



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022025210

Datum 25 oktober 2022
Betreft Brieffrapport natalizumab SC (Tysabri®)

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

Annemieke Waal
awaal@zinl.nl

Onze referentie

2022025210

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 27 september 2022 (CIBG-22-04456) heeft u Zorginstituut Nederland een advies gevraagd over de plaats van het geneesmiddel natalizumab voor subcutane toediening (natalizumab SC) (Tysabri®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Voorstel registratiehouder

De registratiehouder claimt dat natalizumab SC (Tysabri®) een therapeutisch gelijke waarde heeft met het reeds in het GVS opgenomen geneesmiddel ofatumumab (Kesimpta®), en stelt dat natalizumab SC onderling vervangbaar is met ofatumumab. De registratiehouder stelt derhalve dat natalizumab SC kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in een nieuw te vormen cluster met ofatumumab.

De inhoudelijke beoordeling is uitgewerkt in het bijbehorende GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Geregistreerde indicatie

Natalizumab SC is een alternatieve toedieningsvorm van natalizumab IV en is recent door de EMA goedgekeurd en als uitbreiding geregistreerd onder de merknaam Tysabri®.

Natalizumab SC is beschikbaar als 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. De geregistreerde indicatie is gelijk aan die van natalizumab IV en luidt:

Behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS) in de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (disease modifying therapy, DMT).

of

- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de magnetische kernspinresonantie (MRI) van de

hersenen of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Natalizumab SC is reeds als add-on intramuraal beschikbaar samen met het geneesmiddel natalizumab voor intraveneuze toediening (natalizumab IV) onder de merknaam Tysabri®.

Datum
25 oktober 2022

De aanvraag voor opname van natalizumab SC in het GVS betreft een aanvraag voor de gehele geregistreerde indicatie en is overeenkomstig met de huidige add-on status.

Onze referentie
2022025210

Uitkomst beoordeling (Zie GVS-rapport in bijlage)

Op basis van de beschikbare gegevens en PK/PD analyses kan worden geconcludeerd dat natalizumab SC en natalizumab IV (beiden geregistreerd onder de merknaam Tysabri®) therapeutisch uitwisselbaar zijn.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is natalizumab SC onderling vervangbaar met ofatumumab.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om natalizumab SC (Tysabri®) op te nemen in bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in een nieuw te vormen cluster met ofatumumab. De standaarddosis van natalizumab SC en van ofatumumab kan worden vastgesteld op respectievelijk 10,7 mg en 0,66 mg per dag.

Tevens adviseren wij u de volgende bijlage 2 voorwaarde voor natalizumab SC:

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS):

- 1) met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (disease modifying therapy, DMT).
- 2) met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hersenen of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: GVS-rapport natalizumab SC (Tysabri®)



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport natalizumab SC (Tysabri®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 20 oktober 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022021426
Volgnummer	2022025688
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. T.S. van Rossum
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Natalizumab SC (Tysabri®)^[1]—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Vergelijking natalizumab IV en natalizumab SC—8
 - 2.2.1 Farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek (FD)—8
 - 2.2.2 Gunstige effecten—9
 - 2.2.3 Ongunstige effecten—10
- 2.3 Vergelijking natalizumab IV en ofatumumab—10
 - 2.3.1 Gunstige effecten—11
 - 2.3.2 Ongunstige effecten—12
- 2.4 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—12
- 2.5 Standaarddosering—13
- 2.6 Conclusie plaatsing op lijst 1A—13

3 Conclusie plaatsing in GVS—15

4 Literatuur—17

1 Inleiding

In de brief van 27 september 2022 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel natalizumab voor subcutane toediening (natalizumab SC) (Tysabri®).

1.1 Natalizumab SC (Tysabri®)^[1]

Samenstelling

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS) in de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (disease modifying therapy, DMT).

of

- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hersenen of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Dosering

De aanbevolen dosis voor subcutane toediening is 300 mg per 4 weken. Aangezien elke voorgevulde spuit 150 mg natalizumab bevat, moeten twee voorgevulde spuiten aan de patiënt worden toegediend.

Voortgezette behandeling moet zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten bij wie na 6 maanden geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel is aangetoond.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van natalizumab SC. (Tysabri®) stelt dat natalizumab SC onderling vervangbaar is met ofatumumab, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in een nieuw te vormen cluster met ofatumumab. Als veiligheidsmaatregel voor gebruik van natalizumab SC moeten patiënten een negatieve JCV-antilichaamtest hebben.

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.

Tweedelijns ziektemodulerende middelen (DMDs) die in het GVS zijn opgenomen voor de indicatie RMS zijn de orale middelen 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.

Naast het cluster orale middelen is ofatumumab reeds in het GVS opgenomen als tweedelijns ziekte modulerend middel op bijlage 1B, met de volgende bijlage 2 voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met actieve relapsing multiple sclerose (RMS):

- met voortdurende inflammatoire ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met ten minste één ziektemodulerend geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van MS, of
- 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 aangekleurde laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2-laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter).

Vanwege een verschil in toedieningsweg tussen natalizumab SC en de geneesmiddelen uit het cluster 0L01BBCO V zal toetsing van onderlinge vervangbaarheid van natalizumab SC worden gedaan t.o.v. ofatumumab.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Natalizumab SC:

Behandeling van volwassenen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipale sclerose (RRMS) in de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (disease modifying therapy, DMT). of
- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar, en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hersenen of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Ofatumumab:

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

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel natalizumab SC als ofatumumab wordt subcutaan toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Zowel natalizumab SC als ofatumumab is geregistreerd voor volwassen patiënten.

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 berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van natalizumab SC ten opzichte van ofatumumab. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

2.2 Vergelijking natalizumab IV en natalizumab SC

In 2021 heeft de EMA de uitwisselbaarheid van natalizumab IV en natalizumab SC beoordeeld ^[2]. Zij kwamen daarbij tot de conclusie dat de werking van natalizumab IV en natalizumab SC sterk vergelijkbaar is. De registratie van Tysabri® werd hierna uitgebreid met natalizumab SC.

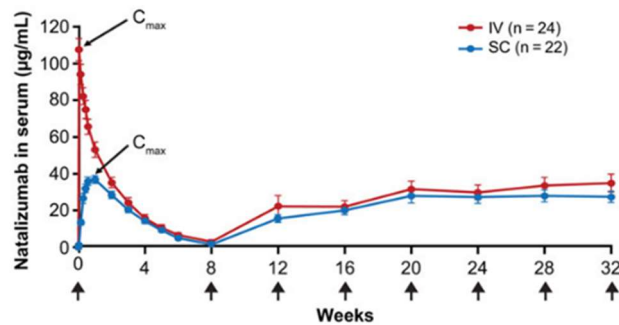
Voor de vergelijking van 300 mg/4wk natalizumab SC en 300mg/4wk natalizumab IV baseerde de EMA zich op twee klinische studies:

Studie 101MS102 (DELIVER) was een gerandomiseerde, open-label, dose-ranging fase 1 studie om de farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van SC en intramusculaire (IM) toediening van 300mg/4wk natalizumab te vergelijken met de reeds beschikbare IV toedieningsvorm in patiënten met RRMS of SPMS ^[3].

Studie 101MS206 (REFINE) was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase 2 studie met een duur van 72 weken. Geïnccludeerde patiënten hadden RRMS en minimaal 12 maanden behandeling met natalizumab ondergaan. Het doel was om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere natalizumab behandelregimes te vergelijken ^[4].

2.2.1 *Farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek (FD)*

In studie 101MS102 werd de gemiddelde serum concentratie van 300mg/4wk natalizumab IV en 300 mg/4wk natalizumab SC bijgehouden over een periode van 32 weken. De FK parameters C_{max} en AUC verschilden in de absorptie fase na eerst toediening, maar verkrijgen een vergelijkbaar profiel na herhaalde toediening over een periode van 32 weken^[3] (Figuur 1).



Figuur 1: natalizumab serum plasma concentratie na herhaalde toediening van 300 mg IV (rood) of 300 mg SC (blauw) over 32 weken.

Het verdelingsvolume verschilde licht tussen 300 mg/4wk natalizumab SC ($3,456 \pm 1,4041L$) en 300mg/4wk natalizumab toedieningsroute ($2,327 \pm 0,9598L$). De eliminatie ($t_{1/2}$) was met $272,5 \pm 84,7h$ voor de 300mg/4wk natalizumab IV groep en $291,4 \pm 72,9h$ in de 300 mg SC groep ook overeenkomend.

FD parameters werden zowel in studie 101MS102 ($\alpha 4$ -integrine saturatie, sVCAM serum concentratie en lymfocytaantallen) als in studie 101MS206 ($\alpha 4$ -integrine saturatie, CD49d expressie) bijgehouden. De resultaten toonden een overeenkomende integrine saturatie, CD49d expressie, sVCAM concentraties en lymfocytaantallen bij toediening van 300 mg/4wk natalizumab SC of 300mg/4wk natalizumab IV. Dit suggereert dat het verschil in C_{max} bij aanvang van 300mg/4wk natalizumab IV toediening niet van invloed is op het bereiken van FD effecten.

2.2.2

Gunstige effecten

Zowel studie 101MS102 en 101MS206 waren opgezet voor het onderzoeken van de vergelijkbaarheid in FK, FD, veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende natalizumab behandelregimes, waaronder 300 mg/4wk natalizumab SC en 300mg/4wk natalizumab IV. Effectiviteitsuitkomsten zijn meegenomen als exploratieve uitkomstmaten. Studie 101MS102 had primair als doel de FK en FD van natalizumab via verschillende toedieningsvormen te onderzoeken. De beoordeling van verkennende effectiviteitsuitkomsten is door de EMA gebaseerd op studie 101MS206^[2].

Het primaire eindpunt van studie 101MS206 was het cumulatieve aantal gecombineerde unieke actieve (CUA) MRI-laesies (som van nieuwe Gd+ laesies op MRI van de hersenen en nieuwe of nieuw vergrote T2 hyperintense laesies die niet geassocieerd zijn met Gd+ op T1 gewogen scans). Enkele aanvullende eindpunten waren het aantal patiënten met een relapse en de *Annualised Relapse Rate* (ARR) over 60 weken, de verandering in *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) van baseline tot na 60 weken behandeling.

Een totaal van 290 patiënten werden geïncludeerd in studie 101MS206. 54 werden gerandomiseerd naar 300mg/4wk natalizumab IV en 45 naar 300 mg/4wk natalizumab SC. De effectiviteit van de 300mg/4wk natalizumab IV en 300 mg/4wk natalizumab SC groepen was sterk overeenkomend. Er waren in beide groepen weinig nieuwe actieve Gd+ laesies en nieuwe of nieuw vergrote T2hyperintense laesies. Het totale aantal laesies was sterk overeenkomend. Op aanvullende effectiviteitsuitkomsten (waaronder ARR, EDSS, tijd tot eerste relapse) was de werkzaamheid van beide groepen ook sterk overeenkomend.

2.2.3 *Ongunstige effecten*

Voor het bepalen van de veiligheid van de 300 mg/4wk natalizumab SC vorm in vergelijking met de 300mg/4wk natalizumab IV vorm plaatste de EMA een kanttekening dat door het lage aantal patiënten dat met de target dosering en regime zijn behandeld de validiteit van de data laag is^[2].

Zowel de 300 mg/4wk natalizumab SC als de 300mg/4wk natalizumab IV regimes werden goed getolereerd in de studies en er zijn geen relevante verschillen in het optreden van (ernstige) ongunstige effecten gevonden. Hoewel immuungerelateerde ongunstige effecten zouden kunnen optreden bij SC toediening, waren er op dit gebied geen relevante verschillen tussen de SC en IV toedieningsvorm. Er was één geval van PML in de 300mg/4wk natalizumab IV groep tegen 0 gevallen in de 300 mg/4wk natalizumab SC groep.

Voor het specifieke risico op progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) waren er niet genoeg data om verschillen in risico bij gebruik van natalizumab IV of natalizumab SC te beoordelen. Echter ziet de CHMP geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op PML bij gebruik van natalizumab SC in vergelijking met natalizumab IV.

Conclusie vergelijking natalizumab IV en natalizumab SC

Op basis van het vergelijkbare FK en FD profiel en de overeenkomende werkzaamheid op de exploratieve effectiviteitsuitkomsten was er voldoende vertrouwen dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen natalizumab IV en natalizumab SC bestaan. De benefit/risk voor natalizumab SC was hiermee positief.

Het Zorginstituut onderschrijft de door de EMA geconcludeerde positieve benefit/risk van natalizumab SC in vergelijking met natalizumab IV en concludeert dat er geen klinisch relevant verschil in eigenschappen bestaat tussen natalizumab SC en natalizumab IV.

2.3 **Vergelijking natalizumab IV en ofatumumab**

Gezien de uitwisselbaarheid van natalizumab IV en natalizumab SC kan de bepaling van klinisch relevante verschillen tussen natalizumab SC en ofatumumab beoordeeld worden via de vergelijking van natalizumab IV met ofatumumab.

Recent heeft het Zorginstituut geoordeeld dat ofatumumab (Kesimpta®) vergelijkbare gunstige en ongunstige effecten heeft ten opzichte van natalizumab IV en andere tweedelijns DMDs, waaronder cladribine, fingolimod, en ocrelizumab.^[5] Voor ofatumumab is deze conclusie op basis van posthoc subgroep analyses geëxtrapoleerd naar 2 subgroepen, 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.

In een eerdere beoordeling (van cladribine in 2021) heeft het Zorginstituut tevens geoordeeld dat er sprake is van een gelijke waarde tussen cladribine, natalizumab en ocrelizumab voor deze tweede specifieke groep van therapie-naïeve patiënten met RRMS met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar.

In de volgende secties zullen de gunstige en ongunstige effecten van natalizumab IV t.o.v. ofatumumab in hoofdlijnen besproken worden.

2.3.1

Gunstige effecten

Voor het bepalen van de relatieve effectiviteit van natalizumab IV en ofatumumab is in het FT-rapport van ofatumumab^[5] uitgegaan van meerdere netwerk meta-analyses (NMA) (Samjoo et al. 2020^[6], 2021^[7] en Liu et al. 2021^[8]). Cruciale uitkomstmaten waren de relapsefrequentie op jaarbasis (Annualised Relapse Rate, ARR) en de ziekteprogressie (percentage patiënten met 3-5 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie). Gezien het een indirecte vergelijking uit NMAs betreft en er verschillen in baselinekarakteristieken tussen de natalizumab IV en ofatumumab studies zijn is de kwaliteit van bewijs laag.

Aantal relapsen op jaarbasis (ARR):

Tabel 1: Uitkomsten op ARR in de beschikbare NMAs

	Liu et al. 2021	Samjoo et al. 2021	Samjoo et al. 2020
	HR (95% BI) vs. placebo	Rate ratio (95% BI) vs. placebo	Rate ratio (95% BI) vs. ofatumumab
natalizumab IV 300 mg	0,32 (0,26; 0,38)	0,31 (0,24; 0,41)	0,94 (0,62; 1,44)
ofatumumab 20 mg	0,31 (0,23; 0,40)	0,30 (0,23; 0,39)	1
placebo	1	1	0,30 (0,22; 0,40)

Natalizumab IV heeft op basis van de indirecte vergelijkingen een vergelijkbaar gunstig effect op vermindering van het aantal relapsen op jaarbasis (ARR) als ofatumumab.

In de SmPC van natalizumab wordt het effect in de subgroep patiënten bij wie behandeling van de zich snel ontwikkelende RRMS geïndiceerd is (patiënten met 2 of meer relapses en 1 of meer Gd+-laesies) vermeld; het aantal relapses op jaarbasis was 0,282 in de groep die met natalizumab werd behandeld (n = 148) en 1.455 in de placebogroep (n = 61) (p < 0,001). De hazardratio voor invaliditeitsprogressie was 0,36 (95%-BI: 0,17, 0,76) p = 0,008.

CDP 3M en 6M

Tabel 2: Uitkomsten op CDP 3M in de beschikbare NMAs

	Liu et al. 2021	Samjoo et al. 2020 Basecase	Samjoo et al. 2020 vg OPERA criteria
	Risk ratio (95% BI) vs. placebo	HR (95% BI) vs. placebo	HR (95% BI) vs. ofatumumab
natalizumab 300 mg	0,64 (0,48; 0,86)	0,79 (0,47; 1,34)	0,76 (0,44; 1,35)
ofatumumab 20 mg	0,50 (0,23; 0,78)	1	1
placebo	1	0,46 (0,30; 0,68)	0,44 (0,29; 0,68)

Tabel 3: Uitkomsten op CDP 6M in de beschikbare NMAs

	Samjoo et al. 2020 Basecase	Samjoo et al. 2020 vg OPERA criteria
	HR (95% BI) vs. ofatumumab	HR (95% BI) vs. ofatumumab
natalizumab 300 mg	1,16 (0,63; 2,20)	0,95 (0,44; 1,35)
ofatumumab 20 mg	1	1
placebo	0,54 (0,33; 0,86)	0,44 (0,25; 0,73)

Natalizumab IV heeft op basis van de indirecte vergelijkingen een vergelijkbaar gunstig effect op vermindering van het risico op 3- en 6-maanden aanhoudende ziekte progressie (CDP 3M, CDP 6M) als ofatumumab.

Conclusie gunstige effecten

De gunstige effecten van natalizumab IV komen overeen met die van ofatumumab.

2.3.2

Ongunstige effecten

In het FT rapport van ofatumumab^[5] was geen kwantitatieve indirecte vergelijking van ernstige bijwerkingen van natalizumab IV en ofatumumab mogelijk door het ontbreken van data. Ook was de langetermijn veiligheid van natalizumab IV en ofatumumab onbekend. De ongunstige effecten als vermeld in de SMPC's zijn weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Ongunstige effecten van natalizumab en ofatumumab als beschreven in de SMPCs

Natalizumab	Ofatumumab
Zeer vaak (>10%): bovensteluchtweginfecties (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%): 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.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Natalizumab IV heeft op basis van de indirecte vergelijkingen een vergelijkbaar effect op staken van de behandeling vanwege bijwerkingen als ofatumumab. Het gaat om bewijs van lage kwaliteit omdat alleen indirect bewijs uit NMAs beschikbaar is en de vervolgduur kort (mediaan 1,6 jaar) is.

Tabel 5: uitkomsten op staken door bijwerkingen in de beschikbare NMAs

	Liu et al. 2020	Samjoo et al. 2020
	Risk ratio (95% BI) vs. placebo	HR (95% BI) vs. ofatumumab
ofatumumab 20 mg	1,3 (0,41; 4,5)	1
natalizumab 300 mg	1,1 (0,34; 3,9)	1,15 (0,31; 4,27)
placebo	1	1,88 (0,81; 4,46)

Conclusie ongunstige effecten

Er zijn veel onzekerheden over de ongunstige effecten van natalizumab IV en ofatumumab. Er zijn geen aanwijzingen dat er klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten tussen de middelen zijn.

2.4

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Er zijn geen aanwijzingen dat er klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten tussen natalizumab IV en ofatumumab zijn. Gezien de uitwisselbaarheid van natalizumab SC en natalizumab IV (beiden geregistreerd onder de merknaam Tysabri®^[2]) wordt tevens geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten zijn tussen natalizumab SC

en ofatumumab.

2.5

Standaarddos

De DDD van natalizumab SC is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 10 mg. De DDD valt echter buiten de dosering range zoals vermeld in de registratietekst. Gezien het doseringsadvies van 300mg/4wk kan de standaarddos worden vastgesteld op 10,7 mg per dag. De standaarddos van ofatumumab kan, gezien het ontbreken van een DDD en gezien het doseringsadvies van 20 mg/maand, worden vastgesteld op 0,66 mg per dag.

2.6

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Natalizumab SC (Tysabri®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met ofatumumab.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Natalizumab SC kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met ofatumumab. De standaarddosis voor natalizumab SC kan vastgesteld worden op 10,7 mg. De standaarddosis van ofatumumab kan worden vastgesteld op 0,66 mg per dag.

4 Literatuur

1. EMA (2022). Samenvatting van de productkenmerken: Tysabri, INN-natalizumab. from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_nl.pdf.
2. EMA (2021). Tysabri-H-C-603-X-0116: EPAR - Assessment report - Extension. from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tysabri-h-c-603-x-0116-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
3. Plavina T, Fox EJ, Lucas N, et al. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 1254-62.
4. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 2240-53.
5. Zorginstituut Nederland (2022). GVS-advies ofatumumab (Kesimpta®) voor de behandeling van relapsing vormen van multiple sclerosis (RMS). from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/02/10/gvs-advies-ofatumumab-kesimpta>.
6. 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.
7. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res* 2021; 10: 495-507.
8. 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.