



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

2018020271

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart - Vaat - Long

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman

Datum 9 mei 2018
Betreft dimethylfumaraat (Skilarence) bij plaque psoriasis

Onze referentie

2018020271

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 13 februari jl. (CIBG-18-05820) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of dimethylfumaraat (Skilarence®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Dimethylfumaraat (Skilarence®) is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen. Skilarence® is beschikbaar als 30 mg en 120 mg maagsapresistente tabletten. Voor een betere verdraagbaarheid wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een lage dosis van 30 mg eenmaal daags en vervolgens geleidelijk te verhogen gedurende 9 weken. Indien succes met de behandeling wordt waargenomen vóór de maximale dosis is bereikt, is geen verdere dosisverhoging nodig. De maximale toegestane dagdosis is 720 mg (3 x 2 tabletten dimethylfumaraat 120 mg).

Achtergrond

Fumaraten worden al decennia lang ingezet voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis en worden aanbevolen in de vigerende Nederlandse richtlijnen. In Nederland was tot op heden geen geregistreerd fumaraat beschikbaar voor deze indicatie en wordt voor de behandeling van psoriasis gebruik gemaakt van doorgeleverde apotheekbereidingen bestaande uit alleen dimethylfumaraat (DMF) of een combinatiepreparaat bestaande uit dimethylfumaraat en monoethylfumaraat (MEF). Skilarence® is het eerste geregistreerde dimethylfumaraat voor deze indicatie.

Dimethylfumaraat is voor de indicatie multipole sclerose reeds opgenomen in het GVS op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv). Aan de vergoeding voor dimethylfumaraat zijn bijlage 2 voorwaarden verbonden. Technisch gezien betreft deze beoordeling een uitbreiding van de nadere voorwaarden van dimethylfumaraat.

GVS beoordeling

De fabrikant van dimethylfumaraat (Skilarence®) heeft een aanvraag ingediend voor plaatsing op bijlage 1A in het bestaande cluster samen met Tecfidera®. Tecfidera® heeft dezelfde werkzame stof als Skilarence®, namelijk dimethylfumaraat, en is geregistreerd voor de indicatie relapsing remitting multipele sclerose.

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart - Vaat - Long

Datum

9 mei 2018

Onze referentie

2018020271

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

In het GVS rapport wordt geconcludeerd dat op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid dimethylfumaraat (Skilarence®) onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel in het GVS met dezelfde werkzame stof namelijk Tecfidera®. Tecfidera® is opgenomen in het GVS op bijlage 1A in cluster ON07XXCO tesamen met teriflunomide (Aubagio®) tablet (omhuld) 14 mg.

Tecfidera® is momenteel geclusterd met geneesmiddelen voor relapsing remitting multipele sclerose (RRMS). Gezien de hogere prevalentie van de psoriasis indicatie vergeleken met RRMS is met de opname van Skilarence® in het GVS de belangrijkste indicatie van dimethylfumaraat plaque psoriasis geworden. Teriflunomide (Aubagio®) is uitsluitend geregistreerd voor RRMS en is niet geïndiceerd of onderzocht bij plaque psoriasis. Dit betekent dat teriflunomide niet langer onderling vervangbaar is met dimethylfumaraat, vanwege een verschil in toepassingsgebied.

Standaarddos

De DDD van dimethylfumaraat is door de WHO vastgesteld op 480 mg. Deze DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst van zowel Skilarence® als Tecfidera®. De standaarddos kan daarmee ook voor Skilarence® worden vastgesteld op 480 mg.

Budget impact analyse

In de budget impact analyse is gekeken naar de meerkosten die gepaard gaan met de uitbreiding van de nadere voorwaarde van dimethylfumaraat op bijlage 1A van het GVS bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen. Er wordt geconcludeerd dat rekening houdend met de aannames in de budget impact analyse uitbreiding van nadere voorwaarde van dimethylfumaraat met plaque psoriasis gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €6,51 miljoen tot €7,94 miljoen in het derde jaar, waarbij Skilarence® de bestaande apotheekbereidingen substitueert.

Overwegingen van Zorginstituut Nederland

De bijgevoegde budget impact analyse geeft aan dat Skilarence® ongeveer twee keer zo duur is als de bestaande apotheekbereidingen en dat ongeveer 4.000 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Skilarence®. Indien Skilarence® wordt opgenomen op bijlage 1A zal dat gepaard gaan met meerkosten van rond de €7 miljoen ten opzichte van de bestaande apotheekbereidingen. Bij deze beoordeling zijn de volgende bijzondere omstandigheden van toepassing:

- De prijs van Skilarence® ligt onder de limietprijs van het bestaande cluster en is een factor vier lager dan de prijs van dimethylfumaraat (Tecfidara®) dat al in het cluster is opgenomen.

- Fumaraten worden al decennia lang ingezet voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis en worden aanbevolen in de vigerende Nederlandse richtlijnen. Deze apotheekbereiding werd daarmee al geruime tijd door zorgverzekeraars vergoed en de verschillende partijen (verzekeraars, beroepsgroep, patiënten) staan achter de bestaande praktijk van toepassing van dimethylfumaraat.
- De huidige NVDV richtlijn voor psoriasis adviseert om fumaraten te overwegen als eerste keus voor systemische behandeling van matig tot ernstige, chronische plaque psoriasis. De richtlijn maakt geen onderscheid tussen dimethylfumaraat en MEF/DMF.
- De fabrikant heeft in een fase 3 studie (BRIDGE studie) aangetoond dat de werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel van Skilarence® (dimethylfumaraat (DMF) monotherapie) en Fumaderm® (MEF/DMF) combinatiepreparaat) vergelijkbaar zijn (zie bijgevoegd GVS rapport). De EMA heeft op basis van deze zelfde fase 3 studie geconcludeerd dat *'Short-term efficacy of Skilarence is considered to have been convincingly demonstrated in comparison to placebo. All three primary objectives of the pivotal study in moderate to severe chronic plaque psoriasis at week 16 were met'*.
- Last but not least: Het College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) wil off-label gebruik graag minimaliseren en vanuit dit oogpunt wordt het initiatief om geneesmiddelen voor de betreffende indicatie geregistreerd te krijgen gewaardeerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart - Vaat - Long

Datum
9 mei 2018

Onze referentie
2018020271

Farmaco-economische analyse

Uit bovenstaande overwegingen komt naar voren dat de plaats van de behandeling van Skilarence® volledig uitgekristalliseerd is en dat bij opname op bijlage 1A Skilarence® alleen de apotheekbereidingen zal vervangen. Om deze redenen zal het enige farmaco-economische verschil tussen Skilarence® en de huidige apotheekbereidingen een verschil in prijs zijn, een volledige farmaco-economische analyse is daarmee in deze uitzonderlijke casus niet informatief. Het verschil in prijs komt uit de budget impact analyse naar voren en geeft voor deze bijlage 1A aanvraag voldoende informatie. Een farmaco-economische analyse is daardoor niet door het Zorginstituut beoordeeld.

Bijlage 2 voorwaarden

Mocht u besluiten tot opname van Skilarence® in een nieuw te vormen cluster met Tecfidera® dan adviseren wij u de voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor zowel Tecfidera® als Aubagio® voor de indicatie relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) te laten vervallen. Er zijn namelijk in de praktijk geen tot nauwelijks aanwijzingen voor oneigenlijk gebruik van deze geneesmiddelen bij multiple sclerose.

Advies

Op basis van de geldende criteria voor onderlinge vervangbaarheid is dimethylfumaraat (Skilarence®) onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel in het GVS met dezelfde werkzame stof namelijk Tecfidera®. Daarmee komt Skilarence® in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster met Tecfidera®. Dit past in uw beleid om off-label gebruik te minimaliseren en aan geregistreerde producten de voorkeur te geven. Echter, opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten van rond de €7 miljoen ten opzichte van de bestaande apotheekbereidingen.

De standaarddosering van Skilarence® kan worden vastgesteld op 480 mg.
Bij opname van Skilarence® op bijlage 1a is teriflunomide (Aubagio®) niet langer
onderling vervangbaar met dimethylfumaraat, vanwege een verschil in
toepassingsgebied.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart - Vaat - Long

Datum
9 mei 2018

Onze referentie
2018020271



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/04
dimethylfumaraat (Skilarence®)

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

Datum 16 april 2018
Status definitief

Colofon

Zaaknummer	2017026361
Volgnummer	2018005033
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasma, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. dr. S. Weinreich
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geboortezorg, Mondzorg & Zintuigen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Dimethylfumaraat (Skilarence®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—6

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.2 Standaarddosering—9
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

Bijlage—13

4 Literatuur—21

1 Inleiding

In de brief van 13 februari 2018 verzoekt de minister voor Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel dimethylfumaraat (Skilarence®).

1.1 Dimethylfumaraat (Skilarence®)^[1]

Samenstelling

Skilarence® 30 mg en 120 mg maagsapresistente tabletten: elke tablet bevat respectievelijk 30 mg en 120 mg dimethylfumaraat.

Geregistreerde indicatie

Dimethylfumaraat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen.

Dosering

Voor een betere verdraagbaarheid wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een lage dosis en vervolgens geleidelijk te verhogen. In de eerste week wordt dimethylfumaraat 30 mg eenmaal daags ingenomen (1 tablet 's avonds). In de tweede week wordt dimethylfumaraat 30 mg tweemaal daags ingenomen (1 tablet 's morgens en 1 's avonds). In de derde week wordt dimethylfumaraat 30 mg driemaal daags ingenomen (1 tablet 's morgens, 1 's middags en 1 's avonds). Vanaf de vierde week wordt overgegaan naar slechts 1 tablet dimethylfumaraat 120 mg 's avonds. Deze dosis wordt vervolgens verhoogd met 1 tablet dimethylfumaraat 120 mg per week op verschillende tijdstippen van de dag gedurende de volgende 5 weken (zie Tabel 1). De maximale toegestane dagdosis is 720 mg (3 x 2 tabletten dimethylfumaraat 120 mg).

Tabel 1. Doseringsschema dimethylfumaraat (bron: SmPC)

Week	Aantal tabletten			Totale dagelijkse dosis (mg) dimethylfumaraat
	Ochtend	Middag	Avond	
Skilarence 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Als een specifieke verhoging van de dosis niet wordt verdragen, kan die tijdelijk worden gereduceerd tot de laatste verdragen dosis.

Indien succes met de behandeling wordt waargenomen vóór de maximale dosis is bereikt, is geen verdere dosisverhoging nodig. Nadat een klinisch relevante verbetering van de huidlaesies is bereikt, dient aandacht te worden besteed aan de geleidelijke reductie van de dagelijkse dosis van dimethylfumaraat tot de onderhoudsdosis die het individu nodig heeft.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op Bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

De fabrikant stelt dat dimethylfumaraat (Skilarence®) onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel met dimethylfumaraat, namelijk Tecfidera®, dat reeds is opgenomen in het GVS. Skilarence® kan daarom worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in een nieuw te vormen cluster, samen met Tecfidera®.

Op dit moment is dimethylfumaraat (Tecfidera®) opgenomen op bijlage 1A, cluster 0N07XXCO tesamen met teriflunomide (Aubagio®) voor de indicatie relapsing remitting multiple sclerose.

Op dit moment is de vergoeding van dimethylfumaraat (Tecfidera®) en teriflunomide (Aubagio®) verbonden aan nadere indicatievoorwaarden via bijlage 2 onderdeel 19 van de Regeling zorgverzekering, namelijk uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS).

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. De werkzame stof dimethylfumaraat (Tecfidera®) is in het GVS opgenomen voor de indicatie relapsing remitting multipale sclerose.

Omdat clustering plaatsvindt op basis van de werkzame stof komt voor de toetsing van onderlinge vervangbaarheid alleen Tecfidera® (capsule 120 mg, 240 mg) in aanmerking dat eveneens oraal wordt toegediend. Tecfidera® is opgenomen in het GVS op bijlage 1A in cluster ON07XXCO tesamen met teriflunomide (Aubagio®) tablet (omhuld) 14 mg.

Er zijn ook doorgeleverde bereidingen met dimethylfumaraat die gebruikt worden voor de behandeling van psoriasis, te weten monopreparaten (tabletten met dimethylfumaraat) en combinatiepreparaten (tabletten met mono-ethylfumaraat en dimethylfumaraat, afgekort MEF/DMF). Daarnaast is in Duitsland een combinatiepreparaat MEF/DMF (Fumaderm®) geregistreerd voor psoriasis.^[2] Dit middel is niet geregistreerd in Nederland maar is qua samenstelling vergelijkbaar met de MEF/DMF apotheekbereidingen. De apotheekbereidingen met dimethylfumaraat (en Fumaderm®) zijn niet opgenomen in het GVS en komen dus niet in aanmerking voor de toets van de onderlinge vervangbaarheid. Van fumaraten (d.w.z. dimethylfumaraat en MEF/DMF) is wel eerder geconcludeerd dat zij rationele therapie zijn (zij worden al meer dan twintig jaar gebruikt voor de behandeling van psoriasis en de vigerende Nederlandse richtlijn beveelt ze aan^[3, 4]) en om deze reden werden zij vergoed.^[5] Tabel 2 vat de informatie over fumaraten samen.

Tabel 2. Overzicht van fumaraten

geneesmiddel	samenstelling	geregistreerd in Nederland	vergoeding in Nederland	geregistreerde indicatie (kort)
Skilarence®	dimethylfumaraat	ja	Besluit nog niet genomen	plaque psoriasis
Tecfidera®	dimethylfumaraat	ja	Ja, met Bijlage 2 voorwaarden	relapsing remitting MS
Apotheek-bereiding	dimethylfumaraat	nee	Ja, als rationele farmacotherapie voor psoriasis	n.v.t.
Apotheek-bereiding	dimethylfumaraat + mono-ethylfumaraat	nee	Ja, als rationele farmacotherapie voor psoriasis	n.v.t.
Fumaderm®	dimethylfumaraat + mono-ethylfumaraat	nee		psoriasis

Toelichting op de plaats van dimethylfumaraat (Skilarence®) in de behandeling van psoriasis: de huidige NVDV richtlijn voor psoriasis adviseert om fumaraten te overwegen als eerste keus voor systemische behandeling van matig tot ernstige, chronische plaque psoriasis.^[6] De richtlijn maakt geen onderscheid tussen dimethylfumaraat en MEF/DMF (zie Tabel 2).

De bijlage beschrijft onder andere een direct vergelijkende studie van dimethylfumaraat (Skilarence®) ten opzichte van MEF/DMF. Er wordt geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen zijn in gunstige en ongunstige effecten van dimethylfumaraat (Skilarence®) ten opzichte van MEF/DMF. Bovendien wordt de plaats van fumaraten in de behandeling ondersteund door de gunstige effecten van

dimethylfumaraat t.o.v. placebo.

Skilarence® bevat dezelfde werkzame stof en heeft een gelijke toedieningsweg als Tecfidera® en kan dus in principe worden opgenomen in cluster 0N07XXCO, waarin dit middel is opgenomen. Er is geen sprake van een uitzonderingssituatie met betrekking tot een relatief groot doseringsverschil tussen de beide preparaten: Behandeling met Skilarence® begint met een dosering van 30 of 120 mg totaal per dag tot uiteindelijk maximaal 720 mg totaal per dag. Voor Tecfidera® wordt aanbevolen een startdosering van 240 mg totaal per dag en uiteindelijk een dosering van 480 mg totaal per dag.

Cluster 0N07XXCO bevat op dit moment ook Aubagio® (teriflunomide). Teriflunomide is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose.^[7] De vraag is of teriflunomide gezien de geregistreerde indicatie geclusterd kan blijven met dimethylfumaraat. Een search in PubMed op de termen "teriflunomide AND psoriasis" leverde geen treffers op over teriflunomide als behandeling voor psoriasis. Of teriflunomide geclusterd kan blijven met dimethylfumaraat zal dan afhangen welke geregistreerde indicatie (multiple sclerose of psoriasis) de belangrijkste indicatie is van dimethylfumaraat.

De prevalentie van multipole sclerose in Nederland is ongeveer 17.000.^[8] Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas heeft 30–45% van de MS-patiënten de relapsing-remitting vorm.^[9] Het totaal aantal patiënten in Nederland met RRMS is dus tussen de 5.100 (30% van 17.000) en 7.650 (45% van 17.000).

In Europa is de prevalentie van psoriasis bij volwassenen circa 2 tot 4%.^[10] In ongeveer 90% van de gevallen gaat het om plaque psoriasis^[11], waarvan circa 30% de matig-ernstige vorm.^[12] De Nederlandse bevolking is circa 17 miljoen mensen waaronder 80% volwassenen.^[13] Dit betekent dat er in Nederland ongeveer 110.000 volwassenen zijn met matig-ernstige plaque psoriasis. Het is niet bekend hoeveel hiervan in aanmerking komen voor systemische behandeling. Wel bekend is dat alleen al één van de systemische behandelingen genoemd in de richtlijn, fumaraten, gebruikt wordt door circa 7600 verzekerden.¹ Dit betekent dat het totaal aantal gebruikers van systemische middelen ruim groter is dan 7600.

Concluderend kan worden gesteld dat het indicatiegebied 'matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen' een onbekende proportie van circa 110.000 patiënten betreft, maar in ieder geval ruim meer dan 7600 patiënten, terwijl het indicatiegebied 'volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)' slechts 5100 à 7650 patiënten betreft. Het eerste indicatiegebied is hiermee groter dan het tweede; dat wil zeggen, het indicatiegebied van Skilarence® (dimethylfumaraat) is groter dan dat van Tecfidera® (dimethylfumaraat). Het belangrijkste toepassingsgebied van dimethylfumaraat is dus plaque psoriasis.

Met de opname van Skilarence® in het GVS is de belangrijkste indicatie van dimethylfumaraat plaque psoriasis geworden. Teriflunomide (Aubagio®) is uitsluitend geregistreerd voor RRMS en is niet geïndiceerd of onderzocht bij plaque psoriasis. Dit betekent dat teriflunomide niet langer onderling vervangbaar is met dimethylfumaraat, vanwege een verschil in toepassingsgebied.

¹ Circa 6000 verzekerden gebruiken 'overige psoriasis middelen voor systemisch gebruik', waaronder dimethylfumaraat, en circa 1600 'fumaarzuurderivaten combinatiepreparaten'.^[14]

2.1 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Dimethylfumaraat (Skilarence®) is onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel in het GVS met dezelfde werkzame stof namelijk Tecfidera®. Tecfidera is momenteel geclusterd met geneesmiddelen voor relapsing remitting multiple sclerose. Gezien de hogere prevalentie van volwassenen met matige tot ernstige plaque psoriasis die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen, vergeleken met volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS), is plaque psoriasis het belangrijkste toepassingsgebied van dimethylfumaraat.

2.2 Standaarddosering

De DDD van dimethylfumaraat is door de WHO vastgesteld op 480 mg. Deze DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst van zowel Skilarence als Tecfidera®.^[15, 1] De standaarddosering kan daarmee ook voor Skilarence® worden vastgesteld op 480 mg.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Dimethylfumaraat (Skilarence®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster met een ander geneesmiddel met dimethylfumaraat namelijk Tecfidera®.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Dimethylfumaraat (Skilarence®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster, samen met een ander geneesmiddel met dimethylfumaraat namelijk Tecfidera®.

De DDD van dimethylfumaraat is door de WHO vastgesteld op 480 mg. Deze DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst van zowel Skilarence als Tecfidera®.^[15, 1] De standaarddosis kan daarmee ook voor Skilarence® worden vastgesteld op 480 mg.

Bijlage

PICOT

Studies met de volgende kenmerken zijn relevant voor deze beoordeling.

Patiëntenpopulatie

Volwassenen gediagnosticeerd met plaque psoriasis en aangewezen op systemische behandeling.

Plaque psoriasis is een huidziekte die wordt gekenmerkt door rode, scherp begrensde, schilferige plaques. Zij variëren in grootte en kunnen samenvloeien. Jeuk treedt op vooral bij het ontstaan van de plaques. Plaques kunnen voorkomen op verschillende plaatsen op het lichaam: vaak de ellebogen, knieën en de behaarde hoofdhuid. De ernst van de aandoening wordt bepaald door meerdere factoren, namelijk de lokalisatie van de plaques, de uitgebreidheid van de huidafwijkingen en de impact op de kwaliteit van leven. Volgens de NHG-standaard Psoriasis is er sprake van lichte, matig ernstige of ernstige plaque psoriasis als respectievelijk <5%, 5 tot 10% of >10% van de lichaamsoppervlakte is aangedaan. Als de plaques gelokaliseerd zijn met name op handen, voeten, gelaat of genitale regio kan dit grote negatieve invloed hebben op het sociale functioneren.^[16]

Een EMA-richtlijn^[17] definieert matig-ernstige psoriasis als volgt:

- patiënt gefaald op topische behandeling
- >10% van lichaamsoppervlakte aangedaan (body surface area, BSA) of
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 10 tot 20
- Physician's global assessment (PGA) 'matig tot ernstig' (op 6- of 7-puntsschaal)
- eventueel dikke laesies in moeilijk behandelbare gebieden (b.v. palmo-plantair) met <10% BSA

Interventie

Dimethylfumaraat

Controle

MEF/DMF (combinatiepreparaat met mono-ethylfumaraat en dimethylfumaraat)

Uitkomstmaten

BSA, PASI, PGA, kwaliteit van leven, ongunstige effecten

BSA (body surface area) wordt uitgedrukt als percentage, waarbij >10% als ernstig geldt. De EMA-richtlijn vermeldt geen minimaal klinisch relevant verschil (MCID).

De PASI-score (Psoriasis Area and Severity Index) is een samengestelde, gewogen maat voor de oppervlakte en ernst van psoriasis. De ernst wordt bepaald door de mate van roodheid, schilfering en dikte van de plaques. Scores liggen tussen 0 tot 72 (0 is het gunstigst). Dit meetinstrument heeft echter beperkingen en de EMA-richtlijn adviseert aanvulling met b.v. PGA. Er is geen MCID vastgesteld voor de PASI. De EMA-richtlijn ziet verbetering van >90% op PASI als het beste bewijs van effectiviteit maar vindt een verbetering van >75% ook klinisch relevant bij ernstige patiënten, mits zij van tevoren goed gekarakteriseerd zijn. Rebound wordt gedefinieerd als verslechtering van bijvoorbeeld >125% t.o.v. baseline. Relapse is

gedefinieerd als een daling met >50% t.o.v. de maximale verbetering sinds baseline. Vaak wordt 2 maanden als grens aangehouden tussen rebound en relapse, voor verslechtering na stoppen met behandeling.^[17]

PGA (Physician's global assessment) is een 6- of 7-puntsschaal voor ernst. Het loopt van 'geen laesies' tot 'ernstige laesies'. De EMA-richtlijn noemt geen MCID.

Er zijn verschillende gevalideerde uitkomstmaten voor kwaliteit van leven bij huidaandoeningen, b.v. Dermatology Life Quality Index DLQI.^[17] De DLQI bestaat uit 10 vragen, dekt 6 domeinen en geeft totaalscores van 0 tot 30 (hoe hoger de score hoe slechter de kwaliteit van leven).^[18] De MCID is ongeveer 3 tot 5 punten.^[19]

Follow-up

Minimaal 12 weken, bij voorkeur gevolgd door minstens 2 maanden zonder behandeling om de remissieduur te bepalen.^[17]

Passend bewijs^[20]

Gerandomiseerde studies zijn wenselijk omdat de ziekte fluctueert en het effect van de behandeling niet 'alles-of-niets' is of onmiddellijk is. Blindering is wenselijk met name omdat kwaliteit van leven een subjectieve uitkomstmaat is. Er zijn geen redenen waarom randomisatie niet haalbaar zou zijn.

Literatuuronderzoek

Het dossier van de fabrikant bevat één centrale studie ter onderbouwing van de claim dat dimethylfumaraat (Skilarence®) gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de fumaraten die momenteel als apotheekbereiding beschikbaar zijn (de BRIDGE studie, Mrowietz 2017)^[21]. Bovendien verwijst het dossier naar een recente Cochrane review getiteld 'Oral fumaric acid esters for psoriasis' (Atwan 2017).^[22] Hoewel de review verschillende soorten fumaraten niet met elkaar vergelijkt, sluit de search strategie aan bij deze beoordeling. De review identificeerde 1 studie (Nieboer 1990)^[23] van potentieel belang voor deze beoordeling, maar uit full-text analyse bleek dat zij niet geïnccludeerd kon worden. De reden is dat de studie geen MEF/DMF-preparaat beschrijft.

Ter aanvulling van de Cochrane review is op 1 februari 2018 een search verricht in PubMed, met de volgende termen: ((psoria*) AND fumar*) AND ("2015/05/07"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp]) Dit leverde geen additionele relevante studies op.

Samenvattend, het literatuuronderzoek leverde één relevante studie op (BRIDGE), die fabrikant overigens al had aangedragen.

De BRIDGE studie (Mrowietz 2017 en EPAR)^[3, 21]

Samenvatting

Multicenter, internationale (o.a. Nederland), dubbelblinde RCT met 3 studie-armen: dimethylfumaraat (Skilarence®), een combinatiepreparaat (MEF/DMF; (Fumaderm®) en placebo. 16 weken gerandomiseerde behandeling + 12 maanden off-treatment follow-up. De trial toetste zowel superioriteit van beide geneesmiddelen t.o.v. placebo als onderlinge non-inferioriteit.

Patiëntenpopulatie

Inclusiecriteria:

- >18 jaar
- matig tot ernstige, chronische plaque psoriasis gedurende minstens 1 jaar

- PASI > 10, BSA > 10%, PGA \geq 3 (op een schaal van 0-5)

Als de patiënt eerder behandeld werd voor psoriasis is een washoutperiode aangehouden vóór de experimentele behandeling. Gelijktijdig gebruik van topische en/of een andere systemische behandeling was niet toegestaan tijdens de trial.

Interventie en controle

Patiënten zijn gerandomiseerd 2:2:1 naar dimethylfumaraat (Skilarence®), MEF/DMF (Fumaderm®) of placebo. Tijdens de eerste 9 weken is de behandeling opgetitreerd, met placebo of tot een maximale dagelijkse dosis van 720 mg dimethylfumaraat in de Skilarence®- of Fumaderm®-groepen. Na week 4 kon, indien nodig, de dosis verlaagd worden naar de laatste verdragen dosis.

Patiënten zijn 16 weken behandeld. Daarna zijn zij verder gevolgd gedurende 12 maanden zonder actieve behandeling op veiligheid, rebound en behoud van effect.

Relevante uitkomstmaten

- Percentage patiënten met \geq 75% verbetering op PASI t.o.v. baseline (PASI75)
- Percentage patiënten dat PGA-score 0 of 1 bereikt (schoon of bijna schoon)
- Kwaliteit van leven gemeten met DLQI
- Rebound, gedefinieerd als \geq 125% verslechtering t.o.v. baseline
- Ongunstige voorvallen waaronder afwijkende laboratoriumparameters

Statistische analyse op non-inferioriteit (beknopte beschrijving)

De trial is opgezet met 90% power om een verschil van \geq 15% in PASI 75 aan te kunnen tonen bij alfa 0,05. Tijdens een geplande interim-analyse is de grens voor statistische significantie verlaagd naar $p < 0,0038$.^[21] (Zie supplement van Mrowietz 2017.)

De statistische analyses van gunstige effecten zijn gedaan op de full-analysis set (FAS) en de per protocol set (PP). Ontbrekende gegevens zijn aangevuld op basis van last observation carried forward (LOCF). Bovendien is een sensitiviteitsanalyse gedaan op het percentage responders op PASI 75 en PGA waarbij missende data zijn beschouwd als non-responders. Ongunstige effecten zijn geanalyseerd in de safety analysis set (SAS).

Resultaten

De demografische en baseline kenmerken in de studie-armen waren vergelijkbaar (zie Tabel 2 in Mrowietz 2017). De beginwaarden van de belangrijkste effectiviteitsmaten waren als volgt (Tabel3):

Tabel 3. Demografische en baseline kenmerken in BRIDGE studie^[21]

	Dimethylfumaraat n=279	MEF/DMF n=283	Placebo n=137
PASI <i>gemiddelde (SD)</i>	16,3 (5,7)	16,4 (6,8)	16,2 (4,9)
PGA klasse <i>n (%)</i>			
matig	162 (60,7)	164 (60,1)	79 (60,3)
matig-ernstig	93 (34,8)	94 (34,4)	49 (37,4)
ernstig	12 (4,5)	15 (5,5)	3 (2,3)
DLQI <i>gemiddelde (SD)</i>	11,3 (6,26)	12,0 (7,04)	10,9 (6,49)

Uitval

Er was aanzienlijke uitval in de eerste studiefase. Het risico op bias is echter beperkt omdat het uitvalspercentage vergelijkbaar was tussen de twee actieve behandelingen. Er was iets meer uitval in de placeboarm.

Gunstige effecten

Dimethylfumaraat t.o.v. MEF/DMF

Tabel 4 (witte kolommen) vat samen het bewijs over de non-inferioriteit van dimethylfumaraat t.o.v. MEF/DMF.

Tabel 4. Gunstige effecten van dimethylfumaraat bij patiënten met matig tot ernstige plaque psoriasis na 16 weken behandeling

	DMF (n=267)	MEF/DMF (n=273)	placebo ^a (n= 131)	Δ DMF vs MEF/DMF (95% BI) p waarde non- inferioriteit	Δ DMF vs placebo (95% BI) p waarde superioriteit
PASI 75 ^{b,c} % responders	37,5	40,3	15,3	-2,8 (-11,1 tot 5,4) p=0,0003	22,2 (13,7 tot 30,6) p<0,0001
PGA ^{b, d} % responders	33,0	37,4	13,0	-4,4 (-13,0 tot ? ^e) p=0,0007	20,0 (11,9 tot 28,0) p<0,0001
DLQI gem (SD) ^f	5,4 (6,07)	6,0 (7,17)	8,5 (6,88)	-0,64 (-1,79 tot 0,51) ^g	-3,23 (-4,69 tot -1,78) p<0,0001

DLQI=Dermatology Life Quality Index, DMF=dimethylfumaraat, gem=gemiddelde, MEF/DMF=combinatiepreparaat met mono-ethylfumaraat en dimethylfumaraat, PGA=Physician's Global Assessment.

^aGearceerde kolommen betreffen placebo.

^b analyses op basis van last observation carried forward van full analysis set

^cPercentage patiënten met $\geq 75\%$ verbetering op Psoriasis Area and Severity Index

^dRespons gedefinieerd als bereiken van 'schoon' of 'bijna schoon' op Physician's Global Assessment

^eBovengrens niet vermeld

^fgeen imputatie van missende warden; least squares mean difference

^gp=0,27, getoetst op superioriteit

Tabel 4 laat zien dat non-inferioriteit van dimethylfumaraat ten opzichte van MEF/DMF is aangetoond; een vergelijkbaar percentage patiënten bereikte 75% verbetering op de PASI schaal, die oppervlakte en ernst van de laesies meet. De sensitiviteitsanalyse waarin alle missings als non-responders zijn beschouwd gaf een vergelijkbaar resultaat (zie EPAR). Ook de per protocol analyse gaf een vergelijkbaar resultaat.

Daarnaast bevat Tabel 4 een post hoc analyse van non-inferioriteit voor de uitkomstmaat PGA (zie SmPC). De eenzijdige ondergrens voor het verschil was -13,0% in de FAS populatie en -16% in de PP populatie. De non-inferioriteitsgrens van -15% wordt dus overschreden in de PP populatie maar dit is van ondergeschikt belang, omdat het een post hoc analyse betreft.

Kwaliteit van leven (DLQI) is beschreven als momentopname na 16 weken behandeling (Tabel 4). Het verschil tussen de middelen (0,64) is niet statistisch significant en bovendien kleiner dan de MCID (3 tot 5). De studieresultaten

ondersteunen dus de vergelijkbaarheid van dimethylfumaraat en MEF/DMF.

Gegevens uit de off-treatment extensiefase van de studie wijzen op een vergelijkbare effectduur van dimethylfumaraat en MEF/DMF op PASI: twee maanden na het stoppen van de experimentele behandeling was de frequentie van rebound 1,1%, 2,2% en 9,3% in de patiënten behandeld met dimethylfumaraat, MEF/DMF en placebo. De frequentie van relaps was 10,1%, 12,5% en 27,5% respectievelijk. De EPAR vermeldt dat er geen data zijn omtrent behandeling met dimethylfumaraat (Skilarence®) over een langere termijn dan 16 weken. Wel is er ondersteunend bewijs uit de literatuur over gunstige, lange termijn effecten van dimethylfumaraat en MEF/DMF (zie EPAR, Tabel 32).

Dimethylfumaraat t.o.v. placebo

Tabel 4 beschrijft ook de gunstige effecten van dimethylfumaraat t.o.v. placebo. De tabel laat zien dat dimethylfumaraat werkzamer is dan placebo op de uitkomstmaten PASI 75 en PGA. Daarnaast hebben patiënten na 16 weken behandeling met dimethylfumaraat waarschijnlijk een betere kwaliteit van leven dan na placebo. Het effect van dimethylfumaraat hield aan 2 maanden na het stoppen van de medicatie (zie EPAR, Tabel 25).

Discussie

De plaats van dimethylfumaraat in de behandeling van psoriasis is de behandeling van patiënten die gefaald hebben op topische behandeling. De BRIDGE studie vermeldt niet expliciet of deelnemers eerst hadden gefaald op topische behandeling. Wel is bekend dat een deel van de patiënten al een andere systemische therapie dan dimethylfumaraat gehad gebruikt (bijvoorbeeld in de verschillende studie-armen had 8 tot 14% methotrexaat eerder gebruikt). Een klein aantal patiënten (0-3%) was zelfs eerder behandeld met een biological. Dit wijst op ernstige ziekte, hoewel opgemerkt moet worden dat in de Nederlandse richtlijn biologicals pas aan bod komen na eventueel falen op conventionele systemische geneesmiddelen. Geconcludeerd kan worden dat de studiepopulatie nauwkeuriger beschreven had kunnen worden, maar dat zij globaal overeenkomt met de plaats van dimethylfumaraat in de behandeling, zoals beschreven in de richtlijnen.

De vooraf gestelde non-inferioriteitsmarge voor PASI 75 is behaald, zowel in de FAS als de PP populatie. Voor de uitkomstmaat PGA is deze marge is ook behaald in de FAS populatie maar niet in de PP populatie. Echter, dit betrof een post-hoc analyse en is daarom van minder belang. Geconcludeerd kan worden dat dimethylfumaraat non-inferieur is ten opzichte van MEF/DMF.

Dimethylfumaraat en MEF/DMF hebben numeriek vergelijkbare risico's op rebound en relapse, na het stoppen van de behandeling. De EPAR merkt op dat deze gegevens voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden vanwege de grote uitval tijdens de off-treatment extensie. Echter, het risico op bias is beperkt, want de uitval lijkt gebalanceerd tussen de studie-armen (de percentages in de SAS-, FAS- en PPS-populaties zijn vergelijkbaar).

De gunstige effecten van dimethylfumaraat (Skilarence®) op de langere termijn zijn niet bekend, maar er is ondersteunend bewijs voor gunstige effecten uit de literatuur zoals samengevat in de EPAR.

De vergelijking van dimethylfumaraat met placebo liet een statistisch significant effect zien op PASI en PGA. Bovendien was de kwaliteit van leven (DLQI) beter na behandeling met dimethylfumaraat dan met placebo. Deze resultaten zijn in lijn met de plaats van dimethylfumaraat in de behandeling volgens de richtlijn.

Conclusie

Dimethylfumaraat heeft vergelijkbare gunstige effecten als MEF/DMF. De gunstige effecten t.o.v. placebo ondersteunen de plaats van fumaraten in de behandeling volgens de Nederlandse richtlijn.

Ongunstige effecten

Eerst worden de resultaten uit de BRIDGE studie besproken en vervolgens de veiligheidsgegevens uit andere bronnen.

37,1% en 38,5% van de patiënten in de studie-armen met respectievelijk dimethylfumaraat en MEF/DMF staakten de behandeling. De vaakst voorkomende reden was een ongunstig voorval (dimethylfumaraat 23%, MEF/DMF 24%). 29% van de patiënten in de placeboarm staakte de behandeling. De vaakst voorkomende reden was gebrek aan effectiviteit (15%).^[21]

De meeste ongunstige voorvallen in de studie waren mild of matig in ernst.

Tabel 5 vat samen de belangrijkste ongunstige effecten gevonden in de BRIDGE studie.

Tabel 5. Ongunstige effecten in BRIDGE-studie.

	Dimethylfumaraat n=279 SAS	Combinatie n=283 SAS	Placebo n=137 SAS
Ongunstig voorval leidend tot staken studiemedicatie	67 (24,0%)	69 (24,4%)	8 (5,8%)
Ernstig voorval (TEAE ernstig)	42 (15,1%)	34 (12,0%)	10 (7,3%)
Vaakst voorkomende ongunstige voorvallen ^a			
Gastro-intestinaal	169 (60,6%)	170 (60,1%)	32 (27,0%)
Huid en subcutane weefselaandoeningen	60 (21,5%)	55 (19,4%)	12 (8,8%)
Flushing	51 (18,3%)	44 (15,5%)	2 (1,5%)
Lymfopenie	25 (9,0%)	28 (9,9%)	0 (0%)
Eosinofilie	25 (9,0%)	15 (5,3%)	0 (0%)

SAS=safety analysis set

^a Selectie van voorvallen die geacht werden verband te hebben met de behandeling en die voorkwamen bij minstens 2% van de patiënten in enige studie-arm. De volledige lijst is vermeld in Tabel 36 van de EPAR.

De SmPC's van dimethylfumaraat (Skilarence®) en MEF/DMF (Fumaderm®) geven de volgende informatie over vaak voorkomende en ernstige bijwerkingen.

Tabel 6. Ongunstige effecten gerapporteerd in SmPC's^[1, 2] en/of EPAR^[3]

	dimethylfumaraat	MEF/DMF
zeer vaak (≥1/10)		
bloed- en lymfestelselaandoeningen	lymfopenie, leukopenie	lymfopenie, leukopenie
bloedvataandoeningen	flushing	flushing

maagdarmstelselaandoeningen	diarree, opgezette buik, buikpijn, misselijkheid ^a	diarree, opgezette buik, buikpijn, flatulentie
ernstig	nierfalen	nierfalen
	Fanconi syndroom ^b	Fanconi syndroom
	progressieve multifocale leukoencefalopathie	progressieve multifocale leukoencefalopathie

^a bijwerking gerapporteerd bij MEF/DMF als 'soms' optredend ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

^b Fanconi syndroom is een resorptiestoornis van de proximale niertubulus.

De EPAR van dimethylfumaraat vermeldt dat 3659 patiënten en 56 gezonde vrijwilligers zijn blootgesteld aan dimethylfumaraat (eventueel als MEF/DMF). De meeste studies met dimethylfumaraat (monopreparaat) zijn van meer dan 25 jaar geleden.

Discussie

Als dimethylfumaraat vroeg gestaakt wordt is de reden meestal maagdarmklachten. flushing of huidgerelateerde klachten. De EPAR geeft aan dat deze ongunstige effecten beheerst kunnen worden doordat de dosering opgebouwd wordt op geleide van wat de patiënt verdraagt. In de BRIDGE studie was de incidentie van staken aanzienlijk hoger in de dimethylfumaraat studie-arm dan in de placeboarm, maar de meeste ongunstige effecten van dimethylfumaraat waren mild. Het stakingspercentage was vergelijkbaar op dimethylfumaraat en MEF/DMF.

Volgens de EPAR is lymfopenie een risicofactor voor ernstige en/of opportunistische infecties. In de literatuur zijn enkele gevallen van progressieve multifocale leukoencefalopathie beschreven onder gebruikers van fumaraten. Veiligheidsgegevens over MEF/DMF wijzen op een mogelijk verhoogd risico op nierfalen.

Om deze risico's te beperken adviseert de SmPC van dimethylfumaraat regelmatige controle van het bloedbeeld en nierfunctie. Daarnaast heeft de fabrikant zich verplicht tot post-registratie veiligheidsonderzoek over het risico op zeldzame ongunstige effecten op de lange termijn, waaronder maligniteiten en ernstige en opportunistische infecties.

Conclusie

De ongunstige effecten van dimethylfumaraat zijn vergelijkbaar met die van MEF/DMF. De ongunstige effecten zijn acceptabel.

4 Literatuur

1. [Skilarence] Samenvatting van de productkenmerken. 2017. Accessed via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002157/WC500231107.pdf.
2. [Fumaderm] Summary of product characteristics (2015).
3. [Skilarence] EPAR. 2017. Accessed via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002157/WC500231109.pdf.
4. van der Kraaij GE and Spuls PI. Update richtlijn psoriasis 2017*. Nederlands tijdschrift voor dermatologie en venereologie 2017; 27: 170-3.
5. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Niet-geregistreerde indicaties. 2017. Accessed via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/niet-geregistreerde-indicaties>.
6. Nederlandse Vereniging voor dermatologie en venereologie. Psoriasis. Multidisciplinaire evidence based richtlijn (2017) [voorlopig definitieve versie]. 2017. Accessed 12 april 2018 via http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/190218_voorlopig-definitieve-versie-richtlijnherziening-Psoriasis-2017-voor-eerste-publicatie.pdf.
7. [Teriflunomide] Samenvatting van de productkenmerken. Accessed via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf.
8. Nederlandse vereniging voor neurologie (2012). Richtlijn multipele sclerose.
9. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Multipele sclerose. Accessed via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multipele_sclerose.
10. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013; 133: 377-85.
11. Nederlandse vereniging voor dermatologie en venereologie (2011). Richtlijn psoriasis 2011.
12. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. Dermatology 2008; 216: 366-72.
13. Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolking: kerncijfers. Statline. 2017. Accessed via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37296ned/table?ts=1521717688021>.
14. Zorginstituut Nederland. GIP databank. Aantal gebruikers 2012-2016 voor ATC-subgroep D05BX : Overige psoriasismiddelen voor systemisch gebruik. 2017. Accessed via <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=01-basis&geg=gebr&item=D05BX>.
15. [Tecfidera] Samenvatting van de productkenmerken. 2014. Accessed via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf.
16. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Psoriasis. 2014. Accessed 12 maart 2018 via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-psoriasis#idm1548640>.
17. EMA. Clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004.
18. Cardiff University Department of Dermatology. DLQI Instructions for use and

scoring. Accessed via <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/dlqi-instructions-for-use-and-scoring/>.

19. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology* 2015; 230: 27-33.
20. Heymans JM, Kleijnen S and Verstijnen IM. ['Fitting' evidence preferable when evaluating effectiveness of interventions]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013; 157: A5479.
21. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm((R)) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017; 176: 615-23.
22. Atwan A, Ingram JR, Abbott R, et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2016; 175: 873-81.
23. Nieboer C, de Hoop D, Langendijk PN, et al. Fumaric acid therapy in psoriasis: a double-blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy with dimethylfumaric acid ester. *Dermatologica* 1990; 181: 33-7.



Budget impact analyse van dimethylfumaraat Skilarence® voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen

Voor beoordeling in het kader van uitbreiding van nadere voorwaarden van een werkzame stof die reeds is opgenomen op bijlage 1A van het GVS

Datum 19 april 2018

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017026361
Volgnummer	2018020443
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	A. Makady en S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Complexe Ouderenzorg
Fabrikant	Almirall B.V.

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
 - 2.1.1 Prevalentie en Incidentie—7
 - 2.1.2 Schatting van momenteel behandelde patiënten op basis van GIP data—7
 - 2.1.3 Marktpenetratie—8
 - 2.1.4 Indicatieverbreding / off-label gebruik—9
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
 - 2.3.1 Geregistreerd DMF mono-preparaat (Skilarence®)—9
 - 2.3.2 DMF mono-preparaat (apotheekbereidingen)—10
 - 2.3.3 DMF/MEF samengesteld preparaat (apotheekbereiding)—11
- 2.4 Aannames—12

3 Budget impact analyse—13

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—13

4 Conclusie—15

5 Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan indien de nadere voorwaarden van dimethylfumaraat op bijlage 1A wordt uitgebreid met de geregistreerde indicatie psoriasis van dimethylfumaraat (Skilarence®). Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Deze budget impact analyse wordt door Zorginstituut Nederland uitgevoerd in het kader van een ontheffingsverzoek voor farmaco-economisch onderzoek ingediend door de aanvrager.

1.1 Geregistreerde indicatie

Dimethylfumaraat (Skilarence®) is geregistreerd voor 'behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen'.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er bestaan meerdere Nederlandse en internationale richtlijnen voor de behandeling van plaque psoriasis. De belangrijkste richtlijn voor de Nederlandse context betreft de richtlijn psoriasis van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).^{1,2} Eind 2017 is een voorlopige versie van de nieuwe richtlijn gepubliceerd, waarvan de belangrijkste wijzigingen in april 2017 gepubliceerd zijn in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.^{3,4}

Volgens de fabrikant sluiten de voorgestelde wijzigingen van de NVDV-richtlijn goed aan op de Europese richtlijn van de European Dermatology Forum (EDF). Hierdoor is de EDF richtlijn voor systemische behandeling van psoriasis vulgaris uit 2015 tevens relevant.⁵

Patiënten met plaque psoriasis worden in eerste instantie behandeld met lokale (topische) therapie. Bij onvoldoende reageren kunnen patiënten behandeld worden met intensievere lokale therapie, fototherapie of met systemische middelen. Binnen de groep systemische middelen wordt onderscheid gemaakt tussen conventionele systemische middelen en biologics.³ De conventionele systemische middelen (fumaraten, methotrexaat, ciclosporine en retinoïden) worden als tweede behandellijn toegepast bij patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis. Indien de conventionele systemische behandelingen niet effectief zijn of er zijn bijwerkingen of contra-indicaties, dan komen eventueel de biologics in aanmerking.

Fumaraten (dimethylfumaraat (DMF) en monoethylfumaraat (MEF)) worden in Nederland off-label gebruikt voor inductietherapie en onderhoudstherapie voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis.³ Verder zijn, volgens de NVDV richtlijn, fumaraten te overwegen als eerste keus systemische monotherapie.³ In Nederland is er momenteel geen geregistreerd fumaraat voor de indicatie plaque psoriasis beschikbaar en krijgen patiënten met plaque psoriasis doorgeleverde apotheekbereidingen met alleen dimethylfumaraat (DMF; mono-preparaten) of met dimethylfumaraat en monoethylfumaraat (DMF/MEF; samengestelde combi-preparaten). In Duitsland is voor deze indicatie een geregistreerd combinatiepreparaat van DMF/MEF (Fumaderm®) beschikbaar.⁶

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

2.1.1 *Prevalentie en Incidentie*

Volgens de richtlijn van de NVDV bedraagt de prevalentie van psoriasis onder volwassenen circa 2 tot 3% in de Westerse bevolking.³ Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat er geen eenduidige cijfers zijn voor de prevalentie in Europa en dat de prevalentie per land verschilt. Bijvoorbeeld de prevalentie in het Verenigd Koninkrijk is 1,3% en in Noorwegen 8,5%.⁸ Voor dit rapport zal uitgegaan worden van een prevalentie van 3% op basis van de inschatting in de NVDV richtlijn. De meeste voorkomende klinische vorm is chronische plaque psoriasis (90%)¹ waarvan 30% van de patiënten matige-ernstige vorm van de aandoening hebben (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)>10, Body Surface Area (BSA)>10% en Dermatology Life Quality Index (DLQI)>10).⁵

Omgerekend naar de Nederlands populatie van circa 13 miljoen volwassenen en een prevalentie van 3%, zijn er in Nederland circa 410.000 patiënten met psoriasis, waarvan 369.300 (90%) plaque psoriasis. Hiervan hebben 110.800 (30%) patiënten de matige-ernstige vorm.

In de wetenschappelijke literatuur zijn weinig recente gegevens te vinden omtrent de incidentie van psoriasis. In de Nederlandse huisartsenpraktijk, bedraagt de incidentie van psoriasis ongeveer 2 per 1000 patiënten per jaar.⁴ Uit literatuur is gebleken dat de incidentie in Nederland wordt ingeschat op 120 tot 130 per 100.000 persoonsjaar.⁸ Voor dit rapport wordt uitgegaan van 139 (125 gemiddelde incidentie * 110.800/100.000 persoonsjaren) incidentie patiënten per jaar met matige-ernstige plaque psoriasis. In dit rapport wordt aangenomen dat de 139 incidentie patiënten met matige-ernstige psoriasis in aanmerking komen voor behandeling met DMF mono- of DMF/MEF combi-preparaten.

2.1.2 *Schatting van momenteel behandelde patiënten op basis van GIP data*

Uit de richtlijnen is te herleiden dat fumaraat-therapie jarenlang geaccepteerd is als (off-label) standaardtherapie en dat tot nu toe apotheekbereidingen (DMF of DMF/MEF) voorgeschreven en vergoed worden.^{1,2,3,5} De andere middelen in het conventionele systemische therapie segment zijn ook al lang op de markt en geruime tijd opgenomen in de behandelrichtlijnen. De positie van de verschillende soorten geneesmiddelen binnen dit segment is als gevolg daarvan uitgekristalliseerd. Derhalve kan aangenomen worden dat de komst van een geregistreerd dimethylfumaraat preparaat dit waarschijnlijk niet zal veranderen.

Volgens de fabrikant zijn er geen gegevens over de verdeling van patiënten over de verschillende behandelopties. Wel is uit de GIP databank bekend hoeveel doorgeleverde apotheekbereidingen van fumaarzuurderivaten voor systemisch gebruik voor psoriasis (D05BX) en fumaarzuurderivaten combinatiepreparaten (D05BX51), zijnde DMF en MEF, er in Nederland gebruikt worden. Tabel 1 bevat een overzicht van de vergoeding van doorgeleverde apotheekbereidingen voor systemisch gebruik voor psoriasis (D05BX) en fumaarzuurderivaten combinatiepreparaten (D05BX51).⁹

Tabel 1: Vergoeding (€) doorgeleverde apotheekbereidingen 2011-2015.⁹

ATC-code	Categorie	2011	2012	2013	2014	2015
D05BX	Overige psoriasis-middelen voor systemisch gebruik ^a	1.892.718	2.316.115	2.997.253	4.103.639	4.718.254
D05BX51	Fumaarzuurderivaten combinatiepreparaten				1.138.241	1.543.458
	Totaal	1.892.718	2.316.115	2.997.253	5.243.953	6.267.104

^a Aangenomen wordt dat dit alleen DMF monotherapieën bevat

Totaal werd er in 2015 €6,3 miljoen vergoed aan apotheekbereidingen, waarvan €4,7 miljoen aan DMF mono-preparaten en ruim €1,5 miljoen aan DMF en MEF combi-preparaten. De huidige markt van apotheekbereidingen bestaat derhalve voor 75% uit DMF monotherapie en voor 25% uit DMF/MEF samengestelde preparaten. Op grond van deze gegevens hanteert de fabrikant de assumptie dat er in 2017 circa €7,0 miljoen aan apotheekbereidingen voor de behandeling van psoriasis wordt vergoed waarvan circa € 5,25 miljoen (75%) DMF mono-preparaten en circa €1,75 miljoen (25%) DMF/MEF combi-preparaten.

Uitgaande van een vergoeding aan doorgeleverde apotheekbereidingen met alleen DMF (mono-preparaten) van circa € 5,25 miljoen en een DDD voor DMF van 480 mg per dag¹⁰, zou het met de huidige gewogen gemiddelde kosten voor de DMF apotheekbereidingen van € 1,10 per 120 mg tablet, gaan om 3.163 patiënten op een DMF mono-preparaat.

De fabrikant claimt een gelijke waarde met het DMF/MEF combi-preparaat. Hierdoor wordt dezelfde redenatie gebruikt als bij het DMF mono-preparaat. Uitgaande van een vergoeding aan doorgeleverde apotheekbereidingen met DMF/MEF combi-preparaat van circa € 1,75 miljoen kan berekend worden dat het gaat om 901 patiënten op een DMF/MEF combi-preparaat.

Het totale potentieel aan patiënten dat in aanmerking komt voor het geregistreerde DMF preparaat bedraagt derhalve 3.163 + 901 = 4.064 in het eerste jaar, 4.203 in het tweede jaar en 4.341 in het derde jaar. De 139 incidentie patiënten per jaar zullen volgens dezelfde verhouding verdeeld worden als de andere patiënten.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met matige tot ernstige psoriasis dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met het geregistreerde dimethylfumaraat preparaat (Skilarence®)

	2018	2019	2020
DMF mono-preparaat	3.163	3.267	3.371
DMF/MEF samengesteld preparaat	901	936	970
Totale aantal patiënten	4.064	4.203	4.341

2.1.3

Marktpenetratie

In dit rapport is een marktpenetratie van 50% in het eerste jaar en 100% in daaropvolgende jaren toegepast. De reden hiervoor berust op artikel 18 en artikel 40 van de Geneesmiddelenwet¹¹ waardoor de niet-geregistreerde doorgeleverde bereidingen met de introductie van een geregistreerde variant niet meer toegestaan zullen worden, omdat er dan in Nederland een geregistreerd adequaat alternatief beschikbaar is.¹¹

Een voorwaarde hierbij is dat het geregistreerde geneesmiddel nagenoeg dezelfde werkzame stof bevat, nagenoeg dezelfde toedieningsvorm heeft, nagenoeg dezelfde sterkte heeft of een sterkte waarmee de vereiste doseringen bereikt kan worden als het niet-geregistreerde middel. De werkzame stof DMF is in het geregistreerde product identiek aan de werkzame stof in DMF mono-preparaten en nagenoeg hetzelfde als de werkzame stof in DMF/MEF samengestelde preparaten. Volgens de fabrikant is in een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) aangetoond dat de werkzaamheid en bijwerkingsprofiel van Skilarence® en Fumaderm® met DMF en MEF vergelijkbaar zijn.¹²

Hierdoor zou het strikt conform de regelgeving verwacht worden dat het doorleveren van zowel de apotheekbereidingen met alleen de werkzame stof DMF als de samengestelde apotheekbereidingen met DMF/MEF niet meer toegestaan zijn na de introductie van het geregistreerde product. Aangenomen wordt dus dat deze substitutie snel plaatsvindt in een overgangperiode van 6 maanden in het eerste jaar.

2.1.4 *Indicatieverbreding / off-label gebruik*

Indicatieverbreding wordt niet verwacht voor dit product en er lopen momenteel geen klinische studies. Eventueel off-label gebruik in de klinische praktijk wegens een gunstiger prijs ten opzichte van Tecfidera® voor RRMS kan niet worden uitgesloten.

2.2 **Substitutie**

Op basis van reeds besproken positionering van conventionele systemische therapieën en het uitgekristalliseerde gebruik van deze middelen in de klinische praktijk, zal in deze BIA van worden uitgegaan dat Skilarence® in de klinische praktijk alleen de doorgeleverde apotheekbereidingen substitueert en niet methotrexaat, ciclosporine of acitretine.

Aangezien het niet duidelijk is of Skilarence® alleen het DMF mono-preparaat of ook het combi-preparaat met DMF/MEF zal substitueren zijn er twee verschillende scenario's meegenomen betreffende de substitutie van de huidige doorgeleverde apotheekbereidingen:

1. In Scenario 1 substitueert het geregistreerde DMF mono-preparaat alleen de apotheekbereidingen met de werkzame stof DMF maar niet de samengestelde apotheekbereidingen met DMF/MEF.
2. In Scenario 2 substitueert het geregistreerde DMF mono-preparaat zowel de apotheekbereidingen met alleen de werkzame stof DMF als de samengestelde apotheekbereidingen met DMF/MEF.

2.3 **Kosten per patiënt per jaar**

2.3.1 *Geregistreerd DMF mono-preparaat (Skilarence®)*

Skilarence® komt beschikbaar als 30 mg maagsapresistent tabletten en 120 mg maagsapresistente tabletten.

Voor een betere verdraagbaarheid wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een lage initiële dosis met daarna geleidelijke verhogingen.¹³ In de eerste week wordt Skilarence® 30 mg eenmaal daags ingenomen. In de tweede week wordt Skilarence® 30 mg tweemaal daags ingenomen. In de derde week wordt Skilarence® 30 mg driemaal daags ingenomen. Vanaf de vierde week wordt overgeschakeld naar 1 tablet Skilarence® 120 mg. Deze dosis wordt dan verhoogd

met 1 tablet Skilarence® 120 mg per week op verschillende tijdstippen van de dag voor de volgende 5 weken. De maximale toegestane dagelijkse dosis is 720 mg (3 x 2 tabletten Skilarence® 120 mg). Indien de behandeling succesvol is vóór de maximale dosis is bereikt, is geen verdere dosisverhoging nodig. Nadat een klinisch relevante verbetering is bereikt, moet er aandacht zijn voor de geleidelijke reductie van de dagelijkse dosering tot de onderhoudsdosis die het individu nodig heeft.⁶ De onderhoudsdosering is daarbij altijd een veelvoud van 120 mg.

De World Health Organization (WHO) heeft de Daily Drug Dose (DDD) van dimethylfumaraat vastgesteld op 480 mg.¹⁰ Deze DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst van Skilarence®.¹³ Volgens de NVDV richtlijn is de gemiddelde dagelijkse onderhoudsdosis 2-3 tabletten DMF 120 mg (240-360 mg).¹ In een recente Nederlandse studie met 176 patiënten met matig-ernstige psoriasis die werden behandeld met DMF apotheekbereiding, was de mediane onderhoudsdosering 480 mg per dag.¹⁴ Deze onderhoudsdosering werd na mediaan 8 maanden bereikt. Daarom zal voor deze BIA de DDD van 480 mg per dag gebruikt worden in de berekening van de kosten.

De apotheeinkoopprijs (AIP) exclusief BTW van 1 tablet Skilarence® 30 mg bedraagt €2,04 (€85,68 voor een verpakking van 42 stuks) en de apotheeinkoopprijs (AIP) ex BTW van 1 tablet Skilarence® 120 mg bedraagt €2,42 (€217,80 voor een verpakking van 90 stuks en €435,60 voor een verpakking van 180 stuks). Voor deze BIA wordt uitgegaan van een therapietrouw van 100% en een onderhoudsdosis van gemiddeld 480 mg per dag (4 tabletten van 120 mg).

De totale kosten per patiënt voor het eerste jaar bedragen [(7+14+21) tabletten gedurende titratieperiode * €2,04 per 30 mg tablet] + [7 tabletten * €2,42 per tablet in de vierde week] + [14 tabletten * €2,42 per tablet in de vijfde week] + [47 weken * 7 dagen * 4 tabletten * €2,42 per 120 mg tablet] = €3.321,22. Vanaf het tweede jaar bedragen de kosten [365 dagen * 4 tabletten * €2,42] = €3.533,20.

De kosten voor het eerste jaar gelden alleen voor incidente (nieuwe) matige-ernstige psoriasis patiënten die eerder geen behandeling met fumaratazuurderivaten hebben gehad dus niet patiënten die overstappen van een apotheekbereiding op Skilarence®. Patiënten die overstappen van apotheekbereidingen naar Skilarence® zullen niet opnieuw een titratieperiode ondergaan. Dit omdat er bewezen is dat bijwerkingen en contra-indicaties van Skilarence® dezelfde zijn voor DMF mono-preparaten en DMF/MEF combi-preparaten.^{12,13}

2.3.2

DMF mono-preparaat (apotheekbereidingen)

Tabel 3 vat de in Nederland beschikbare apotheekbereidingen met fumaraten voor de behandeling van psoriasis samen. Er zijn drie apotheekbereidingen beschikbaar: twee voor DMF mono-preparaten en één voor het combi-preparaat. Deze apotheekbereidingen worden vergoed waarbij de voorwaarde is dat de patiënt ernstige therapieresistente psoriasis moet hebben en het eerste voorschrift afkomstig moet zijn van een dermatoloog.

Tabel 3: Overzicht van in Nederland beschikbare apotheekbereidingen met fumaraten voor de behandeling van psoriasis.

Preparaat	Dosering/stof	AIP ex BTW Taxe 09/'17
Dimethylfumaraat psorinovo tablet msr mva (DB)	30 mg DMF	€ 0,68/tablet
	120 mg DMF	€ 1,06/tablet
	240 mg DMF	€ 2,10/tablet

Dimethylfumaraat tablet ec (DB)	30 mg DMF	€ 0,75/tablet
	120 mg DMF	€ 1,13/tablet
	240 mg DMF	€ 2,14/tablet
Fumaraat tablet ec samengesteld (DB)	105 mg (30 mg DMF + 75 mg Ca-MEF)	€ 1,51/tablet
	215 mg (120 mg DMF + 95 mg Ca-MEF).	€ 1,33/tablet

Voor deze BIA hanteren we de assumptie dat het voorschrift van DMF mono-preparaten gelijk is verdeeld over de beide apotheekbereidingen (ieder 50%). De gewogen gemiddelde kosten per 30 mg tablet DMF apotheekbereiding bedragen $[(50\% * €0,68) + (50\% * €0,75)] = €0,72$. De gewogen gemiddelde kosten per 120 mg tablet DMF apotheekbereiding bedragen $[(50\% * €1,06) + (50\% * €1,13)] = €1,10$. De kosten per patiënt voor het eerste jaar bedragen $[(7+14+21) \text{ tabletten gedurende titratieperiode} * €1,06 \text{ per } 30 \text{ mg tablet}] + [7 \text{ tabletten} * €1,10 \text{ per tablet in de vierde week}] + [14 \text{ tabletten} * €1,10 \text{ per tablet in de vijfde week}] + [47 \text{ weken} * 7 \text{ dagen} * 4 \text{ tabletten} * €1,10 \text{ per } 120 \text{ mg tablet}] = €1.494,05$. De kosten per patiënt vanaf het tweede jaar bedragen $(365 \text{ dagen} * 4 \text{ tabletten} * €1,10 \text{ per } 120 \text{ mg tablet}) = €1.598,70$ per jaar.

De kosten voor het eerste jaar gelden alleen voor incidente (nieuwe) matige-ernstige psoriasis patiënten die eerder geen behandeling met fumaraatzuurderivaten hebben gehad.

2.3.3

DMF/MEF samengesteld preparaat (apotheekbereiding)

In deze berekening is aangenomen dat de dosering van de combinatietherapie gelijk is aan de DMF monotherapie.

De kosten per 105 mg (30 mg DMF + 75 mg Ca-MEF) bedragen €1,51/tablet en per 215 mg (120 mg DMF + 95 mg Ca-MEF) €1,33. De kosten per patiënt voor het eerste jaar bedragen $[(7+14+21) \text{ tabletten gedurende titratieperiode} * €1,51 \text{ per } 30 \text{ mg tablet}] + [7 \text{ tabletten} * €1,33 \text{ per tablet in de vierde week}] + [14 \text{ tabletten} * €1,33 \text{ per tablet in de vijfde week}] + [47 \text{ weken} * 7 \text{ dagen} * 4 \text{ tabletten} * €1,33 \text{ per } 120 \text{ mg tablet}] = €1.836,70$. De kosten per patiënt vanaf het tweede jaar bedragen $(365 \text{ dagen} * 4 \text{ tabletten} * €1,10 \text{ per } 120 \text{ mg tablet}) = €1.941,80$ per jaar.

Alle kosten per patiënt voor jaar 2 en verder zijn in Tabel 4 samengevat voor Skilarence® en de apotheekbereidingen.

Tabel 4: Kosten per patiënt per jaar (voor jaar 2 en verder) voor de toepassing van fumaraatzuurderivaten bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen

	Skilarence® (DMF)	DMF mono- preparaat	DMF/MEF combi- preparaat
Dagelijkse dosering*	480 mg	480 mg	480 mg
Aantal tabletten /dag	4	4	4
Inkoopkosten per tablet van 120 mg DMF (A.I.P.)	€2,42	€ 1,10	€1,33
Aantal dagen behandeling per jaar (therapietrouw 100%)	365	365	365
Kosten per jaar (berekening)	4 * €2,42 * 365	4 * €1,10 * 365	4 * €1,33 * 365
Totale kosten per patiënt per jaar (jaar 2 en verder)	€3.533,20	€1.598,70	€1.941,80

* gebaseerd op de DDD van de WHO

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 1 De prevalentie van psoriasis bedraagt 3% van de totale bevolking, waarvan 90% chronische plaque psoriasis is. Van patiënten met plaque psoriasis, hebben 30% de matige-ernstige vorm. Omgerekend naar de Nederlandse populatie, zijn er in totaal 110.800 patiënten met matige-ernstige chronische plaque psoriasis.
- 2 De incidentie van psoriasis in Nederland bedraagt 125 per 100.000 persoonsjaar. Dit betekent dat per jaar 139 incidente patiënten met matige-ernstige chronische plaque psoriasis zijn. Alle 139 patiënten komen in aanmerking voor behandeling met DMF mono- of DMF/MEF combi-preparaten.
- 3 De positie van de verschillende soorten conventionele systemische geneesmiddelen in de behandelpraktijk is volledig uitgekristalliseerd. De komst van een geregistreerd dimethylfumaraat preparaat zal dit niet veranderen.
- 4 Van de apotheekbereidingen die voor de behandeling van psoriasis worden vergoed zijn 75% DMF mono-preparaten en 25% DMF/MEF combi-preparaten.
- 5 De marktpenetratie is 50% in het eerste jaar en 100% in daaropvolgende jaren. De reden hiervoor berust op artikel 18 en artikel 40 van de Geneesmiddelenwet, waardoor de niet-geregistreerde doorgeleverde bereidingen met de introductie van een geregistreerde variant niet meer toegestaan zullen worden, gegeven dat er een geregistreerd alternatief beschikbaar is in Nederland.
- 6 Patiënten die overstappen van apotheekbereidingen naar Skilarence® zullen niet opnieuw een titratieperiode van 3 weken ondergaan. Dit omdat er bewezen is dat bijwerkingen en contra-indicaties van Skilarence® dezelfde zijn voor DMF mono-preparaten en DMF/MEF samengestelde preparaten.
- 7 De DDD van dimethylfumaraat is 480 mg en geldt voor alle patiënten.
- 8 Voorschrift van de DMF mono-preparaten is gelijk verdeeld over de twee beschikbare apotheekbereidingen.
- 9 De doseringen van de mono-preparaten is hetzelfde als voor de combi-preparaten.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer het geregistreerde dimethylfumaraat preparaat (Skilarence®) aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

In het eerste scenario (Scenario 1) substitueert het geregistreerde DMF mono-preparaat alleen de apotheekbereidingen met de werkzame stof DMF maar niet de samengestelde apotheekbereidingen met DMF en MEF. De budget impact in Scenario 1 bedraagt €6,51 miljoen in het derde jaar.

In het tweede scenario (Scenario 2) substitueert het geregistreerde DMF mono-preparaat zowel de apotheekbereidingen met alleen de werkzame stof DMF als de samengestelde apotheekbereidingen met DMF en MEF. De budget impact in Scenario 2 bedraagt €7,94 miljoen in het derde jaar.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van het geregistreerde dimethylfumaraat (Skilarance®) aan het behandelarsenaal voor behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen

Jaar	Scenario	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar dimethylfumaraat (Skilarance®)	Besparingen door substitutie apotheekbereiding	Totale kosten/jaar apotheekbereidingen	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
2018	1	50%	3.163	€ 5.252.509		€ 2.362.832	€ 2.889.677
	2	50%	4.064	€ 6.748.719		€ 3.209.965	€ 3.538.753
2019	1	100%	3.267	€ 11.520.503		€ 5.211.882	€ 6.308.621
	2	100%	4.203	€ 14.818.913		€ 7.131.730	€ 7.687.183
2020	1	100%	3.371	€ 11.887.514		€ 5.377.946	€ 6.509.567
	2	100%	4.341	€ 15.308.261		€ 7.365.030	€ 7.943.231

4 Conclusie

In deze budget impact analyse is gekeken naar de meerkosten die gepaard gaan met de indien de nadere voorwaarden van dimethylfumaraat op bijlage 1A wordt uitgebreid met de geregistreerde indicatie psoriasis van dimethylfumaraat (Skilarence®), namelijk de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen.

Rekening houdend met bovenstaande aannames zal dit gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €6,51 miljoen in het derde jaar (scenario 1, waarbij Skilarence® alleen de behandeling met het mono-preparaat substitueert) tot €7,94 miljoen in het derde jaar (scenario 2, waarbij Skilarence® zowel het mono-preparaat als het combinatiepreparaat substitueert).

5 Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Psoriasis 2011. 2011.
2. Spuls P, de Bes J. Samenvatting Psoriasis Richtlijn 2015. 2015.
3. Spuls P, van der Kraaij GE. Psoriasis: Multidisciplinaire evidence based richtlijn (Voorlopig). 2017.
4. van Peet PG, Spuls P, k JW, Lantinga H, Lecluse LLA, Oosting AJ, et al. NHG Standaard Psoriasis. 2014.
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. 2015.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assesment Report: Skilarence. 21-4-2017.
7. European Medicines Agency. Tecfidera: Summary of Product Characteristics. 15-6-2017.
8. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* 2013;133(2):377-85.
9. Zorginstituut Nederland. GIP Databank. 2017.
10. World Health Organization. WHO - ATC/DDD Index. 20-12-2016.
11. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers. 2016 Aug 22.
12. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm-and placebo-controlled trial (BRIDGE). *British Journal of Dermatology* 2017;176(3):615-23.
13. European Medicines Agency. Skilarence: Summary of Product Characteristics. 11-7-2017.
14. Lijnen RI, Otters E, Balak D, Thio B. Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethylfumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study. *Journal of Dermatological Treatment* 2016;27(1):31-6.
15. College voor Zorgverzekeringen. Beoordelingsrapport rationale farmacotherapie Fumaarzuuresters bij psoriasis. 2004 Sep 27.