar een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 3 maanden aanhield; <sup>a</sup> gemeten naar een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 6 maanden aanhield; <sup>b</sup> gemeten over de voorgaande twee jaar; <sup>c</sup> gemeten naar een verslechtering met tenminste 1 EDSS-punt die tenminste 6 maanden aanhield, of 1,5 EDSS-punt bij de uitgangswaarde 0 EDSS-punten bedroeg.</p>								



## Bijlage 4: Ongunstige effecten van daclizumab en andere 1elijns middelen in GVS bij RRMS vg. SPC's

	<i>daclizumab</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>	<i>teriflunomide</i>	<i>dimethylfumaraat</i>
meest frequent	<p>Zeer vaak (&gt; 10%): Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis.</p> <p>Vaak (1-10%): Pneumonie, ademhalingsweginfectie, bronchitis, virale infectie, griep, laryngitis, tonsillitis, faryngitis, folliculitis, rhinitis.</p> <p>Lymfadenopathie, lymfadenitis, anemie.</p> <p>Depressie. Orofaryngeale pijn. Diarree. (allergische) Dermatitis, eczeem, psoriasis, seborroïsche dermatitis, huidexfoliatie, rash, maculo-papulaire rash, acne, erytheem, pruritus, droge huid, exfoliatieve uitslag, toxisch huidruptie, nummulair eczeem. Pyrexie, verhoogde ASAT, verhoogde ALAT, abnormale leverfunctie, verhoogde leverenzymen, verlaagd aantal witte bloedcellen.</p>	<p>Zeer vaak (&gt; 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 (&gt; 10%): reacties op de injectieplaats; post-injectie reactie met vasodilatatie, pijn op de borst, dyspneu, palpitaties of tachycardie.</p> <p>Misselijkheid, angst, depressie, hoofdpijn, griep, infectie, rugpijn, artralgie, asthenie.</p>	<p>Zeer vaak (&gt; 10%): diarree, misselijkheid, verminderde haardichtheid, stijging ALAT. Vaak (1-10%): griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, bronchitis, sinusitis, faryngitis, cystitis, virale gastro-enteritis, herpesvirusinfectie, tandinfectie, laryngitis, tinea-pedis, neutropenie, leukopenie, lichte allergische reacties, angst, paresthesie, ischias, carpale-tunnelsyndroom, hypertensie, buikpijn, braken, tandpijn, huiduitslag, acne, spierpijn, pollakisurie, menorrhagie, verhoogde <math>\gamma</math>-GT-, en ASAT-concentratie, afname lichaamsgewicht.</p>	<p>Zeer vaak (&gt; 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, albumine in urine, verhoogde ASAT, verhoogde ALAT, verlaagd aantal witte bloedcellen.</p>
ernstig	<p>Ernstige infecties, ernstige huidreacties, leverreacties</p>	<p>Ernstige depressie en/of zelfmoordneiging. Verder: ernstige leverbeschadiging, ernstige huidreacties</p>	<p>Zelden (&lt; 0,01–0,1%): anafylactische reacties</p>	<p>lymfocytopenie, opportunistische infecties lichte trombocytopenie, (bloedplaatjes &lt; 100x10<sup>9</sup>/l). Interstitiële longziekte*, pancreatitis*, ernstige huidreacties*.</p>	<p>PML. Ernstige flushing (mogelijk anafylactoïde reactie) en maagdarfstoornissen, gastroenteritis</p>

PML= progressieve multifocale leukoencefalopathie

### Bijlage 5: Gebruiksgemak van daclizumab vergeleken met interferon beta, glatirameer, dimethylfumaraat, teriflunomide bij patiënten met RRMS

	<i>daclizumab</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>	<i>dimethylfumaraat</i>	<i>teriflunomide</i>
<i>Toedieningswijze</i>	SC injectie	SC of IM; zelfinjectie is mogelijk	SC (zelfinjectie)	oraal	oraal
<i>Toedieningsfrequentie</i>	1x/maand	INF beta-1b: SC 1x/2 dagn; INF beta-1a: SC 3x/week (Rebif®) of IM 1x/ week (Avonex®); pegINFbeta-1a: SC 1x/2 wekn	1x/dag of 3x/week	2x/dag	1x/dag
<i>Controles</i>	controle leverfunctie vooraf, maandelijks tijdens en tot 4 mnd na de behandeling	controle van leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling (1-3-6 mnd)		controle compleet bloedbeeld vooraf en elke 3 mnd; nier- en leverfunctie (3-6-12 mnd)	controle van bloeddruk, leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling. Leverfunctie de eerste 6 mnd elke 2 weken en vervolgens elke 8 weken

INF=interferon SC=subcutaan IM=intra musculair

### Bijlage 6: De belangrijkste waarschuwingen/voorzorgen van daclizumab vergeleken met de andere DMT's bij patiënten met RRMS

	<i>daclizumab</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>	<i>dimethylfumaraat</i>	<i>teriflunomide</i>
<i>Bloedbeeldcontrole</i>	X 1x/3 mnd	X periodiek		X 1x/3 mnd	X
<i>Schildkierfunctiecontrole</i>		X in begin			
<i>nierfunctiecontrole</i>				X 1x/6-12 mnd	
<i>Controle leverenzymen</i>	X 1x/maand	X periodiek		X 1x/6-12 mnd	X 1x/2 mnd
<i>Controle (virus)infectie bij starten</i>	X			X	X
<i>VZV vaccinatie vooraf</i>					X
<i>Controle op PML</i>				gemeld	

TMA= trombotische microangiopathie, waaronder trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS)

### Bijlage 7: Ervaring met daclizumab vergeleken met interferon bèta, glatirameer, dimethylfumaraat, teriflunomide bij patiënten met RRMS

	<i>daclizumab</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>	<i>dimethylfumaraat</i>	<i>teriflunomide</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x			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	Zenapax (tot 2009)	X (1995)	X (2004)	Fumaderm (1994)	leflunomide (1999)

## EINDNOTEN

---

1

Samenvatting van de Productkenmerken. Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. EMA. 04/08/2016 Zinbryta -EMA/H/C/003862 - N/0001.

<sup>2</sup> GVS rapport 15/05 peginterferon beta-1a (Plegridy®). 13 maart 2015.

<sup>3</sup> GVS rapport 1/17 glatirameer (Copaxone®). 13 december 2001.

<sup>4</sup> Farmacotherapeutisch rapport alemtuzumab (Lemtrada®) bij de behandeling van actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). 18 december 2015.

<sup>5</sup> GVS-rapport 14/17 dimethylfumaraat (Tecfidera®). 6 augustus 2014.

<sup>6</sup> GVS-rapport 14/05: teriflunomide (Aubagio®). 13 maart 2014

<sup>7</sup> Ohayon J, Unsung O, Richtert N et al. CNS vasculitis in a patient wit MS on daclizumab monotherapy. *Neurology* 2013; 80:453-7.

<sup>8</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Zinbryta (daclizumab). EMA/458317/2016. 28 April 2016.

<sup>9</sup> Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:2167-75.

<sup>10</sup> Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New Eng J Med* 2015;373:1418-28.

<sup>11</sup> Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014;13:472-81.

<sup>12</sup> Gold R, Radue E-W, Giovanni G, et al. Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study. *BMC Neurology* 2016;16:117.

<sup>13</sup> Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39: 285-94.

<sup>14</sup> PRISMS (Prevention of Relapses and disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis) study group. *Lancet* 1998;352:1498-504.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13: 657-65.

<sup>17</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, 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.

---

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> CHMP assessment report Aubagio (teriflunomide). EMA, 27 june 2013.