Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

**Zorginstituut Nederland**
Zorg
Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

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

*2022004796*

Datum 10 februari 2022
Betreft GVS-advies ofatumumab (Kesimpta®)

**Onze referentie**
2022004796

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 8 november 2021 verzoekt de staatssecretaris van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of ofatumumab (Kesimpta®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Ofatumumab (Kesimpta®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van multiple sclerosis (RMS) met actieve ziekte, gedefinieerd door klinische kenmerken of beeldvormende technieken.
Ofatumumab is beschikbaar als oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Elke voorgevulde pen bevat 20 mg ofatumumab.
De aanbevolen dosis is 20 mg ofatumumab toegediend door middel van subcutane injectie met:
- initiële doses in week 0, 1 en 2, gevolgd door
- maandelijkse onderhoudsdoses vanaf week 4.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

**Toets onderlinge vervangbaarheid**
Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het middel onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Ofatumumab (Kesimpta®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

**Therapeutische waarde**
Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat ofatumumab als 2$^{e}$ lijns ziektemodulerende therapie (DMD) een gelijke therapeutische waarde heeft als de andere 2elijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij volwassen patiënten met:
- actieve RMS met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel;
- behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte gedefinieerd door de

aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses in één jaar en 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter).

**Zorginstituut Nederland**
Zorg
Geneesmiddelen

**Datum**
10 februari 2022

**Onze referentie**
2022004796

**Budgetimpactanalyse**
De kosten voor een onderhoudsbehandeling met ofatumumab zijn €20.086 per jaar. Rekening houdend met de aannames omtrent de patiënten aantallen, marktpenetratie, therapietrouw, substitutie etc. bedraagt de verwachte budgetimpact van ofatumumab €0,3 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

**Farmaco-economische analyse**
Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

**Advies**
Het Zorginstituut adviseert u op grond van bovenstaande overwegingen ofatumumab (Kesimpta®) op te nemen op bijlage 1B.

Indien de toepassing van ofatumumab (Kesimpta®) wordt opgenomen in het verzekerde pakket adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarden:

**Voorwaarde ofatumumab (Kesimpta®):**
Uitsluitend voor een verzekerde met actieve relapsing multiple sclerose (RMS):
a) met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van MS, of
b) behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte gedefinieerd door de aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses in één jaar en 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter).

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport
# ofatumumab (Kesimpta®)

Datum februari 2022
Status Definitief

# Colofon


| | |
|---|---|
| Zaaknummer | 2021007624 |
| Volgnummer | 2021033585 |
| Contactpersoon | mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris<br>AWaal@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. M.K. Schutte |
| Afdeling | Sector Zorg, |
| Team | Geneesmiddelen |

# Inhoud

**Colofon—1**

**1 Inleiding—5**
1.1 Ofatumumab (Kesimpta®)—5
1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

**2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**
2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

**3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9**
3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
3.3 Beoordeling budgetimpactanalyse—9
3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

**4 Conclusie plaatsing in GVS—11**

**5 Literatuur—13**

# 1 Inleiding

In de brief van 8 november 2021 verzoekt de staatssecretaris van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel ofatumumab (Kesimpta®).

## 1.1 Ofatumumab (Kesimpta®)

*Samenstelling*
Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Elke voorgevulde pen bevat 20 mg ofatumumab.

*Geregistreerde indicatie*
De behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van multiple sclerosis (RMS) met actieve ziekte, gedefinieerd door klinische kenmerken of beeldvormende technieken.

*Dosering*
De aanbevolen dosis is 20 mg ofatumumab toegediend door middel van subcutane injectie met:
- initiële doses in week 0, 1 en 2, gevolgd door
- maandelijkse onderhoudsdoses vanaf week 4.

## 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.
Voor dit geneesmiddel vraagt de registratiehouder vergoeding aan voor een subgroep van de geregistreerde indicatie. Er wordt vergoeding aangevraagd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS), die eerder zijn behandeld met ten minste één ziekte modificerend geneesmiddel of behandel naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, conform de definities in het hoofdstuk 'Ziektemodulerende Behandeling van MS' in de Nederlandse MS-richtlijn[5].
De registratiehouder volgt hierbij het advies van de NVN (werkgroep MS) dat ofatumumab beschouwd moet worden als een tweedelijns ziektemodulerende therapie (DMD), waarbij de expliciete mogelijkheid aanwezig moet zijn om ofatumumab ook direct in te zetten bij behandel-naïeve patiënten met een zeer actieve RMS conform de definities hiervan en positionering van tweedelijns middelen zoals besproken in de recente Nederlandse MS-richtlijn[5], in het hoofdstuk 'Ziektemodulerende Behandeling van MS'.

# 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. Andere tweedelijns ziektemodulerende middelen (DMDs) die in het GVS zijn opgenomen voor de indicatie RMS zijn cladribine en fingolimod in het cluster 0L01BBCO V. Siponimod is ook in dit cluster opgenomen, maar wordt in dit rapport buiten beschouwing gelaten, omdat de toepassing vanuit de geregistreerde indicatie is beperkt tot alleen actieve SPMS wat slechts een klein deel van de indicatie actieve RMS bestrijkt.

## 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

*2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied*

- Cladribine (Mavenclad®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing multipele sclerose (MS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken.
- Fingolimod (Gilenya®) is geïndiceerd als enkelvoudige ziekte modificerende therapie bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose in de volgende groepen van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder:
  - Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziekte modificerend middel of
  - Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

*2.1.2 Gelijke toedieningsweg*

Ofatumumab wordt subcutaan toegediend. Cladribine en fingolimod worden oraal toegediend.

Conclusie: er is geen sprake van een gelijke toedieningsweg.

*2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Ofatumumab is geregistreerd voor volwassen patiënten. Cladribine is ook geregistreerd voor volwassen patiënten. Fingolimod is behalve voor volwassenen ook geregistreerd voor kinderen van 10 jaar en ouder.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie (volwassenen).

*2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen is hier niet meer relevant omdat op grond van criterium 2.1.2, nl een verschil in toedieningsweg, alle middelen die in aanmerking komen, zijn afgevallen voor clustering.

## 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Ofatumumab (Kesimpta®) is op grond van een verschil in toedieningsweg niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0L01BBCO V, waarin opgenomen: cladribine en fingolimod.

## 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan ofatumumab. (Kesimpta®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of ofatumumab in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

# 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

## 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van ofatumumab bij de voor de vergoeding geclaimde subpopulaties van de geregistreerde indicatie (zie onder 1.2) wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Rapport van ofatumumab (Kesimpta®) bij de behandeling van RMS, met als eindconclusie:
Ofatumumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij 2 subgroepen met actieve relapsing MS (RMS):

a. actieve RMS met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel of
b. behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte gedefinieerd door de aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses in één jaar **en** 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter).

Ofatumumab heeft als 2elijns DMD een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de andere 2elijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab.

Conclusie:
Ofatumumab heeft als 2elijns DMD een gelijke therapeutische waarde als de andere 2elijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij volwassen patiënten met:

- actieve RMS met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel
- behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte gedefinieerd door de aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses in één jaar **en** 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter)

## 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: niet van toepassing.

## 3.3 Beoordeling budgetimpactanalyse

Conclusie: Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, marktpenetratie, therapietrouw, substitutie etc. zal opname op lijst 1B van het GVS van ofatumumab (Kesimpta®) bij behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van MS met actieve ziekte, die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken gepaard gaan met een budgetimpact van €0,3 miljoen.

## 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Ofatumumab (Kesimpta®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

# 4 Conclusie plaatsing in GVS

Ofatumumab kan op bijlage 1B worden geplaatst.

# 5 Literatuur

1 Farmacotherapeutisch Rapport ofatumumab

Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport ofatumumab (Kesimpta®) bij de behandeling van actieve RMS na falen van tenminste 1 DMD of bij therapie-naïeve patiënten met zeer actieve RMS

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum februari 2022
Status Definitief

# Colofon


| | |
|---|---|
| Zaaknummer | 2021007624 |
| Volgnummer | 2021034428 |
| Contactpersoon | mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris<br>AWaal@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. M.K. Schutte |
| Afdeling | Sector Zorg, afdeling Geneesmiddelen |

# Inhoud

**Colofon 1**

**Afkortingen en definities 5**

**Samenvatting 7**

**1 Inleiding 9**
1.1 Aanleiding 9
1.2 Achtergronden 10

**2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**
2.1 Vraagstelling 13
2.2 Zoekstrategie 15
2.3 Selectiecriteria 15

**3 Resultaten 17**
3.1 Resultaten literatuursearch 17
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 18
3.3 Gunstige effecten interventie 20
3.4 Ongunstige effecten 26
3.5 Ervaring 28
3.6 Toepasbaarheid 28
3.7 Gebruiksgemak 30

**4 Eindbeoordeling 31**
4.1 Bespreking relevante aspecten 31
4.2 Eindconclusie 32

**5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33**
5.1 Oud advies 33
5.2 Nieuw advies 33

**Bijlage 1: Zoekstrategie 35**

**Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37**

**Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

**Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41**

**Bijlage 5: Baseline tabel 43**

**Bijlage 6: Netwerken en uitkomsten NMA op ARR en CPD 3/6M 45**

**Bijlage 7: Beoordeling risico op bias 49**

**Bijlage 8: Uitkomsten gunstige effecten van ofatumumab vs. teriflunomide in ASCLEPIOS en in subpopulaties van de vraagstelling 51**

**Literatuur 53**

# Afkortingen en definities

| **Afkorting** | **Omschrijving** |
|---|---|
| ADCC | antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit |
| ARR | Vastgestelde exacerbaties op jaarbasis (Annualised Relapse Rate |
| BI | Betrouwbaarheidsinterval |
| CDA of CDP 3/6 M | 3/6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (*confirmed disability accumulation/progression)* |
| CDC | complementafhankelijke cytotoxiciteit |
| CZS | Centrale zenuwstelsel |
| DMD | Ziektemodulerende middelen (disease modifying drugs) |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| EMA | European Medicine Agency |
| EPAR | European public assessment reports |
| EQ-5D | European Quality of Life-5 Dimensions |
| HBV | Hepatitis B Virus |
| HR | Hazard ratio |
| IFNB | Interferon bèta |
| IM | Intramusculair |
| ITT | Intention to treat |
| MCID | Minimaal klinisch relevant verschil |
| MS | Multipele sclerose |
| MSQOL-54 | Multiple Sclerosis Quality of Life-54 |
| PML | Progressieve mulitfocale leuko-encefalopathie |
| RCT | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek |
| RR | Relatieve risico (risk ratio) |
| RMP | Risico Management Plan |
| RMS | Relapsing multipele sclerose |
| RRMS | Relapsing remitting multipele sclerose |
| S1P | sfingosine 1-fosfaatreceptor |
| SC | Subcutaan |
| SF-36 | Short Form (36) Health Survey |
| SMD | Gestandaardiseerde gemiddelde verschil |
| SmPC | Samenvatting van de productkenmerken |
| SPMS | Secundair progressieve multiple sclerose |
| TFN | Teriflunomide |

| **Term** | **Definitie*** |
|---|---|
| Actieve relapsing remitting MS[a] | 1. het klinisch hebben doorgemaakt van (een) relapse(s) met hierop volgend volledig of partieel herstel,<br>en/of<br>2. radiologisch 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter)<br>Klinisch relevante actieve relapsing remitting MS wordt gedefinieerd als klinisch en/of radiologisch actieve ziekte in het afgelopen jaar. |
| Relapse[a] | Een klinische episode van karakteristieke voor MS neurologische uitvalsverschijnselen met een duur van minimaal 24 uur, in afwezigheid van koorts of infectie, die volledig of gedeeltelijk herstellen en waarbij geen andere verklaring is gevonden voor de klachten. De termen relapse, exacerbatie en Schub zijn synoniemen van elkaar |
| Zeer actieve relapsing remitting MS[c] | 1. de aanwezigheid van **twee** of meer invaliderende relapses in één jaar<br>**en**<br>2. 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter) |
| SPMS | Bij een deel van de patiënten met RRMS gaat RRMS na ongeveer 10-30 jaar over in secundair progressieve MS (SPMS). Bij SPMS is er een geleidelijke, onomkeerbare verslechtering van invaliditeit onafhankelijk van exacerbaties/relapsen. |
| Actieve SPMS | SPMS waarbij ook nog relapsen optreden |
| Actieve RMS | Actieve RRMS of actieve SPMS |
| eerstelijns middelen[b] | (peg)interferonen bèta, glatirameeracetaat, ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat (DMF). Het zijn over het algemeen iets minder doeltreffende ziektemodulerende middelen, maar met een relatief geringer risico op complicaties |
| tweedelijns middelen[b] | fingolimod, cladribine, ocrelizumab, natalizumab. Het zijn meer doeltreffende ziektemodulerende middelen met ook een relatief groter risico op complicaties. |

* de invulling/specificering voor de definities is gericht op deze beoordeling; bij de registraties van DMDs zijn verschillende invullingen gegeven aan deze definities, met name aan de term actief of zeer actief.

[a] Definities uit de richtlijn MS (https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/bijlage/021537/1/61/Definities en begrippen.html).

[b] de onderverdeling eerste en tweedelijns is een algemeen gevolgde indeling, ook in de MS richtlijn, op basis van arbitraire vergelijkingen in doeltreffendheid en veiligheid zoals gerapporteerd in verschillende studies, en zoals vergeleken in de netwerk meta-analyse in de richtlijn. Derhalve geeft de richtlijn MS aan dat bij gunstige prognostische factoren en niet-zeer actieve MS, behandeling met een veiliger middel dat wat minder effectief is, een doeltreffende behandeling is. Maar ook dat bij zeer actieve RRMS direct met een meer effectieve maar meer risicovolle tweedelijns ziektemodulerende therapie gestart moet kunnen worden.

[c] Deze definitie benadert die van de NVN-richtlijn. In de richtlijn wordt bij deze definitie met een * aangegeven dat ook bij beperkte klinische ziekteactiviteit maar zeer uitgebreide radiologische activiteit gesproken kan worden van zeer actieve relapsing remitting MS. De verbreding van de definitie met de * is in dit rapport buiten beschouwing gebleven, omdat:

- de registratiehouder deze bredere definitie in het dossier niet heeft geoperationaliseerd en niet middels een subgroepanalyse heeft aangetoond
- RMS ook slaat op actieve SPMS; verbreding van de definitie met de *zou de ongewenste situatie opleveren dat ofatumumab van toepassing wordt geacht bij patiënten met SPMS zonder klinische activiteit, maar wel een extra laesie op de MRI.

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van ofatumumab (Kesimpta®) bij de behandeling van 2 subgroepen met actieve relapsing MS (RMS):

a. actieve RMS, met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel (DMD) of
b. behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar én met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of significant groter wordende T2-laesies op de MRI-scan.

Ofatumumab is daarbij vergeleken met de 2elijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De behandeling van RMS met ofatumumab s.c. 20 mg is onderzocht in 2 RCT's, de ASCLEPIOS I en II studies. In deze studies is ofatumumab direct vergeleken met alleen teriflunomide 14 mg, een 1elijns DMD. In deze (gepoolde) RCT's had ofatumumab vergeleken met teriflunomide een klinisch relevant groter effect op de relapsfrequentie (ARR) en op de 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3/6M) dan teriflunomide.
Voor de indirecte vergelijking met de 2elijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab is gebruik gemaakt van 2 netwerk meta-analyses (NMA's). Bij deze indirecte vergelijkingen van ofatumumab met cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab werd geen klinisch relevant verschil gevonden op de relapsfrequentie en op de 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. Dit vergelijkbare effect is op basis van posthoc subgroepanalyses voor ofatumumab geëxtrapoleerd naar de subgroepen nl. patiënten met actieve RMS met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één DMD en therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar én met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of significant groter wordende T2-laesies op de MRI-scan.

De lange termijnveiligheid van ofatumumab is nog onbekend. De verwachting is dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met dat van andere CD20-antilichamen (rituximab, ocrelizumab).
Ofatumumab heeft op basis van de indirecte vergelijking een vergelijkbaar ongunstig effect op 'percentage staken van de behandeling vanwege bijwerkingen' als de andere 2$^{e}$ lijns DMDs bij RMS, nl ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat alleen indirect bewijs uit NMA's beschikbaar is en de vervolgduur kort (mediaan 1,6 jaar) is.

Ofatumumab voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk bij 2 subgroepen met actieve relapsing MS (RMS):

a. actieve RMS met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel of
b. behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte gedefinieerd door de aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses in één jaar **en** 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter).

Ofatumumab heeft als 2elijns DMD een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de andere 2elijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 januari 2022.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van ofatumumab bij 2 subgroepen met actieve RMS t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling. De subgroepen betreffen: a.) volwassen patiënten met actieve RMS, met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel of b.) behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of significant groter wordende T2-laesies op de MRI-scan.

| |
|---|
| *Stofnaam:* ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen |
| *Geregistreerde indicatie:* Ofatumumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS) met actieve ziekte gedefinieerd door klinische of beeldvormende technieken |
| *Claim van de registratiehouder:* de registratiehouder vraagt vergoeding aan voor een subgroep van de geregistreerde indicatie, nl. voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS), die eerder zijn behandeld met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel of behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, conform de definities in het hoofdstuk 'Ziektemodulerende Behandeling van MS' in de Nederlandse MS-richtlijn. Voor deze subgroep claimt de registratiehouder een gelijke therapeutische waarde met de tweedelijns MS middelen cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab. |
| *Doseringsadvies:* Begindosering: s.c. 20 mg /week gedurende de eerste 3 weken. Onderhoudsdosering: s.c. 20 mg/maand vanaf week 4. |
| *Samenstelling:* Elke voorgevulde pen bevat 20 mg ofatumumab in 0,4 ml oplossing (50 mg/ml) |
| *Werkingsmechanisme:* Ofatumumab is een volledig humaan anti-CD20 monoklonaal immunoglobuline G1 (IgG1)-antilichaam. Het CD20-molecule is een transmembraan fosfoproteïne met expressie op B-lymfocyten vanaf pre-B-cel tot en met het stadium van mature B-lymfocyt. Het CD20-molecule komt ook tot expressie op een kleine fractie van geactiveerde T-cellen. De binding van ofatumumab aan CD20 induceert lysis van CD20+-B-cellen, primair via complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en, in geringere mate, via antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC).<br>Ofatumumab induceert cellyse in cellen met zowel hoge als lage CD20-expressie. Bij T-cellen met CD20-expressie vindt ook depletie door ofatumumab plaats. |
| *Bijzonderheden:* Ofatumumab is na ocrelizumab en rituximab het 3e anti-CD20 antilichaam voor toepassing bij RMS. Rituximab is echter niet geregistreerd voor RMS.<br>Ofatumumab was tot 2019 in een andere toedieningsvorm en sterkte, nl als concentraat voor infusievloeistof 100 mg (Azerra®), geregistreerd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab. De aanbevolen dosering was 300 mg ofatumumab als eerste infusie en 2.000 mg tijdens de volgende 7 infusies. In 2011 concludeerde het CVZ, de voorganger van ZIN dat Azerra® op basis van een gunstige farmacotherapeutische waarde aan de beleidsregel Weesgeneesmiddelen in de academische ziekenhuizen kon worden toegevoegd[2]. |

## 1.2 Achtergronden

### *1.2.1 Aandoening[3]*

Bij multiple sclerose (MS) wordt een onderscheid gemaakt in: relapsing remitting MS (RRMS), secundair progressieve MS (SPMS) en primair progressieve MS (PPMS).

- "Relapsing remitting multiple sclerose" (RRMS) is de aanvalsgewijze vorm van MS en komt voor bij 80-90% van de MS patiënten. Bij een deel van de patiënten met RRMS gaat deze vorm over in SPMS. Bij RRMS treden ontstekingsaanvallen (schubs, relapsen, exacerbaties) op die worden gevolgd door een periode van volledig of gedeeltelijk herstel (remissie). Tussen de recidieven zijn patiënten met RRMS klinisch stabiel en hebben zij geen tot geringe verergering van de klachten. Onvolledig herstel van de steeds terugkerende relapsen/exacerbaties leidt tot een toename van de invaliditeit. Deze toename kan ervoor zorgen dat patiënten na elke relapse steeds meer invalide worden.
- Secundair progressieve MS (SPMS) wordt gekenmerkt door een geleidelijke, onomkeerbare verslechtering van invaliditeit onafhankelijk van het optreden van relapsen/exacerbaties. Bij van een deel van de patiënten met RRMS gaat RRMS na ongeveer 10-30 jaar over in SPMS. De inschatting is dat 20 jaar na het begin van de ziekte bij 24,2% van de patiënten RRMS is overgegaan naar SPMS en hiervan had 16% van de patiënten een Expanded Disability Status Scale (EDSS) score van hoger dan 6.[4]
- Primair progressieve MS (PPMS) wordt gekenmerkt door een geleidelijke, onomkeerbare verslechtering van invaliditeit onafhankelijk van het optreden van exacerbaties. PPMS komt voor bij 15% van de patiënten met MS en patiënten hebben vanaf het begin van de ziekte al te maken met geleidelijke achteruitgang. Bij deze vorm zijn er geen periode van herstel, maar patiënten kunnen wel een progressievrije periode hebben.

Relapsing MS (RMS) betreft patiënten met relapsing vormen van MS:
- RRMS en
- SPMS waarbij nog relapsen optreden (mogelijk patiënten in de overgangsfase tussen RRMS en SPMS)

Ofatumumab is geregistreerd voor de behandeling van actieve RMS. Actieve RMS is in de registratie gedefinieerd als het optreden van minimaal 1 gedocumenteerde relapse in het voorgaande jaar of minimaal 2 relapsen in de voorgaande twee jaar of een positieve gadolinium (Gd)-aankleurende MRI-scan tijdens het voorgaande jaar. De subgroep van de geregistreerde indicatie waar deze beoordeling om gaat, betreft:

a. patiënten met RMS, met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziekte modulerend geneesmiddel of
b. behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of significant groter wordende T2-laesies op de MRI-scan. [1,2].

---

[1] Hier is zo dicht mogelijk gebleven bij de definities in de NVN-richtlijn; alleen voor de definitie van zeer actieve ziekte moest iets worden afgeweken; zie ook de tabellen met afkortingen en definities voor in het rapport.

[2] NB: De invulling van de definities is niet altijd hetzelfde. Bij de registraties van andere/eerdere disease modifying drugs (DMDs) voor MS zijn er verschillende invullingen gegeven aan het predicaat 'actief' of 'zeer actief'. Zo werd zeer actieve RRMS in de registraties voor fingolimod en natalizumab gedefinieerd als minimaal 2 relapsen in het afgelopen jaar of 1 relaps met onvolledig herstel en restverschijnsel met op het MRI minimaal 9 T2 laesies en minimaal 1 T1Gd+ laesie[5].

### 1.2.2 *Symptomen en ernst*

De symptomen van MS zijn afhankelijk van het aangedane deel van het zenuwstelsel. Veelvoorkomende symptomen zijn stoornissen van het gezichtsvermogen, het gevoel, de functie van de urineblaas en de coördinatie.

Bij RRMS hebben de patiënten over het algemeen last van de symptomen tijdens een relapse en heeft de patiënt minder last van de symptomen tijdens de remissie. Naarmate de patiënt meer relapsen heeft doorgemaakt zal er meer schade ontstaan aan het zenuwstelsel en dit kan leiden tot het verergeren van de symptomen en het aanhouden van de klachten gedurende de remissie periode. Bij een deel van de patiënten zal RRMS uiteindelijk overgaan in de progressieve vorm SPMS waarbij de ziekteprogressie meer op de voorgrond staat.

De mate van invaliditeit, en dus de ernst van MS wordt bepaald met de EDSS. Bij een EDSS-score van 3 of minder zijn patiënten over het algemeen nog zelfstandig mobiel, bij een EDSS-score tussen 4 en 6,5 zijn patiënten beperkt mobiel en maakt men gebruik van hulmiddelen en bij een EDSS-score vanaf score 7 hebben de patiënten een grote mate van ondersteuning nodig en worden dagelijkse activiteiten ernstig beperkt door de beperkte mobiliteit. Bij een EDSS-score van 7 zijn patiënten dan ook vaak rolstoel gebonden.

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Er is discussie over de prevalentie van MS in Nederland. In de traditionele bronnen wordt nog uitgegaan van een prevalentie van 1 op 1000 inwoners; daardoor ging de MS monitor van ZIN uit van 17.160 patiënten met MS.[6] De MS vereniging Nederland gaat nu uit van een veel hogere prevalentie en verwijst naar een rapport van het NIVEL met een de prevalentie van MS van 1 op de 500 inwoners[7]. De internationale MS Atlas 2020, een gezamenlijk project van de Internationale MS Federatie (MSIF) en de WHO komt voor Nederland uit op 25.646 mensen met MS.[8] Nederland heeft geen database voor MS. Er is dus niet exact bekend hoeveel Nederlanders op dit moment MS hebben of behandeld worden voor MS. Evenmin is bekend hoeveel patiënten er op dit moment zijn met RMS of een andere specifieke vorm van MS.

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In de recente Nederlandse MS-richtlijn[1], in het hoofdstuk 'Ziektemodulerende Behandeling van MS wordt onderscheid gemaakt in 1e lijn en 2e lijn MS-middelen; zie tabel 2.[9]

**Tabel 2 onderverdeling MS ziektemodulerende middelen (DMDs)** [a]

| **Eerstelijns ziektemodulerende MS-middelen** | **Tweedelijns ziektemodulerende MS-middelen** |
|---|---|
| (peg)interferonen-bèta (INFB) | fingolimod, |
| glatirameeracetaat, | cladribine, |
| dimethylfumaraat | ocrelizumab, |
| teriflunomide | natalizumab |
| | alemtuzumab |

[a] onderverdeling in DMDs in de MS richtlijn[9] is gemaakt op basis van arbitraire vergelijkingen in doeltreffendheid en veiligheid

Eerstelijnsmiddelen worden beschouwd als iets minder werkzaam dan tweedelijnsmiddelen, maar ook als veiliger en minder risicovol. Tweedelijns ziektemodulerende middelen zijn doeltreffender maar hebben ook een relatief groter risico op complicaties.
Bij gunstige prognostische factoren en actieve (niet zeer actieve) RMS, adviseert de

richtlijn te starten met een eerstelijnsmiddel. De belangrijkste voorspeller van prognose is de mate van klinisch en radiologische ziekteactiviteit. Andere prognostische factoren die geassocieerd zijn met een ernstiger ziektebeloop: hogere leeftijd bij eerste klachten; mannelijk geslacht; roken; lage 25-hydroxyvitamine D waarden; niet-Europese afkomst; veel comorbiditeit; hoge relapse frequentie; kort interval tussen eerste en tweede relapse; hersenstam of ruggenmergsyndroom; slecht herstel na eerste relapse; hoge EDSS score bij diagnose; poly-symptomatisch begin; vroege cognitieve klachten; veel T2 laesies op MRI scan; hoog T2 laesie volume; gadolinium aankleurende laesies; infratentoriële en ruggenmerglaesies; atrofie van grijze stof/gehele hersenen; aanwezigheid van oligoclonale banden in liquor.
De behandeldoelen en de voorkeuren van de patiënt worden in de uiteindelijke keuze voor het middel meegenomen. Het gaat daarbij om patiëntgebonden voorkeuren wat betreft veiligheid en doeltreffendheid, en voorkeuren t.a.v. toedieningswijze, doseringsfrequentie en intensiteit van monitoring.
Bij patiënten met zeer actieve RMS adviseert de richtlijn het starten met een meer risicovol tweedelijns ziektemodulerend middel te overwegen. In tweede instantie kunnen in overleg met de patiënt alle niet specifieke eerstelijnsmiddelen in aanmerking komen. Van de 2$^{e}$ lijns middelen wordt in de richtlijn alemtuzumab afgeraden om de behandeling mee te starten. De meest recent geregistreerde middelen als ponesimod, ozanimod, siponimod en ofatumumab zijn niet in de richtlijn opgenomen. De MS werkgroep heeft in de MS richtlijn een netwerkmetanalyse (NMA) uitgevoerd. Hierbij is de werkgroep uitgegaan van de in de Europese richtlijn samengevatte studies[10] en de Cochrane NMA van Tramacere, 2015.[11] In deze NMA van de NVN zijn echter de studies over nieuwere DMDs als ozanimod, ponesimod, siponimod en ofatumumab niet meegenomen.

Ofatumumab wordt in dit rapport vergeleken met de andere 2$^{e}$ lijns middelen, waarbij de vergelijking met ocrelizumab het meest relevant is omdat beide middelen anti-CD20 antilichamen zijn, geregistreerd voor de behandeling van RMS.

# 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

## 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van ofatumumab(Kesimpta®) in vergelijking met de tweedelijns ziektemodulerende de middelen (DMDs) cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij volwassen patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS), met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel of behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar én met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of significant groter wordende T2-laesies op de MRI-scan. De claim van de registratiehouders is een gelijke waarde. Voldoet ofatumumab aan de stand van de wetenschap en praktijk bij deze populatie?

### *2.1.1 PICO*

Tabel 1 PICO

| | |
|---|---|
| Patiëntenpopulatie | • Actieve RMS na falen van ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van MS of<br>• zeer actieve RMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar én met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of significant groter wordende T2-laesies op de MRI-scan. |
| Interventie | Ofatumumab s.c. 20 mg 1x/maand |
| Controle-interventie | 2e lijns DMDs:<br>cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab |
| Cruciale uitkomsten | Gunstige effecten:<br>• Frequentie relapsen/exacerbaties op jaarbasis (Annualised Relapse Rate, ARR)<br>• Ziekteprogressie<br>• [Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat)]<br><br>Ongunstige effecten<br>• Incidentie van (ernstige) ongunstige effecten gerelateerd aan studiemedicatie<br>• Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten |
| Relevante follow-up duur | Volgens de 'guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis' van de EMA is een follow-up van minimaal 2 jaar vereist.[12] |
| Studiedesign | Een direct vergelijkende gerandomiseerde studie tussen ofatumumab en cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab is wenselijk. Indien deze ontbreken dan gerandomiseerde studies met dezelfde controle-interventie om een indirecte vergelijking te kunnen maken. |

### *2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

**Gunstige effecten**

*Relapsefrequentie op jaarbasis (Annualised Relapse Rate, ARR)*

Bij actieve R(R)MS is het behandeldoel het voorkomen of vertragen van de ziekteprogressie (invaliditeitsprogressie) en het verminderen van het aantal relapsen. De door de EMA aanbevolen primaire uitkomstmaten voor RMS zijn de frequentie van relapsen/exacerbaties op jaarbasis (annual relapse rate (ARR)) of de tijd tot relapse/exacerbatie.[12]

Klinische relevantiegrens: In eerdere beoordelingen is voor een effect op het aantal jaarlijkse relapsen/exacerbaties (ARR) een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) van 30% aangehouden.

*Ziekteprogressie (percentage patiënten met 3-6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie)*

Volgens de EMA is het aantal jaarlijkse exacerbaties (ARR) geen surrogaatparameter voor invaliditeitsprogressie bij R(R)MS en daarom moet de ziekteprogressie als secundaire uitkomstmaat worden meegenomen. Het percentage patiënten met drie of zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is een uitkomstmaat om de invloed op het ziektebeloop weer te geven.[12]

De Expanded Disability Status Scale (EDSS) is de meest gebruikte schaal om invaliditeitsprogressie bij MS te meten, al heeft deze schaal wel beperkingen. In de studies van ofatumumab is invaliditeitsprogressie gedefinieerd als een toename van ten minste 1 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van 1,0-5; een toename van ten minste 1,5 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van 0 en een toename van 0,5 punt bij een EDSS-uitgangswaarde ≥ 5,5. De EDSS moet door dezelfde arts met een tussenperiode van 3-6 maanden worden gemeten.[12]
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. De EDSS is geen adequate maat om de verslechtering in armfunctie en de cognitieve functie te meten.[12]

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld.

*Kwaliteit van leven*

De kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat, en wordt indien mogelijk meegenomen. Een probleem is dat in MS studies een kwaliteit van leven maat vaak als tertiaire of verkennende uitkomstmaat wordt meegenomen en dat vervolgens de uitkomsten niet of onvolledig worden gerapporteerd in publicaties. Ook wordt de kwaliteit van leven gemeten met verschillende instrumenten, wat voor een indirecte vergelijking lastig is. De kwaliteit van leven kan onder andere gemeten worden European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) vragenlijst of de Short Form (36) Health Survey (SF-36) vragenlijst. Voor MS is er een specifiek voor MS gevalideerd meetinstrument de Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) vragenlijst.[12]

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld.

***Ongunstige effecten***
De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en het 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarst mee in de beoordeling van de ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties waarin ofatumumab werd vergeleken met cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij de populatie met actieve RMS na falen van tenminste 1 DMD bij MS of therapie-naïeve patiënten met zeer actieve RMS. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)[13] van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)[14] van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Direct vergelijkende RCT's van ofatumumab vs. cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij de populatie met actieve RMS na falen van tenminste 1 DMD bij MS of therapie-naïeve patiënten met zeer actieve RMS.

Indien er geen direct vergelijkende studies werden gevonden is voor de vraagstelling aanvullende gezocht naar:
- (Netwerk) meta-analyses met ofatumumab, cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij de populatie met actieve RMS na falen van tenminste 1 DMD bij MS of therapie-naïeve patiënten met zeer actieve RMS.

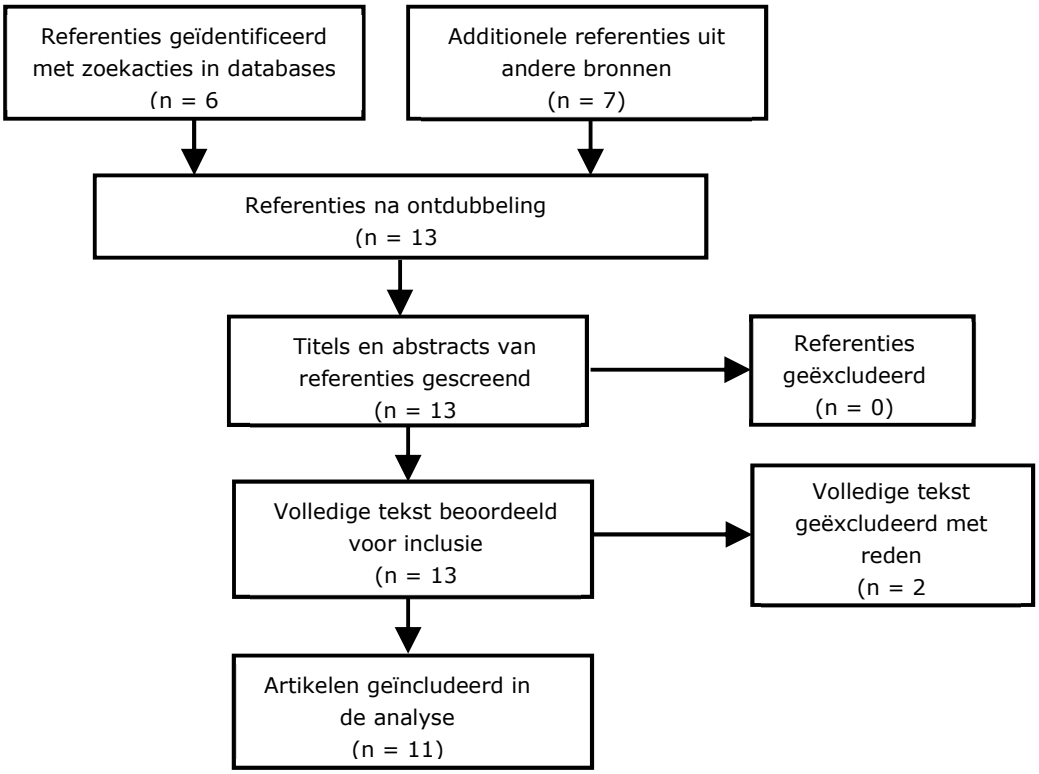
Wanneer er geen meta-analyses beschikbaar waren is voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:
- Gerandomiseerde studies met ofatumumab, cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij de populatie met actieve RMS na falen van tenminste 1 DMD bij MS of therapie-naïeve patiënten met zeer actieve RMS en die gebruikt kunnen worden voor een indirecte vergelijking. Voorwaarde voor een indirecte vergelijking is dat controlegroepen een gelijk(waardig) zijn.

Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

# 3 Resultaten

## 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 13 referenties, waarvan 11 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.




Er zijn geen RCT's beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen ofatumumab en één van de tweedelijnsmiddelen ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab.
Er zijn 11 publicaties geselecteerd waarvan 4 het beste aansluiten op de PICO:

- ASCLEPIOS I en ASCLEPIOS II: twee RCT's met de cruciale uitkomstmaten voor ofatumumab in één publicatie. Beide studies hadden als actieve controle-arm teriflunomide.
- 2 netwerk meta-analyses (3 publicaties) die een vergelijking maken tussen ofatumumab, cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij actieve RMS
- 7 publicaties over de in de NMAs geïncludeerde studies van ocrelizumab, cladribine, fingolimod en natalizumab (C van de PICO)*

* In de netwerkanalyses is geen subgroepanalyse gedaan naar de subgroepen in de vraagstelling. Omdat het gaat om een claim gelijke waarde is globaal getoetst of de subgroepen in onze vraagstelling voldoende aanwezig waren in de geïncludeerde studies in de NMA en of extrapolatie van de uitkomsten uit de NMA's naar de subgroepen in onze vraagstelling gerechtvaardigd is. Daarom zijn de in de NMAs geïncludeerde studies van ocrelizumab, cladribine, fingolimod en natalizumab toegevoegd aan de geïncludeerde studies in bijlage 2.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen

en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

## 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

### *3.2.1* *ASCLEPIOS I en ASCLEPIOS II*

Ofatumumab is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase 3-studies met een identieke opzet (ASCLEPIOS I en ASCLEPIOS II]) bij patiënten van 18 tot 55 jaar met relapsing MS (RMS) en een EDSS van 0 tot 5,5. Beide studies hadden als actieve controle-arm teriflunomide. Geïncludeerd werden patiënten die ten minste één gedocumenteerde relapse tijdens het voorgaande jaar hadden of twee relapsen tijdens de voorgaande twee jaar of een positieve gadolinium (Gd)-aankleurende MRI-scan tijdens het voorgaande jaar. Zowel nieuw gediagnosticeerde patiënten als patiënten die van hun huidige behandeling overschakelen zijn geïncludeerd.
Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd over de behandelarmen: ofatumumab 20 mg s.c. injectie elke vier weken of teriflunomide 14 mg oraal eenmaal daags. Om de dubbelblinde opzet van de studies te garanderen kregen patiënten in de ofatumumab behandelarm orale placebo en patiënten in de teriflunomide behandelarm s.c. placebo.
Het primaire eindpunt was het aantal vastgestelde relapsen op jaarbasis (ARR) en de belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren de 3/6 maanden aanhoudende invaliditeits- of ziekteprogressie (CDP 3M en 6M). Andere secundaire uitkomstmaten waren MRI-gerelateerd: het aantal gadolinium aankleurende (Gd+) T1 laesies, het aantal nieuwe of vergrote T2 laesies per jaar en verandering in hersenvolume.
De studieduur was flexibel en ’event driven’ in opzet: het einde van de studie was bereikt zodra er voldoende events waren opgetreden om te voldoen aan de vooraf vastgestelde vereiste power voor statistische analyse van de primaire (ARR) en secundaire uitkomstmaten (CDP 3M en CDP 6M), óf wanneer patiënten maximaal 30 maanden werden behandeld. Na afronden van de ASCLEPIOS studies konden patiënten instromen in een open-label studie extensiestudie (ALITHIOS); dit is een nog lopende studie van max. 5 jaar, waarvan nog geen resultaten zijn gepubliceerd, en waarvan ook geen interim-resultaten zijn meegenomen in de EPAR.

De mediane follow-up tijd in de ASCLEPIOS studies was 85 weken (1,6 jaar). In de arm met ofatumumab was een derde (33,0%) van de patiënten langer dan 96 weken behandeld en in de teriflunomide-arm slechts 23,2%.
Van de geïncludeerde patiënten was gemiddeld 60% eerder behandeld met een andere DMD voor RMS, o.a. met interferonen (40%) of glatirameer (25%). De overige 40% was behandelnaïef. Voor de overige baselinewaarden zie **bijlage 5**.

### *3.2.2* *Netwerkmeta-analyses (NMAs)*

Netwerk meta-analyse (Samjoo, 2020; Samjoo, 2021)
In de netwerk meta-analyse (NMA) van Samjoo, 2020 werd de relatieve effectiviteit van ofatumumab bij RMS vergeleken met die van andere DMDs; zowel eerstelijns als tweedelijns DMTs zijn in de analyse meegenomen.
34 RCT’s met een duur van tenminste 48 weken zijn geïncludeerd. De kwaliteit van de studies (risico op Bias) is bepaald met de Risk Of Bias Tool van de Centre for Reviews and Dissimination guidance (York). 4 van de 34 studies zijn niet in de base case analyse meegenomen: de ASSESS studie vanwege data uit een poster; de ADVANCE- en INCOMIN studie omdat de uitkomsten (op de CDP 6M) onbetrouwbare uitschieters bleken te zijn; en Boiko omdat het geen vergelijkende studie betrof. Cruciale uitkomsten waren de ARR, de 3/6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3M en 6M) en percentage staken vanwege bijwerkingen. Aanvullende analyses

zijn gedaan voor staken- of bijwerkingen gerelateerde uitkomsten.

In gevoeligheidsanalyses bleek in vooraf gedefinieerde subgroepen (gedefinieerd door geslacht, leeftijd, lichaamsgewicht, eerdere niet-steroïde MS-therapie, invaliditeit en ziekteactiviteit bij aanvang) het effect vergelijkbaar.
De definities voor ARR en CDP in de RCT's werden als vergelijkbaar beschouwd, behalve de definitie voor CDP in de ocrelizumab (OPERA) studies[3].
Voor CDP 3/6 M zijn daarom twee verschillende analyses uitgevoerd gebaseerd op de 2 definities: analyse A op basis van de gebruikelijke criteria als in ASCLEPIOS en analyse B. een additionele NMA-analyse op basis van de criteria van de OPERA studies (voor ofatumumab is opnieuw de ziekteprogressie berekend volgens de CDP-definitie uit de ocrelizumab-studies (OPERA studies). Ook is een gevoeligheidsanalyse gedaan waarin oudere studies (met hogere waarden op de ARR voor de placebo-arm) zijn uitgesloten.
In de analyse voor de ARR zijn 30 RCTs (met 16 DMDs + placebo) meegenomen.
In de analyse voor de CDP 3M zijn 20 RCTs (met 15 DMDs + placebo) en een metanalyse meegenomen.
In de analyse voor de CDP 6M zijn 20 RCTs (met 15 DMDs + placebo) en een metanalyse meegenomen

De NMA van Samjoo, 2021 is een vervolg van de analyse van Samjoo 2020 en maakt gebruikt van hetzelfde literatuuronderzoek. Het doel van deze NMA is om de werkzaamheid van DMDs bij RMS t.o.v. placebo te classificeren op basis van het gemiddelde effect op de relapse reductie (ARR) t.o.v. placebo. Hoewel Samjoo et al. een grote heterogeniteit vaststellen tussen de RCTs op baseline-patiëntkarakteristieken en placebowaarden, achten ze een NMA toch mogelijk. De auteurs motiveren dit met de volgende argumenten:
1. Dit is eerder al gedaan in diverse andere NMA's;
2. uit gevoeligheidsanalyses blijkt dat de heterogeniteit geen invloed heeft op de NMA uitkomst wat betreft de rangorde.

Deze NMA resulteerde in een SUCRA ranking plot (Surface under cumulative ranking curve) voor de ARR. Hierbij is een baseline risk adjusted NMA uitgevoerd, waarbij werd gecorrigeerd voor verschillen in baseline risico op relapses.

<u>Netwerk meta-analyse (Liu, 2021)</u>
In de NMA van **Liu, 2021** zijn alleen RCT's van DMDs bij RMS met de vereiste vervolgduur van tenminste 2 jaar meegenomen. 28 RCT's zijn geïdentificeerd, waarvan 21 RCT's (met 23 DMTs (het hoge aantal is te verklaren doordat hierin ook niet geregistreerde dosisregiems zijn meegenomen)) werden geïncludeerd in de hoofdanalyse. De kwaliteit van de studies (risico op Bias) is bepaald met de Cochrane ROB2 Tool. 7 van de 28 studies hadden een hoge 'risk of bias' en zijn aangemerkt als hoog-risicostudies en als mogelijk onbetrouwbaar. Hieronder was 1 studie waarin teriflunomide is vergeleken met INFB (ref 23 van Vermersch, 2013), een mogelijke brugstudie in het netwerk van Samjoo, 2020. De sensitiviteit van de uitkomsten van de hoofdanalyse werd getest door de NMA te herhalen met toevoeging van studies die in de base case waren geëxcludeerd. De consistentie tussen directe en indirecte vergelijkingen is vervolgens bepaald (dit betrof geen studies rondom de DMDs in onze vraagstelling). Uit de analyse bleek dat uitsluiten

[3] In ASCLEPIOS en de RCTs van de andere DMTs is progressie gedefinieerd als: een toename van EDSS-score, aanhoudend voor minstens 90/166 dagen, *van minimaal 1,5 punt bij een baselinescore 0, van minimaal 1 punt bij een baselinescore van 1-5* of minimaal 0,5 punt indien de baselinescore 5,5 of hoger was. In de OPERA studies is progressie gedefinieerd als een toename van EDSS-score, aanhoudend voor minstens 84/161 dagen, *van minimaal 1 punt bij een baselinescore van 0-5* of minimaal 0,5 punt indien de baselinescore 5,5 of hoger was.

van de hoog-risico studies geen significante inconsistentie opleverde behalve bij 1 vergelijking voor staken vanwege bijwerkingen. Toevoegen van de hoogrisico studies introduceerde daarentegen enkele inconsistenties.
De primaire uitkomstmaten in de NMA waren de ARR en percentage staken vanwege bijwerkingen. Ook het aantal patiënten met 3/6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3M en 6M) zijn als uitkomstmaten voor de ITT populatie geëxtraheerd. Door onvoldoende originele/gepubliceerde data voor CDP 6M was volgens de auteurs een kwantitatieve analyse niet mogelijk.

**Bijlage 5** geeft een overzicht van de belangrijkste patiëntkenmerken en baselinewaarden van de geïncludeerde studies in de NMA's voor de indirecte vergelijking.

**Bijlage 6** beschrijft het netwerk en de uitkomsten van indirecte vergelijkingen in de NMAs van Samjoo 2020/1 en van Liu, 2021.

## 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de ASCLEPIOS studies met ofatumumab is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. Hiervoor is als checklist de Cochrane risk of bias tool gebruikt.
De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 7**.

Er zijn geen RCT's beschikbaar die een directe vergelijking tussen ofatumumab en één van de tweedelijnsmiddelen ocrelizumab, cladribine, fingolimod/of natalizumab maken. Voor een indirecte vergelijking is gebruik gemaakt van NMA's. Een andere vorm van indirecte vergelijking is niet mogelijk omdat in de RCT's over de te vergelijken middelen een gemeenschappelijke vergelijkende behandeling ontbreekt. Het is daarom niet mogelijk om te kijken naar eventuele verschillen tussen directe en indirecte schattingen van het effect van ofatumumab versus ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab.

**Bijlage 6** geeft de netwerkdiagrammen weer van de cruciale uitkomsten van de NMA van Samjoo, 2020 en een overzicht van de uitkomsten van de indirecte vergelijkingen in de NMA's.
Uit de beschrijvingen van het netwerk blijkt dat voor de indirecte vergelijkingen in de NMA's van ofatumumab met de andere 2$^{e}$ lijns DMD's alleen paden met veel tussenstappen/bruggen moeten worden gevolgd. Het kortste pad in de NMA van Samjoo, 2020 voor de ARR van de indirecte vergelijking van ofatumumab met ocrelizumab loopt via de 3 bruggen/ stappen: van ofatumumab naar teriflunomide 14 mg; van teriflunomide 14 mg naar INFB-1a s.c 44; en tenslotte de brug van INFB-1a s.c 44 naar ocrelizumab. Het kortste pad voor de indirecte vergelijkingen van ofatumumab met fingolimod, natalizumab en cladribine loopt via een tussenstap met placebo en bestaat ook uit 3 bruggen.
Het kortste pad in de NMA van Samjoo voor de CDP 3M in de indirecte vergelijking van ofatumumab met ocrelizumab loopt zelfs via 4 bruggen, en die voor de CDP 6 M bestrijkt zelfs 5 bruggen.

Omdat het gaat om een claim gelijke waarde is in deze beoordeling *geen GRADE* uitgevoerd op alle bruggen van de indirecte vergelijkingen in de NMA, om zo te zoeken naar het pad met het meeste vertrouwen (dat hoeft niet het kortste pad te zijn). In plaats daarvan is op grond van deze grote mate van indirectness in deze beoordeling uitgegaan van een lage kwaliteit van bewijs. Hierin zijn meegenomen:
- de verschillen in baselinekarakteristieken tussen de RCT's* in de NMA
- het feit dat de indirecte vergelijking in de NMA niet is gericht op de P uit onze

PICO maar op een bredere populatie met actieve RMS.

- in geen van de netwerkanalyses is een subgroepanalyse gedaan naar de subgroepen in de vraagstelling. Daarbij is onbekend of voor de beoogde subgroepen in de vraagstelling de patiëntkarakteristieken overeen komen en of confounders gelijk zijn verdeeld.

*Toelichting bij de verschillen in baselinekarakteristieken tussen de RCT's:
In bijlage 5 blijkt dat de verschillen in gemiddelde leeftijd en geslacht tussen de RCTs gering zijn; de verschillen in gemiddelde EDSS en ziekteduur zijn beperkt. Tussen de RCT's zijn er substantiële verschillen in aantal Gd+ laesies en het volume T2 laesies en in de mate waarin patiënten eerder DMDs hebben gebruikt. Ook zijn de RCT's in het netwerk in verschillende tijdsperioden uitgevoerd, waardoor er in de studies o.a. verschillende definities voor de diagnose golden. Daarnaast waren er verschillen in de gehanteerde definities van de uitkomstmaten. Deze verschillen in patiënt- en studiekarakteristieken tussen de directe vergelijkingen kunnen de schatting van het indirecte effect vertekenen.

Aanvullend is getoetst of extrapolatie van de uitkomsten uit de NMA's naar de subgroepen in onze vraagstelling gerechtvaardigd is.
**Bijlage 8** geeft de uitkomsten weer van de ASCLEPIOS studies en van niet-gepubliceerde posthoc analyses voor 2 subgroepen, die door de registratiehouder zijn overlegd. Het gaat om 1.) patiënten die eerder zijn behandeld met een DMD en 2.) therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte (≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar). Hiervan komt de eerste subgroep overeen met het eerste deel van de geclaimde subgroep. De tweede subgroep is echter breder.
De 2e subgroep, nl ≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar, komt slechts deels overeen met de 2e deel uit de geclaimde subgroep. Onzeker is of wel wordt voldaan aan de 2e voorwaarde in de definitie van 'en 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter)'.

Frequentie relapsen/exacerbaties op jaarbasis (Annualised Relapse Rate (ARR)

In de indirecte vergelijkingen in de NMA's van Samjoo, 2020/2021 en van Li, 2021 zijn er gemeten op de ARR geen statistisch significante verschillen tussen ofatumumab en ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab bij patiënten met actieve RMS. Er is een grote overlap in BI's. (tabel 3). In de NMAs van Samjoo, 2020 en Liu, 2021 was er t.o.v. fingolimod een statistisch significant verschil in het voordeel van ofatumumab; dit verschil is echter niet klinisch relevant (er is wel een klinisch relevant verschil op de puntschatter, maar BI kruist de klinische relevantie grens).

**Tabel 3: Uitkomsten op ARR in NMAs voor de 2e lijns DMD's**

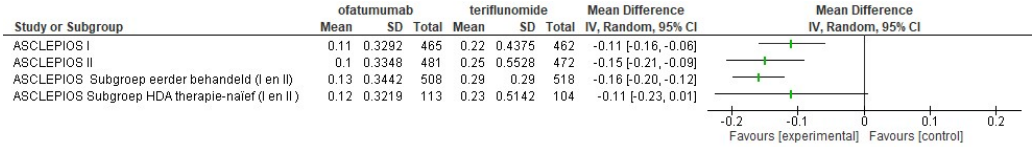
| | Liu, 2021 | Samjoo, 2021 | Samjoo, 2020 |
|---|---|---|---|
| C | HR (95% BI) C vs. placebo | Rate ratio (95% BI) C vs. placebo | Rate ratio (95% BI). ofatumumab vs C |
| Ofatumumab 20 mg | 0,31 (0,23; 0,40) | 0,30 (0,23; 0,39) | 1 |
| Ocrelizumab 600 mg | 0,38 (0,29; 0,48) | 0,33 (0,25; 0,43) | 0,89 (0,61; 1,37)) |
| Natalizumab 300 mg | 0,32 (0,26; 0,38) | 0,31 (0,24; 0,41) | 0,94 (0,62; 1,44) |
| Cladribine 3,5 mg/kg | 0,42 (0,33; 0,55) | 0,42 (0,33; 0,58) | 0,70 (0,45; 1,09) |
| Fingolimod 0,5 mg | 0,48 (0,41; 0,57) | 0,46 (0,38; 0,57) | 0,67 (0,46; 0,94) |
| placebo | 1 | 1 | 0,30 (0,22; 0,40) |
| teriflunomide | | | 0.45 (0,35; 0,56) |

C=Comparator
teriflunomide is opgenomen i.v.m. de toets op de consistentie met de directe vergelijking.
Liu, 2021: basecase is zonder hoogrisico studies.

Aanvullend bewijs: In de ASCLEPIOS I en II studies was bij patiënten met actieve RMS de ARR gemeten over een periode van mediaan 1,6 jaar in de arm met ofatumumab in vergelijking met teriflunomide 14 mg significant verminderd, nl met resp. 50,5% en 58,5%; zie bijlage 8. Dit is een klinisch relevant verschil van ofatumumab t.o.v. een 1e lijns DMD. Subgroepanalyses beschreven in de EPAR (p. 114/138) suggereren voor de ARR:
- een relatief groter effect bij minder ernstige ziekte;
- een relatief groter effect bij jonge mensen;
- een vergelijkbaar effect (op de puntschatter) in de kleine subgroep met actieve SPMS (n=69) (RR 0,57 (0,23; 1,38)

Er is consistentie tussen de effecten in directe vergelijking (ASCLEPIOS) en de indirecte vergelijking van ofatumumab met teriflunomide in de NMA van Samjoo, 2020: de rate ratio (RR) bedroeg 0,49 (95% BI 0,37-0,65) in ASCLEPIOS I en 0,42 (0,31-0,56) in ASCLEPIOS I vs. 0.45 (0,35; 0,56) in de NMA van Samjoo, 2020. Het gemiddelde van de rate ratio's komt overeen.

Uit aanvullende posthoc subgroepanalyses van de gepoolde ASCLEPIOS I en II studies blijkt dat het effect op de ARR in de subgroepen met patiënten die eerder zijn behandeld met een DMD en bij therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte (≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar) in grote lijnen vergelijkbaar is en kan worden geëxtrapoleerd; zie figuur 1 en bijlage 8. Het effect in de subgroep therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte (≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar) is net niet statistisch significant. Maar deze subgroep is klein, het BI is breed, en de puntschatter is gelijk aan de waarde in de ASCLEPIOS I studie.




**Figuur 1**: Forrestplot ARR ASCLEPIOS studies en posthoc subgroepen na vervolgduur van mediaan 1,6 jaar.

De beperking is dat voor de indirecte vergelijking alleen indirect bewijs beschikbaar is uit NMAs met meerdere tussen (brug)stappen. En verder zijn de langetermijn effecten onbekend, omdat is gemeten over een periode van mediaan 1,6 jaar. Gegevens uit de vervolgstudie zijn niet gepubliceerd en evenmin in het dossier overlegd. Bovendien zijn analyses in de NMA gericht op een populatie die breder is dan de subgroep in onze vraagstelling en waarin therapienaïeve patiënten met alleen actieve RRMS niet zijn geëxcludeerd.

<u>Conclusie:</u>
Ofatumumab heeft op basis van een indirecte vergelijking een vergelijkbaar gunstig effect op vermindering van het aantal relapsen op jaarbasis (ARR) als de andere 2e lijns DMD bij RMS, nl ocrelizumab (net als ofatumumab een anti-CD20 antilichaam), cladribine of natalizumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat alleen indirect bewijs uit NMAs beschikbaar is en therapienaïeve patiënten met alleen actieve RRMS in deze NMA analyses niet zijn geëxcludeerd.

Aantal patiënten met 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3M)

In de indirecte vergelijkingen in de NMAs van Samjoo, 2020 en van Li, 2021 lijken er gemeten op de CDP 3M geen statistisch significante verschillen tussen ofatumumab en ocrelizumab, cladribine of natalizumab op de 3 CDP 3M bij patiënten met actieve RMS. In alleen de basecase van de NMA van Samjoo, 2020 was er t.o.v. fingolimod een statistisch significant verschil in het voordeel van ofatumumab; dit verschil is echter niet klinisch relevant (er is wel een klinisch relevant verschil op de puntschatter, maar BI kruist de klinische relevantie grens). Er is in de analyse vs. placebo een overlap in BI's. (tabel 4)

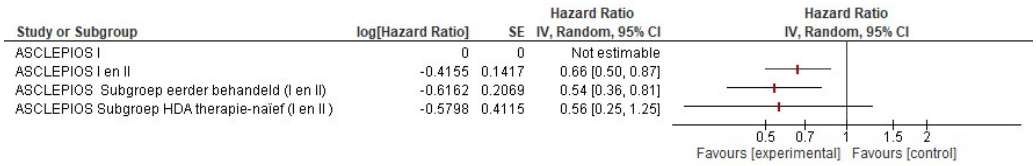
**Tabel 4: Uitkomsten op CDP 3M in NMAs**

| | Liu, 2021 | Samjoo, 2020 basecase | Samjoo, 2020 vg OPERA criteria |
|---|---|---|---|
| C | Risk ratio (95% BI) C vs. placebo | HR (95% BI) ofatumumab vs. C | HR (95% BI) ofatumumab vs. C |
| Ofatumumab 20 mg | 0,50 (0,23; 0,78) | 1 | 1 |
| Ocrelizumab 600 mg | 0,46 (0,29; 0,71) | 1,16 (0,64; 2,12) | 1,11 (0,59; 2,08) |
| Natalizumab 300 mg | 0,64 (0,48; 0,86) | 0,79 (0,47; 1,34) | 0,76 (0,44; 1,35) |
| Cladribine 3,5 mg/kg | 0,69 (0,48; 0,97) | 0,68 (0,40; 1,20) | 0,66 (0,37; 1,15) |
| Fingolimod 0,5 mg | 0,80 (0,64; 0,99) | 0,63 (0,39; 0,99) | 0,61 (0,36; 1,00) |
| placebo | 1 | 0,46 (0,30; 0,68) | 0,44 (0,29; 0,68) |
| teriflunomide | | 0,66 (0,49; 0,88) | 0,64 (0,46; 0,88) |

C=Comparator
teriflunomide is opgenomen i.v.m. de toets op de consistentie met de directe vergelijking.
Liu, 2021: basecase is zonder hoogrisico studies.

Aanvullend bewijs: In de gepoolde ASCLEPIOS studies was bij patiënten met actieve RMS in de arm met ofatumumab in vergelijking met teriflunomide het risico op 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3 M) significant verminderd met 34,4%; zie bijlage 8. Er is goede consistentie tussen de effecten in de directe vergelijking (ASCLEPIOS) en de indirecte vergelijking van ofatumumab met teriflunomide in de NMA van Samjoo, 2020: de HR bedroeg 0,66 (95% BI 0,50; 0,86) in de gepoolde ASCLEPIOS studies vs. 0,66 (0,49; 0,88) in basecase in de NMA van Samjoo, 2020.

Uit aanvullende posthoc subgroepanalyses van de gepoolde ASCLEPIOS I en II studies blijkt dat het effect op de 3 CDP in de 2 subgroepen, nl patiënten die eerder zijn behandeld met een DMD en therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte (≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar) in grote lijnen vergelijkbaar is met de overall studiepopulatie en kan worden geëxtrapoleerd; zie figuur 2 en bijlage 8. Het effect in de subgroep therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte is niet statistisch significant verschillend van teriflunomide. Deze subgroep is klein en het BI is breed, de puntschatter is echter tenminste vergelijkbaar met de gepoolde waarde in de ASCLEPIOS studies.




**Figuur 2**: Forrestplot CDP 3M ASCLEPIOS studies en posthoc subgroepen na vervolgduur van mediaan 1,6 jaar.

Conclusie:
Ofatumumab heeft op basis van een indirecte vergelijking een vergelijkbaar gunstig effect op vermindering van het risico op 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3M) als de andere 2e lijns DMD bij RMS, nl ocrelizumab (net als ofatumumab een anti-CD20 antilichaam), cladribine, fingolimod of natalizumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat alleen indirect bewijs uit NMAs beschikbaar is en therapienaïeve patiënten met alleen actieve RRMS in deze NMA analyses niet zijn geëxcludeerd.

Aantal patiënten met 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3M)

In de indirecte vergelijkingen in de NMAs van Samjoo, 2020 lijken er gemeten op de CDP 3M geen statistisch significante verschillen tussen ofatumumab en ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab. Het gaat om brede BI's en er is een grote overlap (tabel 5). De NMA van Li, 2021 geeft geen uitkomsten op de CDA 6 M.

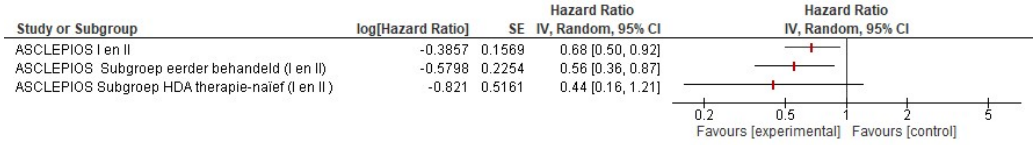
**Tabel 5: Uitkomsten op CDP 6M in NMAs**

| | Samjoo, 2020 basecase | Samjoo, 2020 vg OPERA criteria |
|---|---|---|
| C | HR (95% BI) ofatumumab vs. C | HR (95% BI) ofatumumab vs. C |
| Ofatumumab 20 mg | 1 | 1 |
| Ocrelizumab 600 mg | 1,15 (0,52; 2,53) | 0,91 (0,41; 2,12) |
| Natalizumab 300 mg | 1,16 (0,63; 2,20) | 0,95 (0,44; 1,35) |
| Cladribine 3,5 mg/kg | 0,99 (0,51; 1,95) | 0,81 (0,40; 1,67) |
| Fingolimod 0,5 mg | 0,81 (0,45; 1,40) | 0,65 (0,35; 1,20) |
| placebo | 0,54 (0,33; 0,86) | 0,44 (0,25; 0,73) |
| teriflunomide | 0,68 (0,48; 0,96) | 0,54 (0,37; 0,80) |

C=Comparator
teriflunomide is opgenomen i.v.m. de toets op de consistentie met de directe vergelijking.
Liu, 2021: basecase is zonder hoogrisico studies.

Aanvullend bewijs: In de gepoolde ASCLEPIOS studies was bij patiënten met actieve RMS in de arm met ofatumumab in vergelijking met teriflunomide het risico op 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 6 M) significant verminderd met 32,5%; zie bijlage 8. Er is consistentie tussen de effecten in de directe vergelijking (ASCLEPIOS) en de indirecte vergelijking van ofatumumab met teriflunomide in de basecase-analyse van de NMA van Samjoo, 2020: de HR bedroeg 0,68 (95% BI 0,50; 0,92) in de gepoolde ASCLEPIOS studies vs. 0,68 (0,48; 0,96) in de basecase in de NMA van Samjoo, 2020. Gebruik van de OPERA criteria lijkt te leiden tot overschatting van het effect op CDP 6 M in de indirecte vergelijking (vanwege lagere HR; tabel 5).

Uit aanvullende posthoc subgroepanalyses van de gepoolde ASCLEPIOS I en II studies blijkt dat het effect op de CDP 6M in de subgroepen met patiënten die eerder zijn behandeld met een DMD en bij therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte (≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar) in grote lijnen vergelijkbaar is met de overall studiepopulatie en kan worden geëxtrapoleerd; zie figuur 3 en bijlage 8. Het effect in de subgroep therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte is niet statistisch significant verschillend van teriflunomide, maar het gaat om een kleine subgroep met een breed BI, waarvan de waarde van de puntschatter gunstiger is dan de gepoolde waarde in de ASCLEPIOS studies.




**Figuur 3**: Forrestplot CDP 6M ASCLEPIOS studies en posthoc subgroepen na vervolgduur van mediaan 1,6 jaar.

<u>Conclusie:</u>
Ofatumumab heeft op basis van een indirecte vergelijking een vergelijkbaar gunstig effect op vermindering van het risico op 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 6M) als de andere 2e lijns DMD bij RMS, nl ocrelizumab (net als ofatumumab een anti-CD20 antilichaam), cladribine, fingolimod of natalizumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat alleen indirect bewijs uit NMAs beschikbaar is en therapienaïeve patiënten met alleen actieve RRMS in deze NMA analyses niet zijn geëxcludeerd.

### 3.3.1 *Overige overwegingen*

De gunstige effecten van ofatumumab op de ARR en CDP 3/6 M werden bevestigd in de relatief grotere verlaging door ofatumumab in vergelijking met teriflunomide van het aantal Gd-aankleurende T1-laesies (met 95,9%) en het percentage nieuwe of groter wordende T2-laesies met (83,5%).

Bij 2,4% van de behandelde patiënten treedt geen B-cel depletie op; onduidelijk is nog wat dit betekent voor effecten op de langere termijn.[14]

De beperking is dat voor de indirecte vergelijking alleen indirect bewijs beschikbaar is uit NMA's met meerdere tussen (brug)stappen.
Bovendien zijn de analyses in de NMA's gericht op een populatie die breder is dan de subgroep in onze vraagstelling en waarin therapienaïeve patiënten met alleen actieve RRMS niet zijn geëxcludeerd. Evenmin zijn er (gevoeligheids)analyses waarin is gecorrigeerd voor (verschillen in) de aanwezigheid van bv. therapienaïeve patiënten met alleen actieve RRMS.

*Studieduur*
In de ASCLEPIOS studies van ofatumumab was de gemiddelde behandelduur 1,6 jaar. Dit is voor studies van DMD's voor de behandeling van R(R)MS relatief kort. Volgens de EMA richtlijn is de gewenste studieduur enkele jaren en is (voor de veiligheid) een studieduur van minimaal 2 jaar vereist. De registratiehouder geeft aan dat het door de studieopzet komt dat de studieduur korter is. Daarnaast heeft de registratiehouder gegevens uit aanvullende lange termijnstudies, die nog niet zijn gepubliceerd, niet overlegd. Dit betekent dat de langetermijn effecten nog onvoldoende zijn aangetoond (bv met een CSR rapport van de extensiestudie) en er onzekerheid is of het gunstige effect gedurende 24 maanden aanhoudt; dit draagt bij aan de lage kwaliteit van bewijs.

### 3.3.2 *Conclusie gunstige effecten*

Ofatumumab heeft op basis van een indirecte vergelijking een vergelijkbaar gunstig effect als de andere 2e lijns DMDs, nl ocrelizumab (net als ofatumumab een anti-CD20 antilichaam), cladribine, fingolimod of natalizumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit.

## 3.4 Ongunstige effecten

In de gepoolde ASCLEPIOS I en II studies had in de ofatumumab-arm 83,6% patiënten last van bijwerkingen vs. 84,2% met teriflunomide. Tabel 6 geeft een overzicht van de ongunstige effecten als gemeld in de SmPC's.

**Tabel 6**: Ongunstige effecten van ofatumumab vergeleken met cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab bij patiënten met actieve RMS (bron SmPC's)

| | ofatumumab | ocrelizumab | fingolimod | natalizumab | cladribine |
|---|---|---|---|---|---|
| meest frequent | Zeer vaak (> 10%): bovensteluchtweg-infecties (waaronder nasofaryngitis en griep). Urineweginfecties. Systemische injectiegerelateerde reacties (onder andere koorts, hoofdpijn, myalgie, koude rillingen en vermoeidheid). Reacties op de injectieplaats (onder andere erytheem, pijn, jeuk en zwelling). Vaak (1-10%): Orale herpes. Daling van immunoglobuline M. | Zeer vaak (> 10%): bovensteluchtweg-infecties (waaronder nasofaryngitis), griepachtige verschijnselen. Infusiegerelateerde reacties zoals pruritus, huiduitslag, urticaria, erytheem, geïrriteerde keel, orofaryngeale pijn, dyspneu, faryngeaal of laryngeaal oedeem, blozen, hypotensie, koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid tachycardie en anafylaxie. Daling van immunoglobuline M. Vaak (1-10%): sinusitis, luchtweginfectie (waaronder bronchitis), hoesten, loopneus, herpesinfectie, gastro-enteritis, conjunctivitis, cellulitis. Verlaagd immunoglobuline G in het bloed, neutropenie. | Zeer vaak (> 10%): griep, sinusitis, hoofdpijn, hoesten, diarree, rugpijn, stijging van leverenzymwaarden (ALT-concentratie, γGT-concentratie, aspartaat-transaminase). Vaak (1-10%): herpesvirus-infectie (sommige fatale gevallen), dyspneu, bronchitis, tinea-infectie. Basaalcel-carcinoom. lymfopenie, leukopenie. Depressie. Duizeligheid, migraine. Wazig zien. Bradycardie, atrioventriculaire blok, hypertensie. Eczeem, alopecia, pruritus. Myalgie, artralgie. Asthenie, verhoogde triglyceridenwaarden | Zeer vaak (> 10%): urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, artralgie, vermoeidheid, infusiegerelateerde bijwerkingen (tijdens of < 1 uur na infusie) bij 23% (t.o.v. 19% bij placebo). Vaak (1-10%): herpesinfectie (HSV), overgevoeligheid, anemie, verhoogde leverfunctiewaarden, dyspneu, braken, rigor, koorts, rillingen, reacties op de injectie/infusieplaats, jeuk, huiduitslag, urticaria, overmatig blozen. Bij 6% ontwikkelen zich persisterende antilichamen tegen natalizumab en bij nog eens 4% eenmalige antilichamen. | Zeer vaak (> 10 %): lymfopenie (bij 20–25% CTCAE-graad 3 en 4). Vaak (1-10%): orale herpes, herpes zoster. Afname van het aantal neutrofielen. Huiduitslag alopecia. |

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In geen van de NMA's is een kwantitatieve analyse van de ernstige ongunstige effecten uitgevoerd. Een kwantitatieve indirecte vergelijking van ofatumumab met de 2e lijns DMDs is dus niet mogelijk.

In de gepoolde ASCLEPIOS I en II studies werden ernstige bijwerkingen gemeld bij 9,1% van de patiënten onder behandeling met ofatumumab vs. 7,9% onder behandeling met teriflunomide. Het aantal ernstige infecties bij patiënten behandeld

met ofatumumab bedroeg 2,5% vs. 1,8% met teriflunomide. Twee (0,2%) met ofatumumab behandelde patiënten meldden ernstige injectiegerelateerde reacties vs. geen met teriflunomide. Bij 5 patiënten (0,5%) traden tumoren op, waarvan 2 basaalcelcarcinoom, 1 maligne melanoom, 1 non-Hodgkin lymfoom en 1 mammacarcinoom vergeleken met 4 patiënten in de teriflunomide arm (2 basaalcelcarcinoom, 1 cervixcarcinoom, 1 fibrosarcoom).

Volgens de EPAR is de langetermijn veiligheid nog onbekend en lijkt het veiligheidsprofiel van ofatumumab gelijk aan het veiligheidsprofiel van andere CD20 antilichamen (ocrelizumab, rituximab). De meest frequente bijwerkingen die aan de behandeling kunnen worden toegeschreven: injectiegerelateerde reacties (ofatumumab 20,6 vs. TFN 15,3%) en infecties.
*Potentiele* risico's geïdentificeerd voor het RMP: ernstige infecties (incl. PML, HBV re-activatie, appendicitis), maligniteiten, cytopenie.

Conclusie:
Kwantitatieve gegevens over een indirecte vergelijking van ernstige bijwerkingen met andere 2e lijns DMDs ontbreken. De langetermijn veiligheid is nog onbekend. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van andere CD20 antilichamen (ocrelizumab, rituximab).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de gepoolde ASCLEPIOS I en II studie had in de ofatumumab-arm 5,7% van de patiënten bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden vs. 5,2% in teriflunomide-groep.

In de indirecte vergelijkingen in de NMA's van Samjoo, 2020 en Liu, 2021 lijken er gemeten op de uitkomst 'staken door bijwerkingen' geen statistisch significante verschillen tussen ofatumumab en ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab. De BI's zijn breed en er is onderling een grote overlap (tabel 7).

**Tabel 7**: Uitkomsten op staken door bijwerkingen in NMA's

| | Liu, 2021 | Samjoo, 2020 |
|---|---|---|
| | Risk ratio (95% BI) vs. placebo | HR (95% BI) vs. ofatumumab |
| Ofatumumab 20 mg | 1,3 (0,41; 4,5) | 1 |
| Ocrelizumab 600 mg | 1,2 (0,38; 4,3) | 1,23 (0,36; 3,84) |
| Natalizumab 300 mg | 1,1 (0,34; 3,9) | 1,15 (0,31; 4,27) |
| Cladribine 3,5 mg/kg | 0,83 (0,19; 3,6) | 1,09 (0,27; 4,36) |
| Fingolimod 0,5 mg | 1,2 (0,58; 2,3) | 1,17 (0,43; 3,17) |
| placebo | 1 | 1,88 (0,81; 4.46) |
| Teriflunomide 14 mg | | 1,09 (0,58; 1,1) |

Conclusie:
Ofatumumab heeft op basis van een indirecte vergelijking een vergelijkbaar ongunstig effect op staken van de behandeling vanwege bijwerkingen als de andere 2e lijns DMD bij RMS, nl ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat alleen indirect bewijs uit NMAs beschikbaar is en de vervolgduur kort (mediaan 1,6 jaar) is.

### 3.4.1 *Overige overwegingen*

Een kwantitatieve indirecte vergelijking van bijwerkingen over de verschillende RCT's heen –zoals in deze beoordeling- heeft grote beperkingen:

- er zijn veel mogelijke confounders
- studies zijn niet gepowered op bijwerkingen
- behandelingen zijn niet vergelijkbaar, immers na een kuurbehandeling, zoals bij cladribine, is staken vanwege bijwerkingen niet meer mogelijk
- alleen bijwerkingen die tijdens de RCT's zijn gemeld/waargenomen zijn meegenomen en deze geven geen beeld van de lange termijn veiligheid.

Studieduur.
In de ASCLEPIOS studies van ofatumumab was de gemiddelde behandelduur 1,6 jaar. Dit is voor studies van DMD's voor de behandeling van RMS relatief kort. Volgens de EMA richtlijn is de gewenste studieduur enkele jaren en is voor de veiligheid een studieduur van minimaal 2 jaar vereist. Daarnaast heeft de registratiehouder gegevens uit aanvullende lange termijnstudies, die nog niet gepubliceerd niet overlegd. Dit betekent dat er onzekerheid is over de lange termijn veiligheid; dit draagt bij aan de lage kwaliteit van bewijs.

### *3.4.2 Conclusie ongunstige effecten*

Ofatumumab heeft op basis van een indirecte vergelijking een vergelijkbaar ongunstig effect op 'percentage staken van de behandeling vanwege bijwerkingen' als de andere 2e lijns DMD bij RMS, nl ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat alleen indirect bewijs uit NMAs beschikbaar is en de vervolgduur kort (mediaan 1,6 jaar) is.
De lange termijnveiligheid van ofatumumab is nog onbekend. De verwachting is dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met dat van andere CD20-antilichamen (rituximab, ocrelizumab).

## 3.5 Ervaring

De ervaring met ofatumumab is weergegeven in tabel 8.

**Tabel 8**: Ervaring met ofatumumab vergeleken met cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab

| | *ofatumumab* | *cladribine* | *fingolimod* | *natalizumab* | *ocrelizumab* |
|---|---|---|---|---|---|
| *beperkt*: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie) | X (2021) | | | | |
| *voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren* | | X (2017) | | | X (2018) |
| *ruim: > 10 jaar op de markt* | | | X(2011) | X(2006) | |

De ervaring met ofatumumab bij MS is beperkt en geringer dan de andere 2e lijns DMD's.

## 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen

de middelen.

*Contra-indicaties*
- Ofatumumab:
  - Patiënten in een ernstig immuungecompromitteerde toestand
  - Ernstige actieve infectie totdat deze infectie is verdwenen
  - Patiënten met een bevestigde actieve maligniteit.
- Ocrelizumab heeft vergelijkbare contra-indicaties als ofatumumab.
- Contra-indicaties van de andere 2e lijns DMDs betreffen in grote lijnen dezelfde complicaties als waarvoor bij ofatumumab alleen wordt gewaarschuwd. Zo heeft natalizumab als extra contra-indicaties: progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML); toegenomen kans op een opportunistische infectie, zoals bij immuungecompromitteerde patiënten; combinatie met andere ziektemodulerende behandelingen (disease modifying therapy, DMT); maligne aandoeningen anders dan basaalcelcarcinoom.
- cladribine is ook gecontra-indiceerd bij een matige of ernstige nierfunctiestoornis.
- fingolimod heeft meer contra-indicaties: nl o.a. ook diverse hart-gerelateerde aandoeningen

*Specifieke groepen*
<u>Ouderen:</u>
Ofatumumab is net als de meeste andere 2elijns DMDs alleen onderzocht in volwassenen tot 56 jaar; cladribine tot 65 jaar. Bij geen van de middelen zijn bij toepassing dosisaanpassingen nodig.

<u>Nier- en leverfunctiestoornissen</u>
Bij patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie is voor ofatumumab geen aanpassing van de dosis nodig en evenmin is dit het geval voor een van de andere 2elijns DMDs. Bij een ernstige leverfunctiestoornis is fingolimod gecontra-indiceerd; en cladribine is gecontra-indiceerd bij een matige of ernstige nierfunctiestoornis.

<u>Zwangerschap en lactatie</u>
- Behandeling met de anti-CD20 antilichamen ofatumumab en ocrelizumab dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het potentiële risico voor de foetus. Een vrouw die zwanger kan worden dient adequate anticonceptieve maatregelen te nemen gedurende én tot ten minste 6 maanden na de therapie; dit advies is tot ten minste 12 maanden bij ocrelizumab.
- Bij natalizumab zijn geen aanwijzingen voor aangeboren afwijkingen. Na gebruik in het 3e trimester is bij zuigelingen voorbijgaande lichte tot matig ernstige trombocytopenie en anemie waargenomen.
- Fingolimod en cladribine zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en fingolimod ook bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken; aangeboren afwijkingen zijn bij deze middelen gemeld. Anticonceptie is nodig tijdens de behandeling en tot 2 maanden erna. Bij cladribine moet tijdens de behandeling een vruchtbare man ook adequate anticonceptieve maatregelen nemen tijdens én tot ten minste 6 maanden na de laatste dosis. Vrouwen die systemische hormonale anticonceptie gebruiken dienen tevens een barrièremiddel toe te passen tijdens én tot ten minste 4 weken na de laatste dosis.

*Interacties*
Bij ofatumumab en de andere 2e lijns DMDs wordt gelijktijdig gebruik met andere

ziektemodulerende behandelingen (DMT) afgeraden. Bij natalizumab en cladribine is dit nadrukkelijker ook echt gecontra-indiceerd.

*Waarschuwingen en voorzorgen*
De waarschuwingen bij ofatumumab zijn in grote lijnen vergelijkbaar met de waarschuwingen bij ocrelizumab. Het gaat om waarschuwingen over:

- Uitstel van de behandeling bij infecties;
- Vooraf controle van de immuunstatus en HBV;
- Risico op Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) ;
- Risico op heractivering van hepatitis B virus*;*
- *Vaccinaties:* patiënten mogen o.a. *niet* met levende of verzwakte vaccins ingeënt worden totdat B-celrepletie is bereikt; deze periode duurt bij ofatumumab mediaan 24 weken en bij ocrelizumab mediaan 72 weken.
- Bij ofatumumab wordt gewaarschuwd voor injectiegerelateerde reacties. Een verschil met ocrelizumab is dat daar wordt gewaarschuwd voor infusiegerelateerde reacties en de voorzorgsmaatregelen daaromtrent.

Bij de andere 2e lijns DMDs zien we de meeste van deze waarschuwingen terug, soms in meer aangescherpte vorm.

## 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van ofatumumab is weergegeven in tabel 9.

**Tabel 9**: Gebruiksgemak van ofatumumab vergeleken met cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab

| | *ofatumumab* | *cladribine* | *fingolimod* | *natalizumab* | *ocrelizumab* |
|---|---|---|---|---|---|
| Toedieningswijze | s.c. | oraal | oraal | i.v./s.c. | i.v. |
| Toedieningsfrequentie | 1x/mnd | 2 kuren | 1x/dag | 1x/4weken | 1x/6 mnd |

s.c=subcutaan i.v.=intraveneus

Ofatumumab wordt net als natalizumab maandelijks, resp. 1x/4 weken subcutaan toegediend; dit kunnen patiënten zichzelf –na instructie- thuis toedienen.
Fingolimod wordt dagelijks oraal ingenomen.
Ocrelizumab wordt 2x/jaar in het ziekenhuis via een iv. infusie toegediend.
Cladribine heeft geen doorlopende toediening, maar de behandeling bestaat uit 2 orale behandelkuren, nl 2 weken in het eerste jaar en 2 weken in het tweede jaar. Daarna is in jaar 3 en 4 geen verdere behandeling met cladribine nodig.

# 4 Eindbeoordeling

## 4.1 Bespreking relevante aspecten

Ofatumumab wordt in de behandeling van MS door de neurologen gepositioneerd als 2e lijns middel.
De behandeling van RMS met ofatumumab s.c. 20 mg is onderzocht in 2 RCT's, de ASCLEPIOS I en II studies. In deze studies is ofatumumab direct vergeleken met alleen teriflunomide 14 mg (een 1e lijns middel). In deze (gepoolde) RCT's had ofatumumab vergeleken met teriflunomide een klinisch relevant groter effect op de relapsfrequentie (ARR) en op de 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDP 3/6M) dan teriflunomide.
Ofatumumab heeft in indirecte vergelijkingen in netwerkanalyses (NMAs) op de gunstige effecten ARR, CDP 3M en CDP 6M een vergelijkbaar effect als de 2e lijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab (net als ofatumumab een anti-CD20 antilichaam) bij patiënten met actieve RMS. Dit vergelijkbare effect is op basis van posthoc subgroepanalyses voor ofatumumab geëxtrapoleerd naar de 2 subgroepen uit de vraagstelling, nl.:

a. patiënten met actieve RMS met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel en
b. therapie-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte gedefinieerd door ≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar én 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies.

Omdat de baselinewaarden in de ofatumumab-armen gemiddeld 1,6 en 1,7 Gd+ laesies bedroegen, gaan we ervan uit dat de meeste therapie-naïeve patiënten met tenminste 2 relapsen in het afgelopen jaar ook zullen voldoen aan de in dit rapport gehanteerde definitie voor zeer actieve ziekte (nl de aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses in één jaar **en** 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter). Neurologen geven bovendien aan dat in een populatie met ≥ 2 relapsen er per definitie T2 laesies aanwezig zijn.

De lange termijnveiligheid van ofatumumab is nog onbekend. De verwachting is dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met dat van andere CD20-antilichamen (rituximab, ocrelizumab).
Ofatumumab heeft op basis van een indirecte vergelijking een vergelijkbaar effect op 'percentage staken van de behandeling vanwege bijwerkingen' als de andere 2e lijns DMD bij RMS, nl ocrelizumab, cladribine, fingolimod of natalizumab.

Een kanttekening is dat het voor de gunstige en ongunstige effecten gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat voor de gevraagde vergelijking uit de PICO alleen indirect bewijs uit NMAs beschikbaar is en de vervolgduur kort (mediaan 1,6 jaar) is. Daar staat tegenover dat er (vanuit neurologen) geen aanleiding is om te veronderstellen dat ofatumumab niet behoort tot de 2e lijns meer effectieve middelen en wel omdat de superioriteit van ofatumumab t.o.v. een eerstelijns middel in een direct vergelijkend onderzoek is aangetoond, terwijl dat laatste niet voor alle andere 2e lijnsmiddelen het geval is. De kortere vervolgduur dan gebruikelijk (2 jaar) volgt uit een goed beargumenteerde studie-opzet. Bovendien geven neurologen aan dat op grond van de ervaringen met de andere anti-CD20 DMDs er slechts een kleine kans is dat een langere vervolgduur tot andere inzichten over gunstige en ongunstige

effecten zal leiden. Al het voorliggende bewijs tezamen geeft voldoende vertrouwen om te stellen dat ofatumumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## 4.2 Eindconclusie

Ofatumumab voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk bij 2 subgroepen met actieve relapsing MS (RMS):

a. actieve RMS met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel of
b. behandel-naïeve patiënten met zeer actieve ziekte gedefinieerd door de aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses in één jaar **en** 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter).

Ofatumumab heeft als 2elijns DMD een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de andere 2elijns DMDs cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab.

# 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

## 5.1 Oud advies

(Peg)interferon β, glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat, [ponesimod] en ozanimod zijn eerstelijns ziekte-modificerende behandelingen (DMT's, disease modifying therapies) voor de onderhoudsbehandeling van ambulante patiënten (EDSS 0–5) met 'relapsing remitting' multipele sclerose (RRMS). Ze verminderen de frequentie van de exacerbaties, nieuwe laesies gezien bij beeldvormend onderzoek en hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.
Alemtuzumab, cladribine, fingolimod en natalizumab zijn tweedelijnszorg DMT’s bij RRMS. Ze zijn over het algemeen werkzamer dan de eerstelijnszorgmiddelen. De toepassing is echter risicovoller.

## 5.2 Nieuw advies

(Peg)interferon β, glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat, [ponesimod] en ozanimod zijn eerstelijns ziekte-modificerende behandelingen (DMT's, disease modifying therapies) voor de onderhoudsbehandeling van ambulante patiënten (EDSS 0–5) met 'relapsing remitting' multipele sclerose (RRMS). Ze verminderen de frequentie van de exacerbaties, nieuwe laesies gezien bij beeldvormend onderzoek en hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.
Alemtuzumab, cladribine, fingolimod, natalizumab en ofatumumab zijn tweedelijnszorg DMT’s bij RRMS. Ze zijn over het algemeen werkzamer dan de eerstelijnszorgmiddelen. De toepassing is echter risicovoller.
Ofatumumab wordt vanwege het risico op mogelijke (ernstige) bijwerkingen gereserveerd voor toepassing bij actieve RMS die niet heeft gereageerd op ten minste één DMT en bij therapie-naïeve patiënten met zeer actieve RMS gedefinieerd door ≥ 2 exacerbaties per jaar/volgens de definitie in de MS richtlijn. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

**Zoekstrategie literatuur**
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2021 met de volgende zoektermen:
#1
"*Multiple Sclerosis*"[Mesh] AND (*ofatumumab*)
Article type: Clinical Trial, Meta-Analysis
Dit gaf 6 treffers.

# Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

| **Eerste auteur, jaar van publicatie** | **Type onderzoek, follow-up** | **Aantal patiënten** | **Patiëntkenmerken** | **Interventie en vergelijkende behandeling** | **Relevante uitkomstmaten** | **Commentaar, risk of bias** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hauser,2020[15]<br>ASCLEPIOS I en II | Fase 3 RCT dubbelblind, Follow-up tot 30 mnd | 465/481<br>462/474 | RMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j of ≥ 1 GD-gekleurde laesies op MRI; EDSS score 0–5.5 | Ofa sc 20 mg 1x/4wk<br>TFN 14 mg/dag | *Primair:* ARR<br>*Secundair:*<br>CDP 3/6 M<br>MRI eindpunten | Geen vaste follow up duur; deze was event-based en was mediaan 1,6 j. |
| Samjoo, 2020[16]<br>Samjoo 2021[17] | NMA Baysiaanse methode; | 30 RCT's in base case (34) | **RCT's** bij RMS met een duur van ≥ 48 weken. | Ofa vs DMD's, placebo<br>DMDs vs DMDs, placebo | ARR (Poisson)<br>CDP 3/6 M (HR)<br>Aanvullend: bijwerkingen en staken | combinatie van studies met een verschil in studieduur |
| Liu, 2021[18] | NMA | 21 RCT's in base case (28) | **RCT's** bij RMS met een duur van ≥ 2 jaar.<br>23 DMTs<br>gevoeligheidsanalyse voor studies met hoog risico | DMDs vs DMDs, placebo | ARR<br>% staken vanwege bijwerkingen<br>CDP 3/6 M | Confounding bij staken vanwege bijwerkingen |
| Hauser,2017[19]<br>OPERA I en II | Fase 3 RCT dubbelblind, 96 wk | 410/417<br>411/418 | RRMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j of ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j; EDSS score 0–5,5 | Ocr IV 600 mg/24 wkn<br>IFNB-1a im 30mcg/wk | *Primair:* ARR<br>*Secundair:*<br>CDP 3/6 M; MRI eindpunten; MSFC | Definitie voor CDP wijkt af van andere RCT's met DMDs |
| Polman, 2006[20]<br>AFFIRM | Fase 3 RCT dubbelblind, 120 wk | 627<br>315 | RRMS (18–50 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; EDSS score 0–5.0 | Nata iv 300 mg 1x/4wk<br>placebo | *Primair:* 3-mnd CDP<br>*Secundair:*<br>ARR; MRI eindpunten | |
| Kappos,2010[21]<br>FREEDOMS I | fase 3 RCT, dubbelblind, 24 mnd =104 wk | 425<br>418 | RRMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j of ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j; EDSS score 0–5,5 | Fingolimod 0,5 mg<br>placebo | Primair: ARR<br>Secundair:<br>Tijd tot 3/6-mnd CDP<br>MSFC | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Calabresi, 2014[22] FREEDOMS II | Fase 3 RCT, dubbelblind, 2 jaar=104 wk | 385<br>355 | RRMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j of ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j; EDSS score 0–5,5 | Fingolimod 0,5 mg<br>placebo | Primair: ARR<br>Secundair:<br>Tijd tot 3-mnd CDP; MSFC; MRI eindpunten | Imputatie van gemiste uitkomsten |
| Cohen, 2020[23] TRANSFORMS | RCT, dubbelblind, 52 wk | 431<br>435 | RRMS (18–55 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j of ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j; EDSS score 0–5,5 | Fingolimod 0,5 mg/dag<br>INFB-1a im 30ug1x/wk | | niet meegenomen in NMA van Liu |
| Cree, 2020[24] ASSESS | fase 3b RCT, deels geblindeerd 52 wk | 352<br>342 | RRMS (18–65 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; ≥ 2 relapses in de afgelopen 2 j; EDSS score 0–6,0 | Fingolimod 0,5 mg/dag<br>Fingolimod0,25mg/dag<br>Gla sc 20 mg/dag | *Primair:* ARR<br>*Secundair:*<br>MRI eindpunten | alleen blindering voor beoordelaar en dosering;<br>niet meegenomen in NMA van Liu |
| Giovannoni,2010 [25] CLARITY | fase 3 RCT, Follow-up 96 weken | 433<br>437 | RRMS (18–65 j) met ≥ 1 relapse in afgelopen j; EDSS score 0–5.5 | cladribine 3,5 mg/kg<br>placebo | Primair: ARR Secundair:<br>% zonder relapsen<br>Tijd tot 3-mnd CDP MRI eindpunten | Definitie voor CDP wijkt af van andere RCT's met DMDs |

Ofa= ofatumumab TFN=teriflunomide Ocr=ocrelizumab INFB=interferon beta Nata=natalizumab
ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate).
CDP=Aanhoudende ziekte-of invaliditeitsprogressie, bevestigd na 3/6 maanden. De definities verschillen. Deze was in de meeste studies gedefinieerd als een toename van de EDSS-score met ≥ 1,5, ≥ 1 of ≥ 0,5 bij patiënten met een EDSS-score bij baseline van respectievelijk 0, 1 tot 5 of ≥ 5,5.
RRMS= Relapsing Remitting multiple sclerose
EDSS= Expanded Disability Status Scale. De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS
RMS= Relapsing vormen van multiple sclerose (dus zowel patiënten met RRMS en SPMS) gedefinieerd als patiënten met ≥2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaren of ≥1 exacerbatie in het voorafgaande jaar [of (alleen bij Kappos), ≥1 Gd+ laesies op MRI in de voorafgaande 6 maanden.

# Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

| **Eerste auteur, jaar van publicatie** | **Reden van exclusie** |
|---|---|
| Sorensen, 2014[26] | Fase 2 studie; andere dosering en toedieningswijze van ofatumumab dan de geregistreerde dosering ( nl 2 i.v. infusies van 100, 300 of 700 mg met tussenperiode van 2 weken); follow-up van 24 weken |
| Bar-Or, 2018[27]; MIRROR studie | Fase 2b studie; dosis respons studie met andere s.c. doseringen dan is geregistreerd (3, 30, or 60 mg doses elke 12 weken, 60 mg elke 4 weken) ); placebo gecontroleerde fase bedroeg 12 weken. |
| | |

# Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

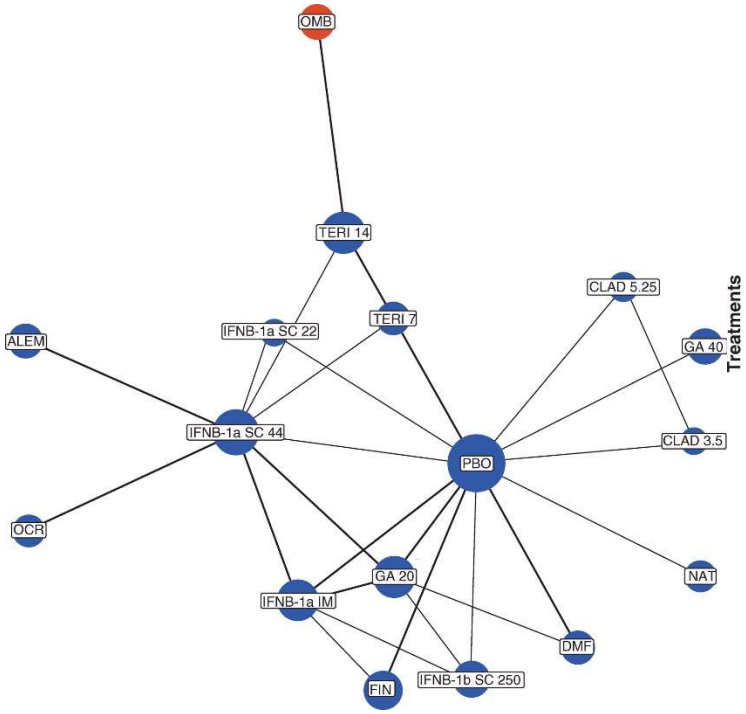
| **Organisatie, ref** | **Datum** | **Titel** |
|---|---|---|
| EMA / CBG[13] | 2021 | Samenvatting van de productkenmerken ofatumumab |
| EMA / CBG[14] | 2021 | European Public Assessment Report (EPAR) ofatumumab |
| VRA/NVN[1] | 2021 | Richtlijn Multiple Sclerose |
| ECTRIMS/EAN [10] | 2018 | ECTRIMS/EAN Richtlijn multiple sclerosis |

# Bijlage 5: Baseline tabel

| **Variabele** | **ASCLEPIOS I / II** | | **OPERA I/ II** | | **AFFIRM** | | **FREEDOMS 1** | | **FREEDOMS II** | | **TRANSFORMS** | | **ASSESS** | | **CLARITY** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Behandelarm | Ofa | TFN 14 mg | Ocr | INFB1a sc 44 | Nat a | plac ebo | Fing | placeb o | fing | plac ebo | fing | placeb o | fing | gla | cladribi ne | placebo |
| Aantal | 465/481 | 462/474 | 410/417 | 411/418 | 627 | 315 | 425 | 418 | 358 | 355 | 431 | 435 | 352 | 342 | 433 | 437 |
| Vrouw (%) | 68 / 66 | 69 /67 | 66 /65 | 66 /67 | 72 | 67 | 70 | 71 | 77 | 81 | 65 | 68 | 75 | 74 | 69 | 66 |
| Leeftijd* (jaar) | 39 /38 | 38 /38 | 37 /37 | 37 / 37 | 36 | 37 | 37 | 37 | 41 | 40 | 37 | 36 | 40 | 40 | 38 | 39 |
| EDSS-score* | 3,0 /2,9 | 2,9 /2,9 | 2,8 /2,8 | 2,8 /2,8 | 2,3 | 2,3 | 2,3 | 2,5 | 2,4 | 2,4 | 2,2 | 2,2 | 2,7 | 2,7 | 2,8 | 2,9 |
| % met RRMS | 94,2/94,0 | 93,9 /94,9 | - | - | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Ziekteduur MS vanaf begin symptomen* (j) | 8,4 /8,2 | 8,2 /8,2 | 6,7 /6,7 | 6,3/ 6,7 | 5,0 [a] | 6,0[a] | 8,0 | 8,1 | 10,4 | 10,6 | 7,5 | 7,4 | 7,4 | 7,5 | 7,9 | 8,9 |
| Ziekteduur MS vanaf diagnose* (jaar) | 5,8 /5,6 | 5,6 /5,5 | 3,8 /4,2 | 3,7 /4,1 | | | - | - | | | 4,8 | 4,9 | 4,3 | 4,7 | - | - |
| Aantal T1-Gd+ laesies* | 1,7 /1,6 | 1,2 /1,5 | - | - | 2,2 | 2,0 | 1,6 | 1,3 | 1,3 | 1,2 | 1,0 | 1,1 | 1,7 | 1,6 | 1,0 | 0,8 |
| Aantal T2 laesies* | - | | 51 /49 | 51 /51 | - | - | | | | | | | | | | |
| Totaal volume T2 laesies* ($cm^3$) | 13,2/14,3 | 13,1 /12,0 | 10,8 /10,7 | 9,7 /10,6 | - | - | 6,1 | 6,1 | 5,5 | 5,6 | 5,2 | 4,9 | 10,3 | 8,8 | 14,8 | 14,3 |
| *% met eerder DMD gebruik* | 59 /59% | 61/62% | 26 /27 % | 29 /25 % | - | - | 43 | 40 | 74 | 73 | 55 | 56 | 52 | 55 | 26 | 33 |
| Aantal relapsen in het afgelopen jaar * | 1,2 /1,3 | 1,3 /1,3 | 1,3 /1,3 | 1,3 /1,3 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,4 | 1,4 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,4 | 1,4 | - | - |
| Aantal relapsen in de afgelopen twee jaar* | - | - | - | - | - | - | 2,1 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,3 | 2,3 | 2,2 | 2,2 | - | - |

- geen waarde gevonden. * gemiddeld [a] mediaan

# Bijlage 6: Netwerken en uitkomsten NMA op ARR en CPD 3/6M



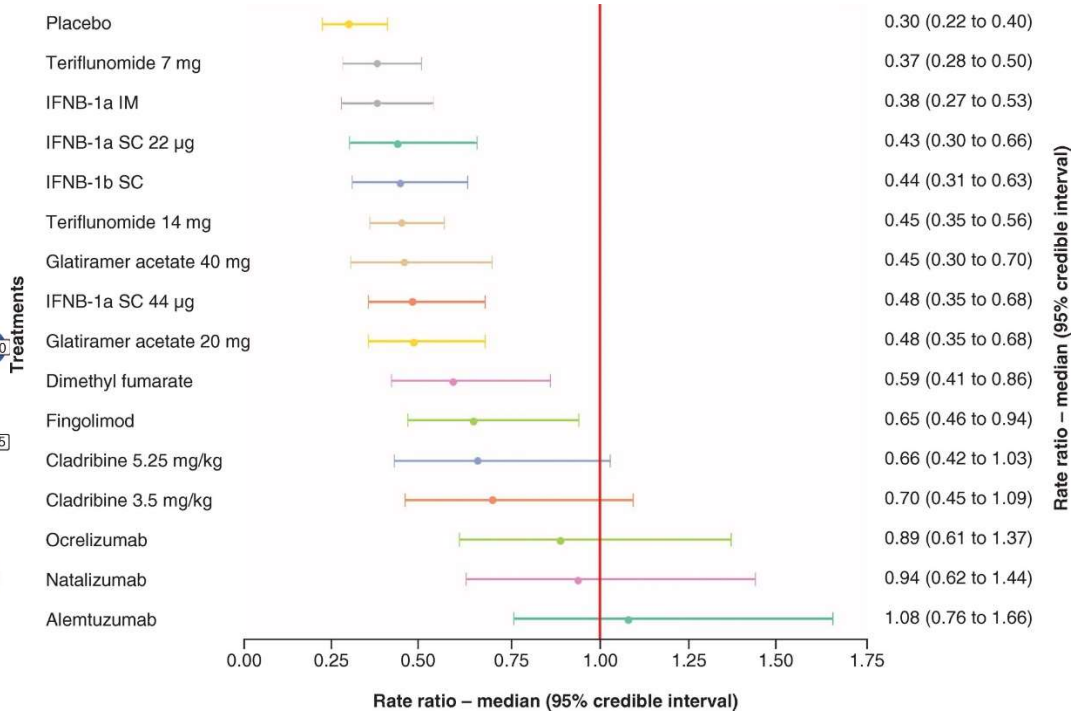
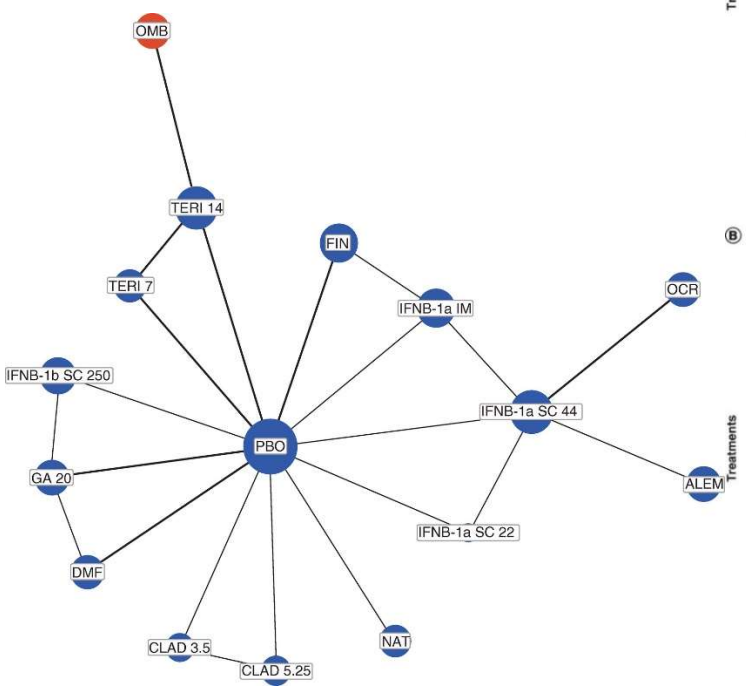




**Fig. 1. Netwerk diagram voor de ARR (Samjoo, 2020).**
ALEM: Alemtuzumab; ARR: Annualized relapse rate; CLAD: Cladribine; DMF: Dimethyl fumaraat; FIN: Fingolimod; GA: Glatirameer acetaat; IFNB: Interferon bèta; IM: Intramusculair; NAT: Natalizumab; OCR: Ocrelizumab; OMB: Ofatumumab; PBO: Placebo; SC: Subcutaan; TERI: Teriflunomide.

**Fig. 2. NMA resultaten op de ARR van ofatumumab vs. comparator (Samjoo, 2020).**
ARR: Annualized relapse rate; IFNB: Interferon beta; IM: Intramusculair; NMA: Network meta-analysis; SC: Subcutaan.



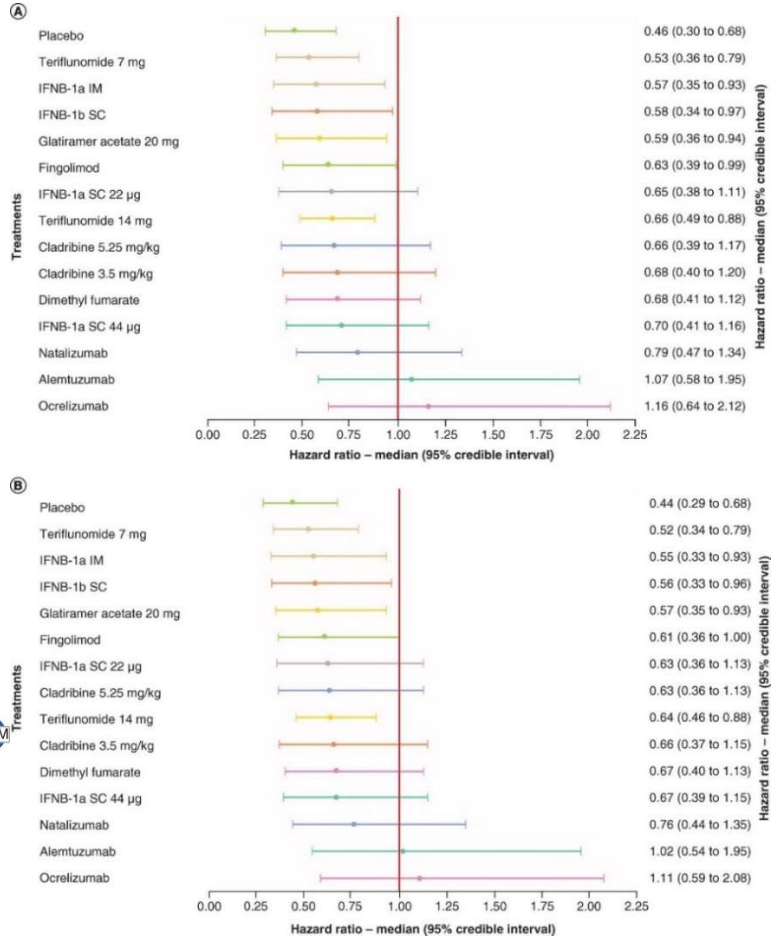
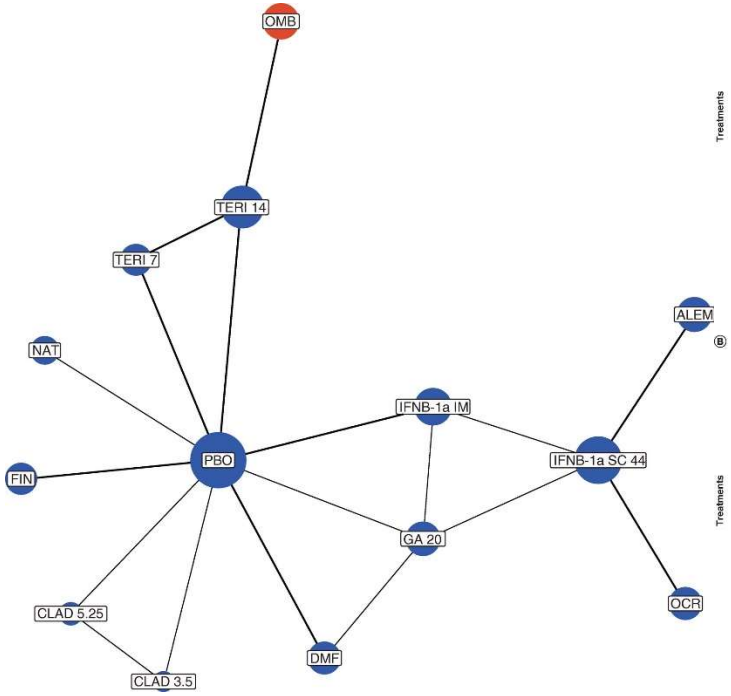




**Fig. 3. Network diagram voor de tijd tot CDP-3M (Samjoo, 2020).**

**Fig. 4. NMA resultaten van Tijd tot CDP-3M voor ofatumumab vs comparator (uit Samjoo, 2020).**

Resultaten voor: analyse (A) op basis van de voorafgedefinieerde criteria en analyse; (B) op basis van de OPERA-aligned criteria.

CDP: aanhoudende ziekteprogressie (Confirmed disability progression); IFNB: Interferon beta; IM: Intramusculair; NMA: Network meta-analysis; SC: Subcutaan.



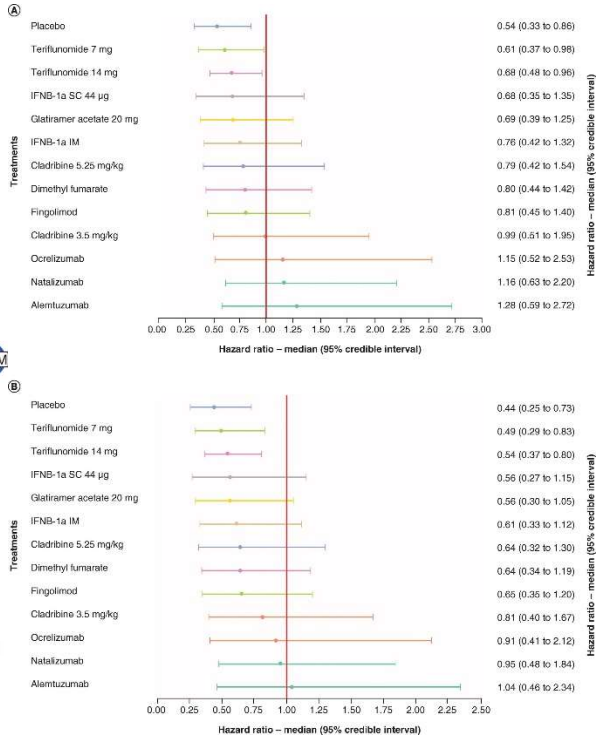




**Fig. 5.Network diagram voor de tijd tot CDP-6M (Samjoo, 2020).**

**Fig. 6. NMA resultaten Time to CDP-6M ofatumumab vs comparator (uit Samjoo, 2020).**
Resultaten voor: analyse (A) op basis van de vooraf gedefinieerde criteria en analyse (B) op basis van de OPERA-aligned criteria
CDP: Confirmed disability progression; IFNB: Interferon beta; IM: Intramusculair; NMA: Network meta-analysis; SC: Subcutaan.

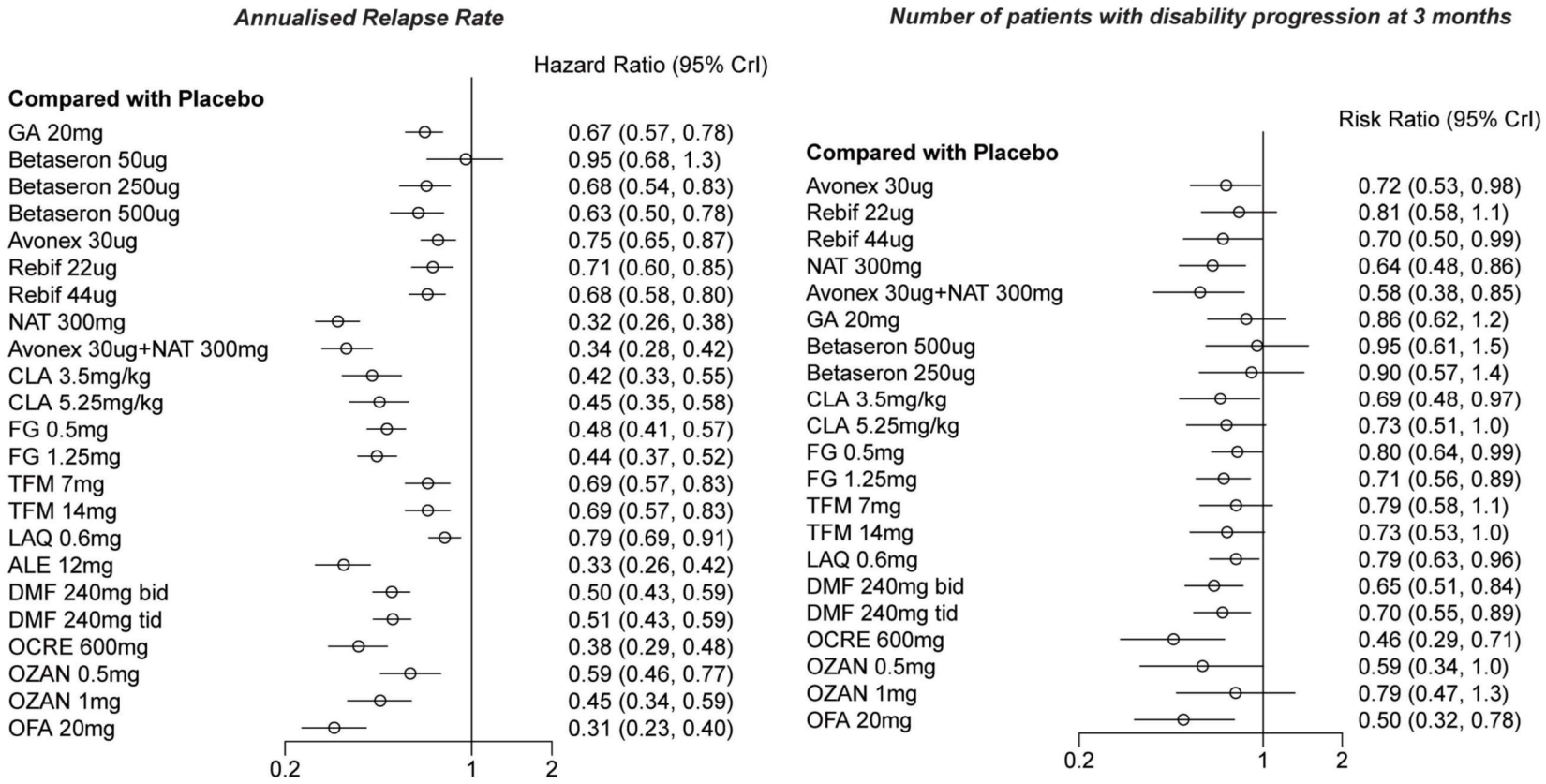
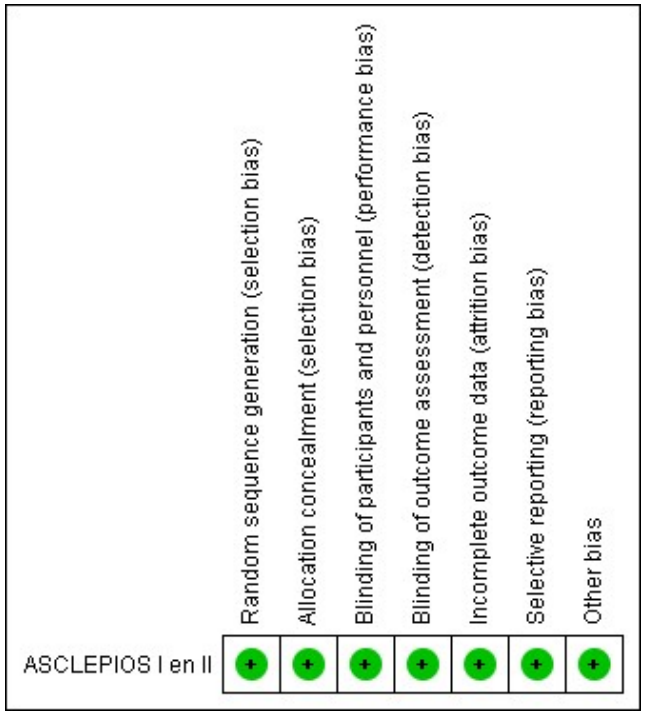



**Fig 7 Uitkomsten Liu, 2021** uit **NMA op ARR en CDP 3M**

GA: glatirameer; NAT: natalizumab; CLA: cladribine; FG: Fingolimod; TFM: Teriflunomide; DMF: Dimethylfumaraat; Ozan: Ozanimod.

# Bijlage 7: Beoordeling risico op bias




Ook volgens de netwerk metanalyses van Liu, 2021 en Samjoo, 2020 is het risico op bias in de ASCLEPIOS studies laag.

# Bijlage 8: Uitkomsten gunstige effecten van ofatumumab vs. teriflunomide in ASCLEPIOS en in subpopulaties van de vraagstelling

| | ASCLEPIOS I<br>(mediaan 1,6 jr)* | ASCLEPIOS II<br>(mediaan 1,6 jr)* | ASCLEPIOS I en II<br>Subgroep eerder behandeld ** | ASCLEPIOS I en II<br>Subgroep HDA therapie-naïef** |
|---|---|---|---|---|
| Behandelarmen | Ofatumumab (n=465)<br>vs<br>Teriflunomide (n=462) | Ofatumumab (n=481)<br>vs<br>teriflunomide(n=474) | Ofatumumab (n=508)<br>vs<br>teriflunomide (n=518) | Ofatumumab (n=113)<br>vs<br>teriflunomide (n=104) |
| ARR *(95%BI)*<br>-ofatumumab<br>-teriflunomide | 0,11 (0,09–0,14)<br>0,22 (0,18-0,26)<br><br>Rate Ratio: 0,49 (0,37-0,65) P<0,001<br><br>50,5% reductie ten opzichte van TFN | 0,10 (0,08–0,13)<br>0,25 (0,21-0,30)<br><br>Rate Ratio: 0,42 (0,31-0,56) P<0,001<br><br>58,5% reductie ten opzichte van TFN | 0,13 (0,11-0.16<br>0,29 (0,25-0,34)<br><br>Rate Ratio: 0,46 (0,36-0,59) P<0,001<br><br>54% reductie ten opzichte van TFN | 0,12 (0,07-0.18)<br>0,23 (0,16-0,33)<br><br>Rate Ratio: 0,504 (0,29-0,87) p=0.014<br><br>49,6% reductie ten opzichte van TFN |
| | Ofatumumab (n=923) vs teriflunomide (n=921) | | Ofatumumab (n=520) vs. TFN (n=524) | Ofatumumab (n=116) vs. TFN (n=105) |
| % *CDP 3M (95%BI)*<br>-ofatumumab<br>-teriflunomide | 10,9% (88/944)<br>15,0% (125/931)<br><br>Risico op CDP3M:<br>HR = 0,66; 95% BI 0,50-0,86)<br>P<0,002*; 34,4% reductie*; *(bron ook SmPC)* | | 7,5% (39/520)<br>13,2% (69/524)<br><br>Risico op CDP3M:<br>HR = 0,54; 95% BI 0,36-0,73)<br>P<0,002*; 46,5% reductie*; | 8,6% (10/116)<br>14,3% (15/105)<br><br>Risico op CDP3M:<br>HR = 0,56; 95% BI 0,25-1,27) ns<br>P=1,68*; 43,8% reductie*; |
| % *CDP 6M (95%BI)*<br>-ofatumumab<br>-teriflunomide | *8,1% (71/944)*<br>*12,0% (99/931)*<br><br>*HR = 0,68; 95% BI 0,50-0,92 p<0,01;* een 32,5 % reductie *(bron ook SmPC)* | | 6,2% (32/520)<br>10,3% (54/524)<br><br>HR = 0,56; 95% BI 0,36-0,87)<br>P=0,01*; 44 % reductie*; | 5,2% (6/116)<br>11,4% (12/105)<br><br>HR = 0,44; 95% BI 0,16-1,204) ns<br>P=0,10*; 56% reductie*; |

** data uit Hauser, 2020 en SmPC; ** Gegevens overgenomen uit niet-gepubliceerde posthoc subgroepanalyses aangeleverd door Novartis.*
*CDP 3M = % met 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie CDP 6M = % met 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie HDA= hoge ziekte activiteit;=≥ 2 relapsen in het afgelopen jaar.*
*TFN=teriflunomide*

# Literatuur


1. VRA. Richtlijn Multiple Sclerose. 2021. Geraadpleegd op september 2021 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/startpagina_-_multiple_sclerose_ms.html.
2. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport ofatumumab (Arzerra®) bij de indicatie 'Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) bij patiënten die refractair zijn voor fludarabine en alemtuzumab'. 2011. Geraadpleegd op oktober 2021 via file:///C:/Users/m0a/Downloads/Ofatumumab+(Arzerra)+bij+Chronische+lymfatische+leukemie.pdf.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014; 83: 278-86.
4. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Ann Neurol 2016; 80: 499-510.
5. CFH. Farmacotherapeutisch rapport dimethylfumaraat (Tecfidera®) 2013.
6. ZIN. Monitor MS-geneesmiddelen. 2019. Geraadpleegd op oktober 2021 via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/06/13/monitor-ms-geneesmiddelen-2019.
7. MSWeb. Niet 1 op 1000 maar 1 op 500 heeft MS. 2020. Geraadpleegd op september 2021 via https://msweb.nl/wat-is-ms/diagnose/1-op-500-heeft-ms/.
8. MS International Federation. Atlas of MS. Total number of people with MS. 2020. Geraadpleegd op oktober 2021 via https://www.atlasofms.org/map/netherlands/epidemiology/number-of-people-with-ms.
9. NVN. hoofdstuk 2 'Ziektemodulerende Behandeling van MS' in modulaire richtlijn Multiple Sclerose (MS). 2020. Geraadpleegd op september 2021 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/ziektemodulerende_behandeling_van_ms.html.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2018; 24: 96-120.
11. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015.
12. European Medicines A. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis Rev 2. 2015. Geraadpleegd op september 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
13. EMA. SmPC Kesimpta. 2021. Geraadpleegd op oktober 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_nl.pdf.
14. EMA. EPAR Kesimpta ofatumumab. 28 January 2021. EMA/160608/2021. Geraadpleegd op oktober 2021 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine 2020; 383: 546-57.
16. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network

meta-analysis. J Comp Eff Res 2020; 9: 1255-74.
17. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. J Comp Eff Res 2021; 10: 495-507.
18. Liu Z, Liao Q, Wen H, et al. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Autoimmun Rev 2021; 20: 102826.
19. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376: 221-34.
20. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 899-910.
21. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 387-401.
22. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014; 13: 545-56.
23. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 402-15.
24. Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR, et al. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2020; 78: 1-13.
25. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 416-26.
26. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. Neurology 2014; 82: 573-81.
27. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. Neurology 2018; 90: e1805-e14.

Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van ofatumumab Kesimpta® voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van MS met actieve ziekte, die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum februari 2022
Status Definitief

# Colofon


| | |
|---|---|
| Zaaknummer | 2021007624 |
| Volgnummer | 2021013843 |
| Contactpersoon | mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris<br>AWaal@zinl.nl |
| Auteur(s) | Dhr. A.H. Huisman |
| Afdeling | Sector Zorg, afdeling Pakket |
| Team | Geneesmiddelen |
| Fabrikant | Novartis Pharma BV |

# 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
2.2 Substitutie—8
2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
2.4 Aannames—11

**3 Budgetimpactanalyse—13**
3.1 Budgetimpact—13

**4 Conclusie—15**

**5 Referenties—17**

# 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als ofatumumab (Kesimpta®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. 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.

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Ofatumumab (Kesimpta®) is geregistreerd voor 'behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van mutiple sclerosis (MS) met actieve ziekte, die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken'. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS), die eerder zijn behandeld met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel of behandelnaïeve patiënten met zeer actieve RMS. [1]

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

MS wordt onderverdeeld in 3 categorieën: relapsing vormen van MS (RMS) waar secundair progressieve MS (SPMS) en relapsing remiting multiple sclerosis (RRMS) onderdeel van zijn; en primair progressieve MS (PPMS). Op basis van meerdere bronnen wordt de verdeling van patiënten over deze fenotypen in de prevalente groep geschat op 42,5% RRMS, 42,5% SPMS en 15% PPMS [2, 3], deze percentages zijn gevalideerd voor de Nederlandse setting door klinische experts. Initiele diagnose met SPMS komt zelden voor, aangezien SPMS een vervolgstadium is van RRMS [4].

De behandeling van MS richt zich op het behandelen van klachten tijdens een relapse, maar ook op het voorkomen van een nieuwe relapse en verdere invaliditeit. Dit gebeurt voornamelijk door het gebruik van ziekte-modificerende geneesmiddelen. In relatief korte tijd zijn veel nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van MS op de markt gekomen en toegelaten tot het basispakket. [3]

In het addendum uit 2021 van de richtlijn Multiple Sclerose van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie uit 2012, 'Ziektemodulerende behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen' wordt onderscheid gemaakt in eerste, tweede en derdelijns middelen. [5] Deze geneesmiddelen worden ook wel disease modifying drugs (DMDs) genoemd. Momenteel staan in de richtlijn tien geregistreerde MS-geneesmiddelen die vanuit het basispakket worden vergoed genoemd. Voor PPMS is alleen ocrelizumab geregistreerd.

Voor RMS, waarvoor ofatumumab is geregisterd, zijn zowel eerstelijns als tweedelijns middelen beschikbaar. De richtlijn geeft aan dat eerstelijnstherapie over het algemeen minder effectief is dan tweedelijnstherapie, maar wel een lager risicoprofiel heeft. Tweedelijnstherapie is over het algemeen effectiever, maar brengt ook meer risico op bijwerkingen met zich mee. Over het algemeen starten patiënten dus met een eerstelijnsmiddel en gaan verder met een tweedelijnsmiddel bij onvoldoende werkzaamheid. Bij patiënten met zeer actieve relapsing vormen van

MS wordt geadviseerd direct te starten met een meer effectief, en meer risicovolle DMD. In de richtlijn is de indeling als volgt:

Eerstelijns DMDs:
- interferon-β /peginterferon-β
- glatirameeracetaat
- teriflunomide
- dimethylfumaraat

Tweedelijns DMDs:
- alemtuzumab
- cladribine
- fingolimod
- natalizumab
- ocrelizumab
- siponimod

Op basis van het 'Standpunt ofatumumab' en de richtlijn 'Ziektemodulerende behandeling van multipele sclerose bij volwassenen' wordt vergoeding aangevraagd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS), die eerder zijn behandeld met ten minste één ziektemodificerend geneesmiddel of behandelnaïeve patiënten met zeer actieve RMS. Zoals in het FT-rapport beschreven wordt, worden zowel alemtuzumab als siponimod slechts zeer beperkt ingezet in patiënten met RMS. Om deze reden worden deze geneesmiddelen buiten beschouwing gelaten in deze budgetimpactanalyse. In deze budgetimpactanalyse wordt ofatumumab daarom vergeleken met andere tweedelijns therapieën: cladribine, fingolimod, natalizumab en ocrelizumab..

# 2 Uitgangspunten

## 2.1 Aantal patiënten

*Prevalentie*
Volgens de MS monitor van Zorginstituut Nederland waren er in 2016 17.160 patiënten met MS. [3] De meest recente update van de MS Atlas uit 2020 schat de Nederlandse prevalentie van MS op 25.646 in 2019. [6] Meerdere klinische experts geven aan dat de schatting van de MS Atlas het meest waarschijnlijk is. Van deze patiënten komt volgens de indicatie en voorlopige plaatsbepaling van ofatumumab ongeveer 85% (42,5% RRMS, 42,5% SPMS) in aanmerking voor behandeling, dat zijn 25.646*85%= 21.799 patiënten. Niet al deze patiënten maken gebruik van een DMD. Het is niet de verwachting dat patiënten die op dit moment geen gebruik maken van een DMD wel ofatumumab zullen gaan gebruiken. Om deze reden is het aantal gebruikers van DMDs relevant.

In de monitor MS uit 2019 van het Zorginstituut Nederland is bepaald dat in 2019 13.243 gebruikers van DMDs waren. In 2020 waren er 13.443 gebruikers bekend op basis van data uit de GIP databank. [3, 7] Wanneer een patiënt switcht van de ene naar de andere DMD wordt deze patiënt bij beide als gebruiker geteld, wat enige dubbeltelling geeft. De Monitor MS heeft het switchgedrag van patiënten geanalyseerd en concludeert dat 30-40% van de gebruikers van DMDs binnen vijf jaar wisselt van medicatie (ongeveer 8% per jaar). Op basis hiervan wordt in 2020 het aantal unieke gebruikers gelijk gesteld aan 12.447 (13.443/108 * 100) [3]

Aangezien ofatumumab volgens de huidige aanname alle DMDs kan substitueren is dit aantal de basis voor de bepaling van de prevalentie van MS patiënten die mogelijk ofatumumab gaan gebruiken.

*Incidentie en overlijden*
Het aantal gebruikers van DMDs is tussen 2013 en 2020 met gemiddeld 6,69% per jaar gegroeid. Het Zorginstituut gaat uit van de jaarlijkse groei van 6,69% voor de komende jaren en schat op basis hiervan het aantal DMD gebruikers in de komende jaren (jaar 1, 2 en 3 na opname in het pakket). Deze 6,69% is het verschil tussen het aantal incidente patiënten wat start en het aantal patiënten wat stopt met het gebruik van een DMD per jaar. Op basis van het aantal patiënten in 2020 wordt het aantal patiënten in 2021 (12.447*1.1669 = 13.279) en 2022 (13.279*1.1669 = 14.167) geschat. Het Zorginstituut neemt 2022 (14.167) als jaar 1.

*Marktpenetratie*
Op dit moment zijn er in de geldende richtlijn 10 behandelmogelijkheden voor RMS wanneer eerste- en tweedelijnsbehandeling worden opgeteld [5]. Het marktaandeel van ocrelizumab, wat net als ofatumumab een CD20-antilichaam is, had in jaar 1, 2 en 3 na introductie een marktpenetratie van ongeveer 5% , 11% en 11% respectievelijk. Ocrelizumab is voor zowel PPMS als RMS geregistreerd, wat voor een hogere totale marktpenetratie kan zorgen. Ofatumumab kan echter wel in een thuissituatie worden toegediend omdat het subcutaan kan worden toegediend en niet intraveneus zoals ocrelizumab. Het is lastig om de exacte marktpenetratie te voorspellen. Het Zorginstituut neemt aan dat ofatumumab de marktpenetratie volgt van ocrelizumab.

Ofatumumab heeft een oplaaddosering in de eerste maand waardoor patiënten in het jaar dat ze starten meer doseringen krijgen dan wanneer ze in onderhoudsbehandeling zijn [8]. Er is om deze reden onderscheid gemaakt tussen patiënt die in de oplaadfase (hier gedefinieerd als eerste half jaar van de behandeling) zitten en patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ofatumumab**

| **Jaar:** | **1** | **2** | **3** |
|---|---|---|---|
| Aantal DMD gebruikers | 14.167 | 15.115 | 16.125 |
| Marktpenetratie | 5% | 11% | 11% |
| Totaal aantal patiënten op ofatumumab | 708 | 1.663 | 1.774 |
| - waarvan in oplaadfase | 708 | 954 | 111 |
| | | | |
| **Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ofatumumab in aanmerking komt** | **708** | **1.663** | **1.774** |

*Off-label gebruik/indicatie uitbreidingen*
Er lopen op dit moment geen studies met betrekking tot indicatie uitbreiding van ofatumumab binnen MS. Het Zorginstituut acht op dit moment off-label gebruik niet waarschijnlijk.

## 2.2 Substitutie

Ofatumumab wordt vergeleken met de tweedelijns DMD's, het zal naar verwachting ook deze geneesmiddelen substitueren. Dit zijn:

Tweedelijns DMDs:
- fingolimod
- natalizumab
- ocrelizumab
- cladribine

In de berekening van de substitutie van extramurale geneesmiddelen gaat het Zorginstituut in principe uit van het farmaciebudget, hieronder vallen alleen geneesmiddelen die zelf ook onder het GVS vallen. Dit geeft echter een vertekend beeld bij de beoordeling van geneesmiddelen die zelf onder het GVS vallen waarbij de te substitueren behandeling niet onder het GVS valt, maar via een add-on bekostigd worden. Wanneer sprake is van substitutie van geneesmiddelen die via een add-on bekostigd worden neemt het Zorginstituut dit wel op in haar budgetimpactanalyse. Het Zorginstituut kies hiervoor omdat besparingen op add-on geneesmiddelen wel duidelijk geregistreerd worden. Het Zorginstituut laat in haar conclusie en berekeningen duidelijk zien welke kosten onder het extramurale farmaciebudget vallen (GVS) en welke onder de intramurale kosten vallen (add-on).

Van deze tweedelijns geneesmiddelen vallen fingolimod en cladribine onder het GVS en daarmee formeel gezien onder het extramurale (farmacie)budget. De overige middelen worden in het ziekenhuis ingezet en vallen onder het intramurale (ziekenhuis)budget. Echter geldt voor al deze middelen dat ze via een add-on bekostigd worden, dus geeft het Zorginstituut de kosten van de middelen apart weer.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

*Apotheek inkoopprijs*
De apotheek inkoopprijs (AIP) van een auto-injector ofatumumab met daarin 20 mg ofatumumab zal €1.673,83 bedragen.

*Behandelschema + aantal behandelingen per jaar*
Ofatumumab wordt eenmaal per maand met een dosering van 20 mg toegediend. De behandeling kent een oplaaddosering van 20 mg in week 0, 1 en 2. Vervolgens vindt toediening eenmaal per maand plaats vanaf week 4 [1]. Patiënten krijgen dus in de eerste 5 weken van behandeling 4 doses. Een gemiddelde maand heeft 30,4 dagen, waardoor de vierde injectie in week vier (d.w.z. de eerste onderhoudsinjectie) plaats zal vinden tussen dag 29 en 35. Tachtig procent van deze dagen valt in de eerste week van de tweede maand en de gemiddelde patiënt zal 11 onderhoudsinjecties in het eerste behandeljaar krijgen. Dit komt neer op 14 injecties in het eerste behandeljaar (3 oplaaddoses en 11 maandelijkse onderhoudsdoses). In ieder daaropvolgend jaar ontvangt iedere patiënt 12 doseringen. De behandeling met ofatumumab is chronisch.

De kosten voor het eerste jaar van behandeling zijn: 14* €1.673,83 = €23.434. Omdat patiënten gemiddeld halverwege het kalenderjaar starten met ofatumumab zullen zij in het jaar dat ze starten gemiddeld 3 oplaaddoses en 5 maandelijkse doses ontvangen. De kosten voor deze patiënten in deze 6 maanden zijn 8* €1.673,83 = €13.390,64. Dit bedrag wordt aangehouden als de kosten voor de oplaadfase.

De kosten voor een onderhoudsbehandeling zijn: 12* €1.673,83 = €20.086 per jaar.

*Therapietrouw*
Omdat er geen andere gegevens beschikbaar zijn wordt aangenomen dat de therapietrouw van alle DMDs 100% is.

*Substitutie*
Er wordt een gewogen gemiddeld substitutiebedrag berekend, waarbij het gewicht afhankelijk is van het markaandeel van het product volgens de GIP databank. Het behandelschema, de AIP, de jaarlijkse behandelkosten en het gemiddelde substitutiebedrag is weergegeven in Tabel 3. Ocrelizumab kent een oplaaddosering (start met 300mg, na 2 weken wederom 300mg, hierna elk half jaar 600 mg). Hierdoor zijn de kosten in het eerste half jaar van behandeling hoger. Hierdoor zijn de daadwerkelijk te substitueren kosten van de DMDs in het eerste half jaar van gebruik in de praktijk hoger dan hier weergeven.

Van het totaal aantal tweedelijns patiënten wordt 65% intramuraal behandeld en 35% extramuraal.

**Tabel 2: Kosten per patiënt van de te substitueren DMDs**

| **Geneesmiddel** | ***Stuks per verpakking*** | ***AIP*** | ***Dosering*** | ***DDD per verpak-king*** | ***Kosten per DDD*** | ***Prijs per jaar (365,25 dagen)*** | ***Marktaandeel binnen extra/intramuraal (totaal marktaandeel)*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Geneesmiddelkosten extramuraal (GVS)*** | | | | | | | |
| Fingolimod (GILENYA CAPSULE 0.5MG) | 28 | € 1.616,85 | 0.5mg | 28 | € 57,74 | € 21.091,28 | 90% (32%) |
| Cladribine (MAVENCLAD TABLET 10MG) | 1 | € 2.095,22 | 0,19mg | 52,14 | € 40,18 | € 14.676,56 | 10% (3%) |
| **Totale kosten per jaar *extramuraal* – gewogen gemiddelde (marktaandeel)** | | | | | | | **€ 7.218,28 (35%)** |
| ***Geneesmiddelkosten intramuraal (add-on)*** | | | | | | | |
| Ocrelizumab (OCREVUS INFVLST CONC 300MG/10ML (30MG/ML) FLACON) | 1 | € 5.609,31 | 3.29mg | 91,19 | € 61,52 | € 22.468,63 | 58% (39%) |
| Natalizumab (TYSABRI INFVLST CONC 20MG/ML FLACON 15ML) | 15 | € 1.323,90 | 10mg | 30 | € 44,13 | € 16.118,50 | 42% (26%) |
| **Totale kosten per jaar intramuraal – gewogen gemiddelde (marktaandeel)** | | | | | | | **€ 12.930,79 (65%)** |
| **Totale kosten per jaar intramuraal + extramuraal – gewogen gemiddelde** | | | | | | | **€ 20.149,07** |
| **Totale kosten eerste half jaar intramuraal + extramuraal – gewogen gemiddelde** | | | | | | | **€ 10.074,54** |

In tabel 3 worden de jaarlijkse kosten van ofatumumab en het marktgewogen gemiddelde van de DMDs weergeven.

**Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van ofatumumab en overige DMDs bij behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van MS met actieve ziekte, die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken**

| | ***ofatumumab*** | ***DMDs*** |
|---|---|---|
| Doseringen jaar 1 | 8 | Zie tabel 3 |
| Inkoopkosten per dosis (AIP) | €1.673,83 | Zie tabel 3 |
| Kosten jaar 1 | €13.390,64 | € 10.074,54 |
| | | |
| Dosering onderhoud per jaar | 12 | Zie tabel 3 |
| Inkoopkosten per dosis (AIP) | €1.673,83 | Zie tabel 3 |
| Kosten onderhoudsdosering | € 20.085,96 | € 20.149,07 |
| | | |
| **Totale kosten – jaar 1 (eerste 6 maanden)** | **€13.390,64** | **€ 10.074,54** |
| **Totale kosten per jaar - onderhoud** | **€ 20.085,96** | **€ 20.149,07** |

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal gebruikers van DMDs in de Monitor MS geneesmiddelen en de GIP databank geven de beste benadering voor het aantal patiënten met RRMS en actieve SPMS dat behandeld wordt met een DMD en dus in aanmerking komt voor behandeling met ofatumumab.
- Het aantal DMD gebruikers groeit jaarlijks met 6,69%
- Ofatumumab zal andere tweedelijns behandelingen met andere DMDs substitueren.
- Het marktaandeel van ofatumumab in jaar 1, 2 en 3 na introductie wordt gebaseerd op het marktaandeel van ocrelizumab.
- Nieuwe gebruikers van ofatumumab stromen halverwege het jaar in.
- De substitutiekosten van andere DMDs worden berekend aan de hand van het marktaandeel van deze geneesmiddelen in 2020 volgens de GIP databank.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw

# 3 Budgetimpactanalyse

## 3.1 Budgetimpact

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer ofatumumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van MS met actieve ziekte, die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken.
In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Het Zorginstituut merkt wel op dat er overige besparingen zijn doordat ofatumumab subcutaan toegediend wordt wat de patiënt thuis kan uitvoeren. Hierdoor worden kosten bespaard die gemaakt worden door de toediening van ocrelizumab en natalizumab.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ofatumumab aan het behandelarsenaal voor behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van MS met actieve ziekte, die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken – scenario 1**

| | | | | **Besparingen door substitutie DMDs** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Jaar** | **Markt-penetratie** | **Aantal patiënten** | **Totale kosten/jaar ofatumumab** | **Totale kosten/jaar Extramurale DMDs** | **Totale kosten/jaar intramurale DMDs** | **Totale kosten/jaar inclusief substitutie** |
| 1 | 5% | 708 | € 9.480.573 | € 2.555.271 | € 4.577.500 | € 2.347.802 |
| 1a | 5% | 708 | € 9.480.573 | € 2.555.271 | € 4.577.500 | € 2.347.802 |
| 1b | - | - | - | - | - | - |
| 2 | 11% | 1663 | € 27.015.616 | € 8.560.879 | € 15.335.920 | € 3.118.817 |
| 2a | 11% | 954 | € 12.774.671 | € 3.443.119 | € 6.167.988 | € 3.163.563 |
| 2b | 11% | 709 | € 14.240.946 | € 5.117.760 | € 9.167.932 | € -44.746 |
| 3 | 11% | 1774 | € 34.889.313 | € 12.404.613 | € 22.221.566 | € 263.133 |
| 3a | 11% | 111 | € 1.486.361 | € 400.615 | € 717.659 | € 368.088 |
| 3b | 11% | 1663 | € 33.402.951 | € 12.003.999 | € 21.503.907 | € -104.955 |

a= patiënten die starten met ofatumumab (oplaadfase , 6 maanden behandeling), b= prevalente patiënten (12 maanden behandeling)

# 4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, marktpenetratie, therapietrouw, substitutie etc. zal opname op lijst 1B van het GVS van ofatumumab (Kesimpta®) bij behandeling van volwassen patiënten met relapsing vormen van MS met actieve ziekte, die is gedefinieerd door klinische of beeldvormende kenmerken gepaard gaan met een budgetimpact van €0,3 miljoen wanneer rekening wordt gehouden met zowel extra- als intramurale geneesmiddelkosten.

Hierbij bestaat voornamelijk onzekerheid over de marktpenetratie. Het Zorginstituut wil opmerken dat de daadwerkelijke kosten van de gebruikte DMDs door de oplaaddosering hoger zijn dan gepresenteerd. Echter is het ook mogelijk dat voor de intramurale geneesmiddelen een vertrouwelijk prijsarrangement is afgesproken met de zorgverzekeraars, wat de prijs van de intramurale middelen in deze budgetimpactanalyse zou overschatten. Ook zou de introductie van ofatumumab kunnen zorgen voor een verschuiving van intramuraal gebruikt ocrelizumab naar extramuraal ofatumumab omdat dit mogelijk goedkoper is voor ziekenhuizen. De grootte van deze effecten is voor het Zorginstituut niet te bepalen. Daarom zijn deze effecten niet meegenomen in de berekeningen. Tot slot worden doordat ofatumumab thuis toegediend kan worden, toedieningskosten bespaard .

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 januari 2022.*

# 5 Referenties

1. European Medicines Agency. DRAFT Samenvatting van de productkenmerken. Kesimpta. 2021. data on file.
2. Uitdehaag B, Kobelt G, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. Mult Scler 2017; 23: 117-29.
3. Nederland. Z. Monitor MS-geneesmiddelen 2019. . 2019.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014; 83: 278-86.
5. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Ziektemodulerende behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen. 2021. 2021.
6. MS International Federation. MS Atlas 2020. Total number of people with MS: MS International Federation; 2020.
7. Nederland. Z. GIP databank - MS middelen. 2020.
8. European Medicines Agency. Summary of opinion Kesimpta (ofatumumab). 2021. from https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kesimpta_en.pdf.