

Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen

Addendum bij de richtlijn Multiple Sclerose 2012

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

IN SAMENWERKING MET

MS Vereniging Nederland
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog
J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

Richtlijn Ziektemodulerende Behandeling van Multiple Sclerose

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Postbus 20050

3502 LB UTRECHT

vereniging@neurologie.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep	6
Samenvatting.....	7
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding.....	19
1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn	19
1.2 Doel van de richtlijn	19
1.3 Afbakening van de richtlijn	20
1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn	20
1.5 Klinische relevantie – statistische significantie.....	20
1.6 Definities en begrippen.....	23
Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling.....	29
2.1 Geldigheid	29
2.2 Algemene gegevens	29
2.3 Doel en doelgroep.....	29
2.4 Samenstelling werkgroep.....	29
2.5 Inbreng patiëntenperspectief	41
2.6 Implementatie.....	41
2.7 Werkwijze.....	41
Hoofdstuk 3 Radiologically Isolated Syndrome.....	55
3.1 Wat is het beleid ten aanzien van patiënten met Radiologically Isolated Syndrome? ..	55
Hoofdstuk 4 Behandeling van patiënten met een eerste relapse (CIS-patiënten of patiënten die al definitief de diagnose MS hebben).....	58
4.1 Bij welke patiënten met een eerste relapse is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?.....	58
4.2 Welke ziektemodulerende middelen te gebruiken bij patiënten met een eerste relapse én met een indicatie voor behandeling?.....	78
4.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met een eerste relapse die onder behandeling zijn?	88
4.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met een eerste relapse in het geding is?.....	89

4.5	Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met een eerste relapse eruit te zien?	90
Hoofdstuk 5	Behandeling van patiënten met relapsing remitting MS	92
5.1	Bij welke patiënten met relapsing remitting MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?	92
5.2	Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met relapsing remitting MS met een indicatie voor behandeling?	149
5.3	Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de respons op de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS onvoldoende is?	214
5.4	Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS in het geding is?	220
5.5	Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met relapsing remitting MS eruit te zien?	223
Hoofdstuk 6	Behandeling patiënten met secundair progressieve MS	228
6.1	Bij welke patiënten met secundair progressieve MS zijn ziektemodulerende middelen geïndiceerd?	228
6.2	Met welke ziektemodulerende middelen kan gestart worden bij patiënten met secundair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?	246
6.3	Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met secundair progressieve MS die onder behandeling zijn?	252
6.4	Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met secundair progressieve MS in het geding is?	253
6.5	Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met secundair progressieve MS eruit te zien?	254
Hoofdstuk 7	Behandeling patiënten met primair progressieve MS	257
7.1	Bij welke patiënten met primair progressieve MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?	257
7.2	Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met primair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?	271

7.3	Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met primair progressieve MS die onder behandeling zijn?	276
7.4	Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met primair progressieve MS in het geding is?	277
7.5	Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met primair progressieve MS eruit te zien?.....	278
Hoofdstuk 8	MS en zwangerschap	279
8.1	Wat dient de behandelstrategie te zijn rondom zwangerschap en zwangerschapswens? 279	
Hoofdstuk 9	Organisatie van zorg	291
9.1	Aan welke kwaliteitseisen moeten ziekenhuizen voldoen die ziektemodulerende middelen voorschrijven?	291
9.2	Wat is de plaats van de MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS bij patiënten met ziektemodulerende middelen?	295
9.3	Hoe worden ziektemodulerende middelen bij MS patiënten doelmatig voorgeschreven?	296
Hoofdstuk 10	Kennislacunes	299
Hoofdstuk 11	Implementatieplan	300
11.1	Implementatieplan.....	300

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. B.A. de Jong (voorzitter), neuroloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam; NVN
- Drs. B.J.A. van Hoeve, neuroloog, ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen, Terneuzen; NVN
- Dr. E. Hoitsma, neuroloog, Alrijne Ziekenhuis, Leiden; NVN
- Dr. E.L.J. Hoogervorst, neuroloog, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; NVN
- Dr. J. Killestein, neuroloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam; NVN
- Dr. J. Mostert, neuroloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem; NVN
- Dr. J. Smolders, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam; NVN
- Dr. S.T.F.M. Frequin, neuroloog, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; NVN
- Dr. T.A.M. Siepman, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam; NVN
- Dr. B. Moraal, radioloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam; NVVR
- Mevr. K. Harrison, verpleegkundig specialist, Tergooi; V&VN
- Drs. A.W. Lenderink, ziekenhuisapotheker, AllCare4IT, Loon op Zand; NVZA
- Mevr. B. Bakker, ervaringsdeskundige; MS Vereniging Nederland
- Dhr. D.T. Witte, ervaringsdeskundige; MS Vereniging Nederland

Meelezers

- Dr. P.L.A. van Daele, internist allergoloog-immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam; NIV

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Dr. ir. J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Utrecht

Samenvatting

Hoofdstuk 3 Radiologically Isolated Syndrome

3.1 Wat is het beleid ten aanzien van patiënten met Radiologically Isolated Syndrome?

- Bij mensen met een **Radiologically Isolated Syndrome (RIS)** bestaat er geen behandelindicatie met een ziektemodulerend middel.
- Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van eventuele klinische en radiologische monitoring. Kom samen tot een besluit. De volgende factoren geven een verhoogd risico tot het ontwikkelen van MS:
 - groot aantal T2 laesies (> 9 laesies)
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of in het myelum
 - spreiding in tijd bij follow-up MRI scan
 - unieke oligoclonale banden in liquor
 - afwijkende Visual Evoked Potential (VEP)
 - jonge leeftijd
 - mannelijk geslacht
 - stoornissen binnen specifieke cognitieve domeinen
 - zwangerschap.
- Instrueer de patiënt bij tussentijdse klachten mogelijk passend bij MS contact op te nemen met de behandelend neuroloog.

Opmerking [JBd(1)]: Hyperlink naar definitie 1.6

Indien patiënt monitoring wenst

- Monitor de patiënt klinisch en eventueel radiologisch om de 12 maanden.

Hoofdstuk 4 Behandeling van patiënten met een eerste relapse (CIS-patiënten of patiënten die al definitief de diagnose MS hebben)

4.1 Bij welke patiënten met een eerste relapse is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

- Overweeg bij alle patiënten met een eerste **relapse** passend bij MS om te starten met een ziektemodulerend middel.
- Betrek bij de indicatiestelling voor behandeling met een ziektemodulerend middel de volgende factoren:
 - Klinisch prognostische factoren:
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - prognostisch ongunstige lokalisaties: infratentorieel, myelum.
 - Diagnostische ongunstig prognostische factoren:
 - op MRI hersenen een groot aantal (>10) of een groot volume van T2- laesies op voor MS karakteristieke locaties
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor
 - Zwangerschapswens op korte termijn (binnen een jaar).
- Bespreek met de patiënt diens overwegingen voor het wel of niet starten van medicatie. Kom samen tot een besluit.

Opmerking [JBd(2)]: Hyperlinks naar definitie in 1.6

4.2 Welke ziektemodulerende middelen te gebruiken bij patiënten met een eerste relapse én een indicatie voor behandeling?

- Bespreek met patiënt de keuzeopties voor ziektemodulerende therapie. In de afwegingen dienen de volgende factoren meegenomen te worden:
 - patiënt voorkeuren
 - prognostische factoren:
 - *klinisch prognostische factoren zijn:*
 - aantal relapses in het afgelopen jaar
 - ernst van relapses
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - *diagnostische prognostische factoren zijn:*
 - op MRI scan het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisatie en aantal lokalisaties.
 - prognostisch ongunstig zijn:
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor.
 - comorbiditeit
 - huidige of toekomstige zwangerschapswens
 - veiligheid van een behandeling
- Overweeg bij patiënten met een eerste relapse te starten met een over het algemeen veiliger maar minder effectieve ziektemodulerende therapie. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.
- Overweeg bij patiënten met een eerste relapse op basis van een zeer actieve relapsing remitting MS direct te starten met een meer effectieve maar meer risicovolle ziektemodulerende therapie. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.
 - * klinisch en / of radiologisch
- Behandel patiënten met alemtuzumab alleen in een centrum met uitgebreide expertise in MS behandeling. Alemtuzumab mag niet voorgeschreven worden aan mensen met een eerste relapse.
- Behandel patiënten met een eerste relapse *niet* met mitoxantron tenzij het verwachte resultaat opweegt tegen de potentiële ernstige risico's en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Opmerking [JBd(3)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(4)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

4.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met een eerste relapse die onder behandeling zijn?

- Zodra er klinisch en/of radiologisch sprake is van nieuwe ziekteactiviteit dan is er zeker sprake van relapsing remitting MS. Zie voor de te volgen behandelstrategie aanbevelingen relapsing remitting MS.

Opmerking [JBd(5)]: Hyperlink naar relapse bij 1.6

Opmerking [JBd(6)]: Hyperlink naar definitie radiologisch actieve MS in 1.6

4.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met een eerste relapse in het geding is?

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens

Indien gekozen wordt voor switchen naar ander middel

- Maak op basis van de volgende factoren de keuze voor het specifieke ziektemodulerende middel:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens
- Zie paragraaf 5.2 over relapsing remitting MS voor de specifieke bijwerkingen en adviezen per middel.

Opmerking [JBd(7)]: Hyperlink naar 5.2

4.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met een eerste relapse eruit te zien?

Zolang patiënten na een eerste relapse klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

- Continueer het huidige middel.
- Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.
- Monitor patiënt met behulp van een MRI:
 - In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast.
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast. Alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
 - Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Opmerking [JBd(8)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Indien patiënt in het afgelopen jaar een relapse heeft gehad

- Zie hoofdstuk over 5 relapsing remitting MS

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

- Overweeg tevens een MRI zonder contrast van het myelum.

Bij langzame ziekteprogressie zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit

- Overweeg staken met het ziektemodulerende middel. Zie hiervoor hoofdstuk 6 over secundair progressieve MS en langetermijn behandeling .

Opmerking [JBd(9)]: Hyperlink naar 6.5

Hoofdstuk 5 Behandeling van patiënten met relapsing remitting MS

5.1 Bij welke patiënten met relapsing remitting MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

- Adviseer aan alle patiënten met actieve relapsing remitting MS in het afgelopen jaar te starten met een ziektemodulerend middel.
- Overweeg initieel een afwachtend beleid* bij:
 - alle patiënten die het afgelopen jaar geen actieve relapsing remitting MS hebben
 - bij patiënten met gunstige prognostische factoren
- Betrek bij de indicatiestelling voor behandeling met een ziektemodulerend middel de volgende factoren:
 - Klinisch prognostische factoren:
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - Klinisch gunstige factoren:
 - 1 relapse in de eerste 5 jaar ziekte
 - EDSS-score ≤ 2 na 5 jaar follow-up
 - Diagnostische ongunstig prognostische factoren:
 - op MRI scan hersenen een groot aantal (10 of meer) of een groot volume van T2-laesies op voor MS karakteristieke locaties
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor
 - Vroeg starten met een ziektemodulerend middel is een gunstig prognostische factor voor ziektebeloop
 - Zwangerschapswens op korte termijn (binnen een jaar).
- Bespreek met de patiënt diens overwegingen voor het wel of niet starten van medicatie en kom samen tot een besluit.
- Bij afwachtend beleid monitor de patiënt klinisch en radiologisch met MRI hersenen bij 3 en 12 maanden.

Opmerking [JBd(10): Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(11): Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(12): Hyperlink naar definitie in 1.6

5.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met relapsing remitting MS én een indicatie voor behandeling?

- Bespreek met patiënt de keuzeopties voor een ziektemodulerend middel. In de afwegingen dienen de volgende factoren meegenomen te worden:
 - patiënt voorkeuren
 - prognostische factoren:
 - *klinisch prognostische factoren zijn:*
 - aantal relapses in het afgelopen jaar
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - *diagnostische prognostische factoren zijn:*
 - op MRI scan het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisatie en aantal lokalisaties.

Opmerking [JBd(13): Hyperlink naar definitie in 1.6

- prognostisch ongunstig zijn:
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor.
- comorbiditeit
- huidige of toekomstige zwangerschapswens
- veiligheid van een behandeling
- Overweeg bij patiënten met een **actieve relapsing remitting MS** in het afgelopen jaar te starten met een over het algemeen veiliger maar minder effectief ziektemodulerende middel, ofwel een **eerstelijns** middel. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.
- Overweeg bij patiënten met een **zeer actieve relapsing remitting MS** direct te starten met een meer effectief maar meer risicovoll ziektemodulerend middel, ofwel een **tweedelijns** middel. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.
- Behandel patiënten met alemtuzumab alleen in een centrum met uitgebreide expertise in MS behandeling. Alemtuzumab mag alleen voorgeschreven worden aan mensen met **zeer actieve relapsing remitting MS** ondanks gebruik van een ziektemodulerend middel of bij patiënten met snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting MS
- Behandel MS patiënten *niet* met mitoxantron tenzij het verwachte resultaat opweegt tegen de potentiële ernstige risico's en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Opmerking [JBd(14): Hyperlink naar deifinite in 1.6

Opmerking [JBd(15): Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(16): Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(17): hyperlink

Opmerking [JBd(18): hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(19): hyperlink

Opmerking [JBd(20): hyperlink naar 1.6

5.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de respons op de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS onvoldoende is?

Bij klinische en / of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit in het afgelopen jaar onder ziektemodulerende therapie

- Evalueer of de ziekteactiviteit ontstaan kan zijn voordat het middel werkzaam was.
- Evalueer therapietrouw:
 - Motiveer patiënten met gebrekkige therapietrouw tot betere therapietrouw of overweeg een switch naar een ander ziektemodulerend middel met vergelijkbare doeltreffendheid.
- Bied patiënten onder adequate behandeling met ziektemodulerende therapie een meer doeltreffende behandeling aan bij:
 - klinisch duidelijke **relapse** in het afgelopen jaar op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;
 - 3 of meer nieuwe T2 laesies binnen een jaar t.o.v. de MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;
 - gadolinium aankleurende laesies op een MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn.

Opmerking [JBd(21): Hyperlink naar 1.6

Bij minimale geïsoleerde radiologische ziekteactiviteit (1-2 nieuwe T2 laesies) onder ziektemodulerende middel in het afgelopen jaar of minimaal klinische ziekteactiviteit mogelijk passend bij een relapse in het afgelopen jaar zonder radiologische ziekteactiviteit of ziekteactiviteit na een langdurig stabiel interval:

- Continueer de ziektemodulerende therapie of switch naar een andere therapie met verge-

Opmerking [JBd(22): Hyperlink naar 1.6

lijkbare doeltreffendheid.

- Monitor de ziekteactiviteit met MRI hersenen na 6 maanden.

Algemeen

- Houd bij switchen van natalizumab of fingolimod naar een andere ziektemodulerende middelen rekening met de mogelijkheid van terugkerende ziekteactiviteit of “rebound”.
- Bespreek altijd met patiënt de verschillende keuze opties van ziektemodulerende middelen.

5.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS in het geding is?

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Monitor de bijwerkingen van individuele middelen volgens de SmPC, Farmacotherapeutisch kompas en lokale protocollen.
- Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens
- Stem de timing van het stoppen en starten af op de complicaties van het te snel starten (carry-over PML, opportunistische infecties) versus complicaties van het te laat starten (rebound ziekteactiviteit fingolimod en natalizumab).

5.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met relapsing remitting MS eruit te zien?

Zolang patiënten met relapsing remitting MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben:

- Continueer het huidige middel.
- Evalueer met patiënt jaarlijks of **relapses** zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.
- Monitor patiënt met behulp van een MRI:
 - In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast, alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden
 - Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.
- Bespreek met patiënt met relapsing remitting MS de mogelijkheid tot stoppen van een **eerstelijns ziektemodulerend middel** bij prognostisch gunstige factoren voor het uitblijven van ziekteactiviteit:

Opmerking [JBd(23)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(24)]: Hyperlink naar 1.6

- minimaal 5 jaar geen relapses van de MS
- minimaal 5 jaar geen achteruitgang van EDSS-score
- geen ziekte activiteit op MRI-hersenen.
- leeftijd:
 - jonger dan 45 jaar: wees terughoudend met het stoppen van een ziektemodulerend middel
 - tussen 45 en 60 jaar: overweeg te stoppen
 - ouder dan 60 jaar: overweeg sterk te stoppen
- Bepaal neutraliserende antilichamen bij gebruik van interferon- β aan het eind van jaar 1 of 2, of op een later moment indien deze niet eerder bepaald zijn.
- Bespreek met patiënt met secundair progressieve MS zonder aanwijzingen voor inflammatoire ziekteactiviteit gedurende de laatste 5 jaar de mogelijkheid tot stoppen van het ziektemodulerende middel.
- Bij patiënten die langdurig klinisch en radiologisch stabiel zijn onder tweedelijsmedicatie en geen ziekteprogressie laten zien wordt in principe de medicatie gecontinueerd (zolang er geen contra-indicaties bestaan om het middel te continueren).

Opmerking [JBd(25)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(26)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(27)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(28)]: Hyperlink naar 1.6

Hoofdstuk 6 Behandeling patiënten met secundair progressieve MS

6.1 Bij welke patiënten met secundair progressieve MS zijn ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

- Overweeg bij patiënten met secundaire progressieve MS te starten met een ziektemodulerend middel in de volgende situaties:
 - bij aanwezigheid van inflammatoire activiteit op grond van relapse
 - bij nieuwe of groter wordende T2-laesies op MRI
 - bij gadolinium aankleurende laesies op MRI
- Weeg in de beslissing de volgende factoren mee:
 - mate van invaliditeitsprogressie in de loop van de afgelopen jaren, en
 - leeftijd, en
 - ziekteduur
 - mate van invaliditeit, en
 - mate van radiologische ziekteactiviteit op MRI
 - de respons op intraveneus methylprednisolon kuur
- Weeg het beperkte effect op de progressie af tegen de veiligheid en verdraagbaarheid.

Opmerking [JBd(29)]: hyperlinks

Opmerking [JBd(30)]: hyperlink

Opmerking [JBd(31)]: hyperlink

6.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan gestart worden bij patiënten met secundair progressieve MS?

- Voor patiënten met secundair progressieve MS en een indicatie voor behandeling (zie 6.1): zie aanbevelingen relapsing remitting MS (5.2).

Opmerking [JBd(32)]: hyperlink

Opmerking [JBd(33)]: hyperlink naar 6.1

Opmerking [JBd(34)]: hyperlink

Opmerking [JBd(35)]: hyperlink naar 5.2

6.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met secundair progressieve MS die onder behandeling zijn?

- Voor behandelstrategie zie relapsing remitting MS (5.3).

Opmerking [JBd(36)]: hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(37)]: hyperlink naar 5.3

6.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met secundair progressieve MS in het geding is?

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens

Indien gekozen wordt voor switchen naar een ander middel

- Maak op basis van de volgende factoren de keuze voor het specifieke ziektemodulerende middel:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens
- Zie 5.2 relapsing remitting MS voor de specifieke bijwerkingen en adviezen per middel.

Opmerking [JBd(38)]: Hyperlink naar 5.2

6.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met secundair progressieve MS eruit te zien?

Zolang patiënten klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

- Continueer het huidige middel.
- Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.
- Monitor patiënt met behulp van een MRI hersenen:
 - In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast.
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast, alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
 - Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Opmerking [JBd(39)]: hyperlink naar definitie in 1.6

Indien patiënt in het afgelopen jaar een relapse heeft gehad

- Zie relapsing remitting MS.

Opmerking [JBd(40)]: hyperlink naar 5.5

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

- Overweeg tevens een MRI zonder contrast van het myelum.

Bij langzame ziekteprogressie gedurende 5 jaar zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit

- Overweeg te staken met het ziektemodulerende middel.

- Monitor patiënt klinisch en radiologisch op ziekteactiviteit:
 - Verricht een MRI hersenen bij staken behandeling na 6 en 18 maanden.
 - Bij terugkeren van klinische en/of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit: heroverweeg weer te starten met een ziektemodulerend middel.

Hoofdstuk 7 Behandeling patiënten met primair progressieve MS

7.1 Bij welke patiënten met primair progressieve MS zijn ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

- Overweeg behandeling met een ziektemodulerend middel bij patiënten met primair progressieve MS als er sprake is van:
 - invaliditeitsprogressie in de loop van de afgelopen jaren, en
 - relatief jonge leeftijd, en
 - relatief korte ziekteduur, en
 - relatief lage EDSS, en
 - radiologische ziekteactiviteit op MRI.
- Weeg het beperkte effect op de progressie af tegen de veiligheid en verdraagbaarheid.

Opmerking [JBd(41)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(42)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

7.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met primair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?

- Bespreek met patiënten met primair progressieve MS en een indicatie voor behandeling (zie 7.1) om te starten met ocrelizumab.

Opmerking [JBd(43)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(44)]: Hyperlink naar 7.1

7.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met primair progressieve MS die onder behandeling zijn?

- Bespreek met patiënt met primair progressieve MS die onder ocrelizumab ziekteactiviteit (klinisch en/of radiologisch) toont om al dan niet te stoppen of te continueren met de behandeling.
- Overweeg bij een onveranderde mate van ziekteprogressie ondanks therapie het middel te staken.

Opmerking [JBd(45)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

7.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met primair progressieve MS in het geding is?

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Overweeg om ocrelizumab uit te stellen of te staken. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangschapswens

7.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met primair progressieve MS eruit te zien?

Zolang patiënten met primair progressieve MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op ocrelizumab en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

- Continueer het huidige middel indien patiënten stabiel zijn.
- Monitor patiënt klinisch en met behulp van een MRI hersenen:
 - Monitor klinisch minimaal een keer per jaar middels bijvoorbeeld neurologisch onderzoek of tenminste evaluatie loopfunctie.

Opmerking [JBd(46)]: Hyperlink naar definitie

- Verricht minimaal jaarlijks een MRI hersenen zonder contrast.

Als patiënten met primair progressieve MS onveranderde progressie vertonen onder ocrelizumab ten opzichte van voor start medicatie

- Overweeg de therapie te staken.

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

- Overweeg tevens een MRI van het myelum.

Hoofdstuk 8 MS en zwangerschap

8.1 Wat dient de behandelstrategie te zijn rondom zwangerschap en zwangerschapswens?

Algemeen

- Bespreek bij starten en switchen van medicatie bij vrouwen in de vruchtbare levensfase de implicaties van zwangerschap(swens) voor behandeling.

Zwangerschapswens en MS

- Bespreek met vrouwen die zwanger willen worden (of zwanger blijken te zijn) dat ze contact zoeken met hun behandelend neuroloog om samen een actief plan voor management van MS rondom zwangerschap te formuleren.
- Maak bij vrouwen met een zwangerschapswens een actief plan voor het management van MS rondom de zwangerschap.
 - Betrek bij het opstellen van het plan
 - de mate van ziekte activiteit
 - de risico's van het stoppen of starten van een middel voor moeder en kind.
 - timing zwangerschap: Adviseer een zwangerschap in een rustige periode wat betreft MS. Probeer bij actieve ziekte eerst de MS te stabiliseren met effectieve behandeling
 - Overweeg de gynaecoloog te consulteren voor pre-conceptie advies om de kans op snelle bevruchting te optimaliseren.
 - Indien IVF geïndiceerd is, bespreek dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor terughoudendheid van IVF in relatie tot MS.
 - Maak een plan voor herstarten ziektemodulerende therapie na de partus.
 - Overweeg de revalidatie arts in te schakelen voor advies rond veranderingen in functioneren en spasticiteit tijdens de zwangerschap en daarna in de nieuwe situatie als moeder.
- Verwijs naar de polikliniek verloskunde wanneer:
 - vrouw dat wenst
 - patiënte (voorlopig) continueert met ziektemodulerende therapie
 - er sprake is van lichamelijke beperkingen die zouden kunnen interfereren met partus

Zwangerschap en exacerbatie MS

- Weeg bij een exacerbatie tijdens de zwangerschap de ernst van de exacerbatie af tegen mogelijke nadelen van behandeling met corticosteroiden voor het kind.

Borstvoeding en MS

- Weeg de mogelijke voordelen van borstvoeding voor het kind af tegen de risico's voor de moeder van uitstellen van ziektemodulerende therapie, of mogelijke overgang van het middel in de borstvoeding.

Vaccinaties bij de neonaat

- Neonaten van moeder die tijdens de zwangerschap behandeld zijn met een monocloonaal

antilichaam dienen in het eerste levensjaar geen vaccinaties met levend verzwakte vaccin toegediend te krijgen.

Hoofdstuk 9 Organisatie van zorg

9.1 Aan welke kwaliteitseisen moeten ziekenhuizen voldoen die ziektemodulerende middelen voorschrijven?

- Een instelling waar MS-patiënten met ziektemodulerende middelen worden behandeld, moet minimaal beschikken over:
 - > MS-Neuroloog
 - > MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS en / of physician assistant MS
 - > Mogelijkheid tot overleg met tweede neuroloog met MS als aandachtsgebied (deze mag ook uit een andere instelling zijn) bij:
 - Bij diagnose stelling
 - voor start tweedelijns medicijn
 - > Radioloog met expertise neuroradiologie, of mogelijkheid tot overleg met een radioloog met expertise neuroradiologie
 - > Mogelijkheid tot het verrichten van een MRI-scan met adequate protocollering en verslaglegging voor diagnostiek en follow-up.
 - > Mogelijkheid tot het verrichten van laboratoriumonderzoek
 - > Behandelprotocollen voor de verschillende ziektemodulerende middelen
- Binnen de instelling zijn er afspraken gemaakt dat:
 - > tweedelijns middelen alleen door een MS-neuroloog worden voorgeschreven;
 - > de voorschrijvende neuroloog altijd overleg heeft gehad voor start van een tweedelijns medicijn met een tweede MS-neuroloog over de indicatie.

Opmerking [JBd(47)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(48)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

9.2 Wat is de plaats van de MS-verpleegkundige bij patiënten onder ziektemodulerende medicatie?

Een MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS:

- Geeft voorlichting over de effectiviteit, werkingsmechanisme, bijwerkingen, manier van monitoring van ziektemodulerende middelen.
- Coördineert de monitoring van de ziektemodulerende medicatie.
- Bevordert therapietrouw.
- Is dagelijks binnen kantooruren bereikbaar voor vragen van patiënten of er is een alternatief vangnet binnen het behandelteam.
- Werkt samen met behandelend neuroloog en patiënt om te komen tot een gezamenlijk beleid (shared decision making).

9.3 Hoe worden ziektemodulerende middelen bij MS patiënten doelmatig voorgeschreven?

Bij patiënten die met ziektemodulerende middelen starten

- Schrijf ziektemodulerende middelen doelmatig voor.

Bij patiënten die reeds ziektemodulerende middelen krijgen

- Het blind substitueren van geneesmiddelen dient te worden voorkomen.
- Uitwisseling tussen het innovator geneesmiddel en vergelijkbare alternatieven met dezelfde chemische/biologische werkzame stof zoals generieke geneesmiddelen, biosimilars of follow-on NBCD's is mogelijk, mits voldaan wordt aan onderstaande voorwaarden.
- Uitwisseling van middelen met dezelfde chemische werkzame stof en die na beoordeling van het CBG geclusterd zijn binnen hetzelfde Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) is mogelijk, mits voldaan wordt aan onderstaande voorwaarden.
- De voorwaarden ten aanzien van uitwisseling zijn:
 - de patiënt is geïnformeerd over de beschikbaarheid van een vergelijkbaar alternatief;
 - de arts heeft de patiënt over de voor- en nadelen van het vergelijkbare alternatieve middel zowel schriftelijk als mondeling geïnformeerd;
 - de patiënt heeft de juiste instructies voor gebruik gekregen;
 - de arts monitort de patiënt conform de wetenschappelijke productinformatie (SMPC) van het vergelijkbare alternatief;
 - de arts legt de effectiviteit, veiligheid en monitoring van het vergelijkbare alternatief in het patiëntendossier vast.

Opmerking [JBd(49)]: Hyperlinks naar de definities in 1.6

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Sinds de begin jaren negentig is behandeling van relapsing remitting multiple sclerose (relapsing remitting MS, RRMS) en een klinisch geïsoleerd syndroom verdacht voor een eerste episode van MS mogelijk. Sinds kort is er ook een geregistreerde behandeling voor primair progressieve MS (PPMS). Momenteel zijn er 13 verschillende ziektemodulerende (immunomodulerende of immunosuppressieve) middelen beschikbaar met verschillende toedieningsvormen, werkingsmechanismen en potentiële bijwerkingen. Vele ziektemodulerende middelen voor MS behoren tot z.g. “dure medicijnen” en de vergoeding hiervan is aan specifieke voorwaarden verbonden. Genoemde voorwaarden zijn opgesteld door de het Zorginstituut Nederland en Zorgverzekeraars Nederland.

Binnen Nederland was er tot op heden geen geactualiseerde richtlijn over ziektemodulerende middelen bij MS beschikbaar. Neurologen en andere zorgprofessionals hadden de beschikking over de landelijke Richtlijn Multipole Sclerose 2012. In de richtlijn uit 2012 zijn de meer recente behandelontwikkelingen en ziektemodulerende middelen, zoals alemtuzumab (Lemtrada), cladribine (Mavenclad), dimethylfumaraat (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), ocrelizumab (Ocrevus), teriflunomide (Aubagio), andere doseringsfrequentie van glatirameeracetaat, de follow-on non-biological complex drug (NBCD's; zie 1.6) van glatirameeracetaat (Mylan) en peginterferon- β (Plegridy), niet opgenomen. Deze middelen dienen vergeleken te worden dan wel afgezet tegen de middelen die in de richtlijn van 2012 reeds genoemd werden, namelijk verschillende varianten van interferon- β , glatirameeracetaat en natalizumab.

Het doel is om de zorg voor mensen met MS zo hoogwaardig, veilig en efficiënt mogelijk te laten verlopen en indien mogelijk te verbeteren met hierbij aandacht voor de logistiek en zoveel mogelijk beheersbaar houden van de kosten. Daarom is van belang om bij aanvang en in de loop van de ziekte steeds opnieuw te evalueren of ziektemodulerende therapie geïndiceerd is en welk middel of middelen het meest geschikt zijn. Overwegingen die meegenomen dienen te worden zijn:

- welk subtype van MS een patiënt heeft
- komt een patiënt in aanmerking voor behandeling met ziektemodulerende middelen
- is een patiënt meest gebaat bij een eerste-, tweede of derdelijns ziektemodulerend middel
- is switchen naar een andere ziektemodulerend middel beter
- is er sprake van comorbiditeit en eventuele zwangerschapswens.

In deze richtlijn zijn aanbevelingen ontwikkeld wanneer welk middel kan en dient te worden toegepast, wanneer er sprake is van een effectief behandelingseffect en wanneer er naar een ander middel geswitcht dient te worden of dat stoppen met een ziektemodulerend middel geadviseerd wordt. Hierbij is een complexe afweging van effectiviteit versus bijwerkingen noodzakelijk.

In de Richtlijn 2012 zijn de indicaties voor de volgende ziektemodulerende middelen besproken: interferon- β (Avonex, Betaferon, Rebif), glatirameeracetaat (Copaxone) en natalizumab (Tysabri). Bij de huidige revisie van de richtlijn zijn: alemtuzumab, cladribine, dimethylfumaraat, fingolimod, follow-on non-biological complex drug van glatirameeracetaat, ocrelizumab, peginterferon- β en teriflunomide toegevoegd.

In lijn met de Europese richtlijn is besloten om alle verschillende vormen van interferon- β bij elkaar te voegen. Dit is gerechtvaardigd gezien al deze middelen hetzelfde biologische werkingsmechanisme hebben.

1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van de huidige richtlijn is om een up-to-date, evidence-based richtlijn voor de behandeling met ziektemodulerende middelen bij mensen met MS te ontwikkelen. De meest actuele diagnostische criteria voor MS, namelijk de McDonald 2017 criteria (Thompson et al, 2017) dienen hierbij als basis.

1.3 Afbakening van de richtlijn

De richtlijn bestrijkt volwassenen met diverse vormen van MS, namelijk patiënten met een eerste relapse, relapsing remitting MS, secundair progressieve MS (SPMS) en primair progressieve MS (PPMS), waarbij de indicatie en afwegingen voor starten, switchen en stoppen van ziektemodulerende therapie besproken worden. Ook het radiologically isolated syndrome (RIS) wordt besproken.

De richtlijn gaat niet over:

- kinderen met MS
- atypische vormen van MS (Balo, tumefactive)
- neuromyelitis optica spectrumziekten
- ziektemodulerende middelen die (nog) niet in Nederland voor MS geregistreerd zijn

De commissie revisie NVN-Richtlijn multiple sclerose heeft aan de hand van de 'ECTRIMS/EAN guideline' (Montalban et al., 2018) de volgende uitkomstmaten voor de patiënt geselecteerd:

➤ *Effectiviteit - klinisch*

- "Annual Relapse Rate"
- proportie vrij van een relapse
- conversie naar klinisch definitieve MS (conversie tijdens follow-up; aantal conversies na follow-up)
- invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) + Timed 25-Foot Walk test (T25FWT) + 9-Hole Peg Test (9-HPT)
- kwaliteit van leven

➤ *Effectiviteit – niet klinisch - MRI hersenen en myelum*

- nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter)
- gadolinium aankleurende laesies

➤ *No Evidence of Disease Activity (NEDA)*

➤ *Tolereerbaarheid en veiligheid*

- stoppen medicatie vanwege bijwerkingen
- studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden
- bijwerkingen, zoals (ernstige) infecties, maligniteit, mortaliteit, voor zover gerapporteerd in Europese richtlijn

1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met MS.

1.5 Klinische relevantie – statistische significantie

De werkgroep hanteerde de GRADE-methodiek voor het beoordelen van de geloofwaardigheid van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek (Guyatt et al., 2008). In de richtlijn wordt daarvoor het begrip kwaliteit van bewijs gebruikt. De kwaliteit van bewijs, gedefinieerd als de mate van zekerheid ten aanzien van een specifieke geschatte effectgrootte (Hultcrantz et al., 2017):

- wordt per uitkomstmaat beoordeeld;
- kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn;
- wordt bepaald door 8 factoren: risk of bias, indirect bewijs, inconsistentie, onnauwkeurigheid, publicatiebias, grootte van het effect, dosis-respons relatie en plausibele residuele 'confounding'.

Meer informatie kan worden gevonden in het GRADE-handbook (<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>). Eén factor, namelijk onnauwkeurigheid, vereist nadere toelichting.

Conform de GRADE-benadering kan men onnauwkeurigheid van een uitkomst op twee -manieren beoordelen:

1. via de betrouwbaarheidsintervallen
2. via de optimal information size (OIS)

Er zijn situaties waarin betrouwbaarheidsintervallen misleidend kunnen zijn, bijvoorbeeld wanneer in studies het totaal aantal 'events' zeer gering is maar er een relatief groot verschil in aantal 'events' tussen interventie- en controlegroep bestaat.¹ Daarom heeft de GRADE Working Group het begrip optimal information size (OIS) geïntroduceerd. Dit is vergelijkbaar met het aantal patiënten dat berekend kan worden om een bepaald verschil in een uitkomst tussen interventie- en controlegroep te kunnen aantonen. Voor de OIS heeft de GRADE Working Group de volgende vuistregel: waardeer af voor ernstige onnauwkeurigheid indien het aantal events geringer is dan 300 voor dichotome uitkomstmaten of minder dan 400 patiënten voor continue uitkomstmaten (Guyatt et al., 2011).

De Europese werkgroep die de 'ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis' (Montalban et al., 2018) heeft opgesteld gebruikte de OIS-benadering. Omdat de Nederlandse werkgroep de literatuurreviews uit de Europese richtlijn geïmplementeerd heeft, is deze OIS-benadering ook overgenomen.

Waar wijkt de Nederlandse richtlijn af van de Europese richtlijn?

1) De Nederlandse werkgroep heeft voor de ziektemodulerende middelen die voor patiënten met relapsing remitting MS zijn onderzocht, een netwerkmeta-analyse verricht (zie module 5.2). Veel middelen zijn in deze netwerkmeta-analyse niet direct onderling vergeleken qua werkzaamheid en bijwerkingen, maar slechts indirect. De vraag staat dus centraal hoe zeker we kunnen zijn van *klinisch relevante* verschillen in effect tussen de verschillende ziektemodulerende

¹ Zo werd bijvoorbeeld in een meta-analyse over het profylactisch gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met neutropenie gerapporteerd dat de infectie gerelateerde sterfte daalde met 62% (RR: 0,38; 95% BI: 0,21, 0,69). Volgens het betrouwbaarheidsinterval zou de sterftereductie minimaal 31% zijn. Deze uitkomsten waren gebaseerd op 69 'events' bij in totaal 1.022 patiënten. Een berekening van het minimum aantal patiënten om een reductie met 25% aan te kunnen tonen wanneer in de controlegroep het risico op sterfte 6,9% is, wijst uit dat bij een significantieniveau van 5% en een power van 80% 6.400 patiënten nodig zijn, zes keer zo veel patiënten als het aantal dat werd gerapporteerd (Guyatt et al., 2011). Het gerapporteerde betrouwbaarheidsinterval (0,21 – 0,69) is hier dus misleidend.

middelen. *Ter info: het betreft de volgende (dichotome) uitkomstmaten: vrij van een relapse, toenemende invaliditeit en stoppen vanwege bijwerkingen.* Voor het beoordelen van klinisch relevante verschillen wordt conform suggesties van de GRADE Working Group een toename of afname van 25% van het relatieve risico gehanteerd (Guyatt et al., 2011). Als zowel de onder- als bovengrens van een betrouwbaarheidsinterval verenigbaar zijn met een minimaal klinisch relevant effect dan is er geen sprake van onnauwkeurigheid. Als bijvoorbeeld echter de bovengrens niet en de ondergrens wel wijst op een minimaal klinisch relevant effect, dan is er sprake van onnauwkeurigheid.

2) Ten aanzien van de modules met als vraagstelling welke ziektemodulerende middelen te gebruiken bij patiënten met MS én een indicatie voor behandeling, werd het klinisch relevantiecriteria van 25% gebruikt om de middelen te groeperen naar gelang deze wel of geen klinisch relevant effect kunnen hebben.

1.6 Definities en begrippen

Actieve relapsing remitting MS	<p>Actieve relapsing remitting MS wordt gedefinieerd als:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. het klinisch hebben doorgemaakt van (een) relapse(s) met hierop volgend volledig of partieel herstel, en/of 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) <p>Klinisch relevante actieve relapsing remitting MS wordt gedefinieerd als klinisch en/of radiologisch actieve ziekte in het afgelopen jaar.</p>
Biosimilar	<p>Biosimilar geneesmiddelen zijn niet identiek aan het innovator product. De werkzame stof van een biosimilar en die van het referentiegeneesmiddel zijn in beginsel dezelfde biologische stof. Toch kan er sprake kan zijn van kleine verschillen als gevolg van de complexe aard ervan en de gehanteerde productiemethoden. Van biosimilars moet zijn aangetoond dat er geen relevante verschillen zijn ten opzichte van een innovator biologisch geneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit.</p>
Categorieën van ziekteprogressie bij secundair progressieve MS	<p>Vastgelegde ziekteprogressie vaak uitgedrukt in de EDSS (Expanded Disability Status Scale) over de tijd met een gedefinieerd tijdsinterval (bijv. 3, 6 of 12 maanden) (Lublin et al., 2014).</p> <p>Lublin et al. (2014) onderscheiden ten aanzien van secundair progressieve MS de volgende categorieën:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Actieve secundair progressieve MS zonder progressie: relapses en/of bewijs van nieuwe ziekteactiviteit op MRI scan (zie definitie radiologische ziekteactiviteit) en zonder bewijs van progressieve verslechtering door objectief vastgelegde neurologische verschijnselen • Niet-actieve secundair progressieve MS met progressie: geen relapses, geen bewijs van nieuwe ziekteactiviteit op MRI scan, wel bewijs van progressieve verslechtering door objectief vastgelegde neurologische verschijnselen • Actieve secundair progressieve MS met progressie: relapses en/of bewijs van nieuwe ziekteactiviteit op MRI en bewijs van progressieve verslechtering door objectief vastgelegde neurologische verschijnselen • Niet-actieve secundair progressieve MS zonder progressie: geen relapses, geen bewijs van nieuwe ziekteactiviteit op MRI, geen bewijs van progressieve verslechtering door objectief vastgelegde neurologische verschijnselen ofwel, stabiele MS.
Definitieve MS bij mensen met relapse-onset ziektebe- loop –	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 relapses: <ul style="list-style-type: none"> – objectief klinisch bewijs voor ≥ 2 laesies of

volgens de 2017 McDonald criteria	<p>objectief klinisch bewijs voor 1 laesie én redelijk aannemelijk anamnestic bewijs voor een eerdere relapse met een andere lokalisatie</p> <p>OF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objectief klinisch bewijs voor 1 laesie, met - disseminatie in <i>plaats</i> aangetoond met <ul style="list-style-type: none"> - MRI hersenen en/of myelum <p>of</p> <p>tweede relapse afwachten met andere lokalisatie</p> <p>OF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 relapse: <ul style="list-style-type: none"> - objectief klinisch bewijs voor ≥ 2 laesies, met - disseminatie in <i>tijd</i> aangetoond met <ul style="list-style-type: none"> - MRI hersenen en/of myelum, of - aantonen van unieke oligoclonale banden in liquor, of - tweede relapse afwachten met andere lokalisatie <p>OF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objectief klinisch bewijs voor 1 laesie met - disseminatie in <i>plaats</i> aangetoond met <ul style="list-style-type: none"> - MRI hersenen en/of myelum, of - tweede relapse afwachten met andere lokalisatie - en disseminatie in <i>tijd</i>, aangetoond met <ul style="list-style-type: none"> - MRI hersenen en/of myelum of - aantonen van unieke oligoclonale banden in liquor of - tweede relapse afwachten.
Eerste-, tweede en derde-lijnsmiddelen voor MS	<p>De beschikbare geneesmiddelen tegen MS worden ingedeeld in zogenaamde eerste-, tweede- en derdelijnsmiddelen zoals geformuleerd door het Zorginstituut Nederland en Zorgverzekeraars Nederland. Internationaal verschillen deze indelingen tussen eerste-, tweede- en derdelijnsmiddelen enigszins. De basis voor deze indeling is gebaseerd op effectiviteit en veiligheid van de middelen. Daarnaast spelen vergoedingsvoorwaarden een rol in de indeling van eerste-, tweede- of derdelijnslijnsmedicatie. (Peg)interferon-β, glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaaraat worden onder eerstelijnsmiddelen geschaard. Natalizumab, fingolimod, ocrelizumab en cladribine worden on-</p>

	der tweedelijnsmiddelen geschaard, en alemtuzumab heeft de status van derdelijnsmiddel. Het is van belang te realiseren dat gerandomiseerde, prospectieve head-to-head trials beperkt beschikbaar zijn waardoor een uitspraak over onderling verschil in effectiviteit tussen bijvoorbeeld teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, cladribine en infuustherapie op basis van beschikbare data beperkt te onderbouwen valt.
Expanded Disability Status Scale (EDSS)	Is een schaal van één tot tien die, gebaseerd op neurologisch onderzoek, de mate van invaliditeit bij een persoon met MS aangeeft. Een score van nul geeft aan dat er geen beperkingen door MS zijn en geen afwijkingen bij neurologisch onderzoek, een score van tien geeft aan de persoon is overleden door MS.
Follow-on non-biological complex drugs (NBCD's)	Non-biological complex drugs (NBCD's) zoals glatirameeracetaat zijn, evenals biologicals, een complexe, heterogene mix van polypeptiden waarbij het productieproces een bepalende factor is voor de exacte samenstelling en kwaliteit van een NBCD. Vanwege de complexiteit van NBCD's kan niet met volledige zekerheid gezegd worden dat de follow-on NBCD 100% identiek is aan het innovator geneesmiddel. Op basis van wetenschappelijke studies is wel aangetoond dat de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid kunnen vergelijkbaar zijn.
Generiek middel	Een generiek geneesmiddel is gebaseerd op een al eerder goedgekeurd medicijn (het referentiegeneesmiddel) waarvan de beschermperiode (het patent) is verstreken. Het generiek middel is volledig gelijkwaardig, maar niet altijd helemaal gelijk aan het referentiegeneesmiddel: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Het bevat dezelfde hoeveelheid werkzame stof als het origineel. ▪ Het wordt in dezelfde doseringen gebruikt als het origineel. ▪ Het wordt doorgaans op dezelfde manier toegediend als het origineel, bijvoorbeeld als tablet, capsule of injectievloeistof. ▪ Er kunnen andere hulpstoffen zijn gebruikt. ▪ De zoutvorm van de werkzame stof kan anders zijn. ▪ De kleur/vorm kan verschillen.
Innovator geneesmiddel	Het referentiegeneesmiddel
Klinisch definitieve MS	Een tweede episode van neurologische uitvalsverschijnselen die minimaal 30 dagen na het optreden van een eerdere klinische episode plaatsvindt, minimaal 24 uur duurt, optreedt in afwezigheid van koorts of bekende infectie en waarbij geen andere verklaring is gevonden voor de klachten (Miller et al., 2014).
Klinisch geïsoleerd syndroom (Clinically Isolated Syndrome, CIS)	Een eerste klinische manifestatie van uitvalsverschijnselen veroorzaakt door een inflammatoire, demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel (Miller et al., 2012).
MS-neuroloog	De criteria voor een MS neuroloog zijn (volgens MS werkgroep van de NVN): <ol style="list-style-type: none"> 1. Lid van MS werkgroep: verplichting tot het bijwonen van de algemene leden vergadering (ALV) met een fre-

	<p>quentie van 1x/2 jaar.</p> <p>2. 40 MS nascholingspunten over 5 jaar. Algemene nascholingen (Biemond, EAN, AAN, etc.) tellen niet mee, wel MS nascholingen (zoals ECTRIMS, MSMS, jaarlijks MS symposium, Charcot). Punten kunnen uit GAIA gehaald worden.</p>
NEDA-3	No Evidence of Disease Activity op drie domeinen ofwel NEDA-3: 1. Geen relapses, 2. geen EDSS progressie en 3. geen nieuwe of actieve afwijkingen op MRI-hersenen.
Progressieve MS	<p>Onder progressieve ziekte wordt gestage en geobjectiveerde toename van neurologische invaliditeit verstaan, zonder herstel over de tijd. Enige fluctuatie en periodes zonder ziekteprogressie kunnen hierbij voorkomen.</p> <p>Primair progressieve MS wordt gekenmerkt door optreden van geleidelijke progressie van ziekte vanaf eerste manifestatie.</p> <p>Secundair progressieve MS wordt gekenmerkt door optreden van geleidelijke progressie van ziekte na aanvankelijk een relapsing remitting beloop.</p>
Radiologically Isolated Syndrome (RIS)	Bij een RIS worden op de MRI hersenen en/of ruggenmerg laesies gevonden die suggestief zijn voor een demyeliniserende aandoening zoals MS echter zonder klinische manifestaties die suggestief zijn voor een demyeliniserende aandoening.
Radiologisch actieve ziekte	Gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter)
Relapse	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
Spreiding in tijd en plaats - McDonald 2017 criteria om disseminatie in tijd en/of plaats aan te tonen op basis van bevindingen op MRI scan bij patiënten met een eerste relapse verdacht voor MS	<ul style="list-style-type: none"> • Spreiding in plaats: ≥ 1 T2 laesie(s) in ≥ 2 van de 4 typische locaties: infratentorieel, (juxta)corticaal, periventriculair, myelum • Spreiding in tijd: ≥ 1 nieuwe T2 laesie(s) op een follow-up MRI en/ of combinatie van aankleurende en niet-aankleurende laesie(s) op de baseline MRI.
Zeer actieve relapsing remitting MS	<p>Zeer actieve relapsing remitting MS wordt gedefinieerd als:</p> <p>1. de aanwezigheid van twee of meer invaliderende relapses* in één jaar</p>

	<p>en</p> <p>2. 1 of meer gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe T2-laesies en/of significant groter wordende T2 laesies (≥ 50 procent toename maximale diameter)</p> <p>*ook bij beperkte klinische ziekteactiviteit maar zeer uitgebreide radiologische activiteit kan gesproken worden van zeer actieve relapsing remitting MS</p>
--	--

Literatuur

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011 Dec;64(12):1283-93.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 924-6.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2017 Jul; 87:4-13.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018 Feb;25(2):215-237.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 Geldigheid

Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

2.2 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog en B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

2.3 Doel en doelgroep

Doel

Het doel van de revisie is het ontwikkelen van een up-to-date multidisciplinaire richtlijn voor ziektemodulerende therapie bij mensen met MS. De meest actuele diagnostische criteria voor MS, namelijk de McDonald 2017 criteria (Thompson et al., 2017) dienden hierbij als basis.

Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met MS.

2.4 Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de indicatiestelling en monitoring van ziektemodulerende therapie bij mensen met MS (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Werkgroep:

- Dr. B.A. de Jong (voorzitter), neuroloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam; NVN
- Drs. B.J.A. van Hoeve, neuroloog, ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen, Terneuzen; NVN
- Dr. E. Hoitsma, neuroloog, Alrijne Ziekenhuis, Leiden; NVN
- Dr. E.L.J. Hoogervorst, neuroloog, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; NVN
- Dr. J. Killestein, neuroloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam; NVN
- Dr. J. Mostert, neuroloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem; NVN
- Dr. J. Smolders, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam; NVN
- Dr. S.T.F.M. Frequin, neuroloog, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; NVN
- Dr. T.A.M. Siepman, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam; NVN

- Dr. B. Moraal, radioloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, MS Centrum Amsterdam, Amsterdam; NVVR
- Mevr. K. Harrison, verpleegkundig specialist, Tergooi; V&VN
- Drs. A.W. Lenderink, ziekenhuisapotheker, AllCare4IT, Loon op Zand; NVZA
- Mevr. B. Bakker, ervaringsdeskundige; MS Vereniging Nederland
- Dhr. D.T. Witte, ervaringsdeskundige; MS Vereniging Nederland

Meelezers:

- Dr. P.L.A. van Daele, internist allergoloog-immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam; NIV

Met ondersteuning van:

- Drs. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Dr. ir. J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Utrecht

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze vanaf twee jaar voorafgaand aan de startdatum van de desbetreffende richtlijn werkgroep een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie.

Werkgroep-lid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis Valorisatie	Overige belangen
Stephan Frequin	neuroloog	Incidenteel lid adviesraad Sanofi-Genzyme, Merck, Biogen, Novartis (max 140 euro per uur) Incidentele voordrachten bij nascholing (max 140 euro per uur indien gesponsord door industrie)	In 2016 deelname aan adviesraden voor Roche/ocrelizumab; in 2017 deelname aan adviesraden voor Merck i.v.m. cladribine en Roche i.v.m. ocrelizumab. Gestopt met adviesraden tenzij de farma een prangende vraag heeft.	geen	Lid werkgroep MS, Nederlandse vereniging Neurologie (onbetaald)	VBHC start-up St Antonius/Santeon 2017-2021 (€375.000,-) Sponsor Roche. Promotie-traject (geen persoonlijke inkomsten) Deelname aan MS trials, fase 2,3,4: UMBRELLA: Gilenya; OPERA: Ocrelizumab; ASCEND: Nataluzimab; ATTAIN: Plegridy BIIB017; TOWER: Teriflunomide; SOLAR: Casting: Ocrelizumab	geen	geen
Jop Mostert	neuroloog	Bestuur MS werkgroep (onbetaald) Deelname redactie tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie	Met congres mee conform CGR regeling met Genzyme in 2016. In 2016 deelname adviesraad Sanofy-	geen	geen	Lokale hoofdonderzoeker: Passage: fase 4 fingolimod (Novartis) ESTEEM fase 4 tecfidera (Biogen)	geen	Meerdere keren als spreker opgetreden POST ECTRIMS nascholing (gesponsord door Teva), Spreker Nascholing

		(onbetaald) Tot eind 2017 schrijver columns MS anders (onbetaald)	Genzyme (onbetaald).			Liberate fase 4 fam-pyra (Biogen) MS@work (ZonMw, Nationaal MS fonds) GEMS (nationaal MS Fonds) PDNMS, natalizumab (Hersenstichting) BIA cladribine (Merck). In opstart: Roche O Hand ocrelizumab (Roche), DOT-MS (ZonMw), Extend natalizumab.		MRI bij MS (gesponsord door Biogen). Spreker nascholing MS Zorg Nederland. Spreker nascholing apothekers (gesponsord door Novartis) Twee keer spreker ECTRIMS in Oranje (gesponsord door meerdere farmaceuten) Meerdere keren spreker MSMS In Rijnstate is het maken van het zorgpad MS gedaan met behulp van een extern bureau wat gefinancierd werd door Biogen.
Elske Hoitsma	neuroloog	Bestuur MS werkgroep (onbetaald). Lid onderwijs commissie MS werkgroep (onbetaald). Lid commissie kwaliteitsregistratie MS (wetenschappelijke commissie; onbetaald). Schrijven van columns voor Nationaal MS Fonds (onbetaald).	(betaald) deelgenomen aan adviesraden van en als spreker opgetreden voor farmaceutische bedrijven (Biogen, Sanofi, Genzyme, Novartis, Merck, Roche). Naar ECTRIMS met Biogen, Genzyme en Merck geweest (conform GCGR regeling).	geen	geen	deelname aan Liberate studie (Biogen), Lemtrada pass studie (Sanofi Genzyme), Esteem studie (Biogen), MS@work studie (Nationaal MS Fonds). Het Alrijne ziekenhuis heeft een unrestricted grant ontvangen voor de opzet van een MS centrum, symposium en -netwerk van Biogen, Sanofi Genzyme, Merck, Teva, CHDR en Bayer.	geen	geen

						Tevens is financiële ondersteuning hiervoor ontvangen van Zorg en Zekerheid.		
Joep Killestein	neuroloog	voorzitter hoofd-redactieraad Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie (TNN) (betaald); wetenschappelijk adviseur Medidact (betaald); Steeringcommittees MS clinical trials Biogen, Merck en Roche (vergoeding VUmc)	vergoedingen als spreker geaccepteerd van Merck, Biogen, Teva, Genzyme, Roche en Novartis; adviesraden bijgewoond en vergoedingen geaccepteerd (tot medio 2015) van Merck, Biogen, Teva, Genzyme, Roche en Novartis.; VUmc MS Centre Amsterdam ontvangt financiële ondersteuning van Bayer Schering Pharma, Biogen, Roche, GlaxoSmithKline, Merck Serono, Genzyme, Novartis en Teva voor onderzoeksactiviteiten.	geen	Neuroscience Campus Amsterdam, heden Amsterdam Neuroscience; sinds 2012 lid bestuur landelijke MS werkgroep NvN; sinds 2016 lid wetenschappelijke adviesraad Stichting MS research; sinds 2016 lid editorial board MS Journal. Bestuur MS registratie.	Killestein/Wurdinger. Blood platelet-based liquid biopsies for optimization of diagnosis and treatment for MS patients. Stichting MS research 2016: € 50.000; Killestein/Rispens/Uitdehaag. Towards personalized dosing of natalizumab in MS. Hersenstichting 2016-2018. € 200.000 Uitdehaag (Killestein co-author and WP-leader WP1). Facing MS progression. Stichting MS research 2015-2018. € 1.477.000 Killestein/Balk. The Eye is a window to the brain. Teva 2015-2018. € 231.121 Killestein/Uitdehaag/Polman. Therapie op maat. Biogen 2012-2015 € 300.000	geen	geen

					<p>Killestein/Wattjes. Natalizumab associated PML in multiple sclerosis: clinical and radiological evaluation of the Dutch PML cohort. NCA PoC funding 2014-2015. € 60.000</p> <p>Teunissen/ Killestein. Discovery of biomarkers reflecting progression pathophysiology for relapse remitting and primary progressive MS subtypes by applying novel multiplex aptamer approach. NCA PoC funding 2014-2015. € 60.000</p> <p>Killestein/Vennegoor . Predictive value of MxA bioactivity for long-term MS disease activity. Teva 2014 € 60.000</p> <p>Killestein/Vennegoor . Analyses of longitudinal stability of anti-JCV antibody index values in VUmc natalizumab treated patient population. Biogen 2014 € 36.000</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>Killestein/Polman. Neutralizing antibodies to interferon-beta in MS. Teva 2007-2014 € 185.000</p> <p>Co-senior author MS program grant MS Research Foundation. Understanding neurodegeneration and moving towards neuroprotection in MS: from molecule to mind. 2010-2014 € 2.400.000</p> <p>Polman/Killestein. NABINMS. Neutralizing antibodies on interferon-beta in MS. EEC FP6 grant (2006-2009) € 3.500.000</p> <p>Lokale hoofdonderzoeker multicenter trials met VUmc als deelnemer: Solar 2011 – 2015 Vigantol olie Fase II Ascend 2012 – 2016 Natalizumab/placebo Fase III Arpeggio ongoing Laquinimod / placebo Fase II</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						Enhance 2016 – 2016 Famridine/placebo Fase III Liberate 2016 – ongoing fampyra Fase IV		
Doriene Siepman	neuroloog	geen	2014/15 deelname adviesraad Novartis Pharma; naar EC-TRIMS met de volgende farmaceutische bedrijven (conform CGR regeling): 2016 Teva, 2017 Teva.	geen	geen	Erasmus MC neurologie MS centrum ErasMS: deelname studie Blogen Natalizumab 2005-2014 (Antegren); deelname studie Blogen Dimethylfumaraat 2005-2006 (BG00012); deelname studie Novartis Fingolimod 2006-2016 (fase 3 Freedoms en fase 4 Umbrella); deelname studie Merck Serono Atacicept 2009 (fase 2); deelname studie Roche Ocrelizumab 2010 (fase 3 Oratorio); deelname studie Biogen 2013 anti-Lingo (BIII033).	geen	geen
Erwin Hoo-gervorst	neuroloog	spreker nascholing artsen, arts/assistenten, MS verpleegkundigen (soms betaald).	In de afgelopen jaren deelname aan adviesraden van Teva, Genzyme en Biogen (betaald). Vanaf 2017 geen deelname aan adviesraad en tijdens samenstelling richtlijn zal ik ook niet	geen	Voorzitter bestuur landelijke MS werkgroep NvN (onbetaald);	Bij de volgende studies betrokken, niet als principal investigator. Treating en/of examining physician VBHC start-up St Antonius/Santeon 2017-2021 (€375.000,-) Sponsor Roche.	geen	geen

			deelnemen aan een adviesraad als dat interfereert met de onderwerpen.			Deelname aan MS trials, fase 2,3,4: UMBRELLA: Gylenia; OPERA: Oc-reluzimab; ASCEND: Nataluzimab; ATTAIN: Plegridy BIIB017; TOWER: Teriflunamide; SOLAR: Casting: Oc-reluzimab Deelnemend centrum multicentre study: Killestein/Rispens/Uitdehaag. Towards personalized dosing of natalizumab in MS. Hersenstichting 2016-2018. € 200.000		
Joost Smolders	Neuroloog	geen	Vergoedingen als spreker geaccepteerd van Biogen, Merck, Sanofi Genzyme, Novartis, en de Swiss MS Foundation. Consultancy honorarium ontvangen van Biogen (ontwikkeling van immunologische nascholing 2016) en Merck (SC SOLAR trial 2011-2019)	geen	Lid landelijke MS werkgroep, Topic editor Frontiers Neurology/ Immunology.	Post-doc Nederlands Herseninstituut 2018 €100.000 Nationaal MS fonds (OZ2018-003) Grant vitamine D onderzoek 2016 €10.000 Nationaal MS fonds (OZ2016-001).	geen	Reisbeurzen voor congresbezoek van ECTRIMS (2016, 2018), European Charcot Foundation (2016), en Nederlandse Vereniging voor Immunologie (2016).
Bas van Hoe-	neuroloog	geen	Adviesraad 2013	geen	geen	geen	geen	Vergoeding con-

ve			Novartis Pharma b.v. (eenmalig)					gressen: 2013 Ectrims Kopenhagen met Novartis Pharma b.v.; 2015 Ectrims Barcelona met Merck b.v.; 2016 Ectrims Londen met Teva Pharmachemie 2018 Ectrims Berlijn met Roche Nederland b.v. Vergoedingen lezingen Biogen: Maart 2017 Lezing "Maatwerk en MRI" voor Neurologenvereniging Deltaregio Zeeland; Juni 2018 Lezing "MS behandeling en het immuunsysteem" voor MS verpleegkundigen
Brigit de Jong	neuroloog	Sinds 2019 lid wetenschappelijke commissie MS Vereniging Nederland (onbetaald). Sinds 2015 voorzitter van de wetenschappelijke commissie van de landelijke MS-registratie van NVN (onbetaald). Tot december 2017 voorzitter MS	In 2016 vergoeding als spreker geaccepteerd van Merck-Serono. Sinds 2012 niet meer lid geweest van een adviesraad van een farmaceutisch bedrijf.	geen	Sinds 2019 lid wetenschappelijke commissie MS Vereniging Nederland. Sinds 2015 voorzitter van de wetenschappelijke commissie van de landelijke MS-registratie van NVN. Tot december 2017 voorzitter MS werkgroep NVN	MS Centrum Amsterdam ontvangt financiële ondersteuning van Bayer Schering Pharma, Biogen, Roche, GlaxoSmithKline, Merck Serono, Genzyme, Novartis, Cellgene en Teva voor onderzoeksactiviteiten. Van Stichting MS Research subsidie	geen	geen

		werkgroep NVN (onbetaald).				ontvangen in 2016 voor project 'Improving cognitive functioning among patients with multiple sclerosis by cognitive rehabilitation therapy or mindfulness based cognitive therapy: a dual-center, investigator-blinded, parallel group randomized controlled trial' 250.000 euro		
Bastiaan Moraal	radioloog	Expert Reader voor IXICO	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Bettina Bakker	Namens MSVN patiëntenvereniging	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Eric Witte	Namens MSVN patiëntenvereniging	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Kitty Harrison	verpleegkundig Specialist Neurologie	vice voorzitter Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen (onkosten vergoeding van ongeveer 200 euro per jaar).	geen	geen	commissie die een registratie systeem voor MS opzet vice voorzitter; Landelijke Vereniging MS Verpleegkundigen.	geen	geen	geen
A.W. Lenderink	Ziekenhuisapotheker	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
PLA van Daele	internist allergoloog-immunoloog	adviesraad Novartis over systemische mastocytose: betaald aan Erasmus MC (geen eigen financieel belang)	geen	geen	adviesraad NVLE (lupus en Sjogrenpatiëntenvereniging. Geen relaties mbt deze richtlijn	geen	geen	geen
Hans de Beer	zelfstandig adviseur richtlijnontwikke-	onderzoeker als fellow (onbetaald)	geen	geen	geen	geen	geen	In 2015 en 2016 heb ik workshops

2.5 Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door in de voorbereidende fase de MS Vereniging Nederland te vragen om schriftelijke input omtrent knelpunten en aandachtspunten. Patiënten werden tevens in de werkgroep vertegenwoordigd door twee afgevaardigden van de MS Vereniging Nederland. Ook tijdens de commentaarfase is de MS Vereniging Nederland gevraagd om input.

2.6 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren (zie implementatiehoofdstuk).

2.7 Werkwijze

Bij start van de richtlijnontwikkeling was het de werkgroep bekend dat de 'European Committee for treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN)' een klinische richtlijn over de medicamenteuze behandeling van mensen met MS ontwikkelde. Begin januari 2018 werd deze richtlijn gepubliceerd in het Multiple Sclerosis Journal (Montalban et al., 2018). Conform de ADAPTE-methodiek (ADAPTE Collaboration, 2009) beoordeelden de methodologen van de werkgroep de richtlijn op methodologische kwaliteit met het AGREE-instrument. Hun beoordeling was:

"The best parts of this guideline are the following domains: scope and purpose, stakeholder involvement, and methodology (limited to search strategy, evidence synthesis). Weak parts: methodology (unclear what factors were considered in developing recommendations, no rationale for recommendations), applicability".

De richtlijnmethodologen adviseerden aan de werkgroep:

"use key questions/PICO, search strategies, evidence synthesis, but do not adopt clinical recommendations. Use GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) factors for developing own clinical recommendations: quality of the evidence, values & preferences, balance of desirable and undesirable effects, resources/cost, acceptability and feasibility of clinical recommendations".

Zie bijlage 1 voor de volledige AGREE-beoordeling van de Europese richtlijn.

Dit advies werd door de werkgroep overgenomen. Naast de uitgangsvragen in de Europese richtlijn werd ook een knelpuntenanalyse verricht voor nog eventueel aanvullende vragen (zie knelpuntenanalyse hieronder). De werkgroep heeft ook contact opgenomen met de voorzitter en vicevoorzitter van de ECTRIMS/EAN richtlijnwerkgroep met de vraag of op korte termijn revisies van de richtlijn werden voorzien. Dit bleek niet het geval te zijn.

De Nederlandse richtlijntekst werd wel conform het in Nederland gangbare richtlijnformat geschreven.

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is weer gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Deze werden met de werkgroep besproken. Tevens werd aan de volgende organisaties gevraagd om knelpunten aan te dragen: het Zorginstituut Nederland, Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, MS Vereniging Nederland en Zorgverzekeraars Nederland.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep aanvullende uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep heeft alleen kritieke uitkomstmaten (= uitkomstmaten die beslissend zijn bij het formuleren van een aanbeveling) meegenomen.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

De richtlijn is gebaseerd op adaptatie van de Europese richtlijn (Montalban et al., 2018). Voor de strategie zoeken en selecteren literatuur: zie appendix 2 en 3 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De netwerkanalyse in het hoofdstuk over relapsing remitting MS (zie 3.2) was geen onderdeel van de ECTRIMS/EAN richtlijn. Ten aanzien van de overwegingen van relapsing remitting MS (onderdelen 'waarden en voorkeuren' en 'kosten/middelen') werd een search naar systematische reviews uitgevoerd in de Cochrane database systematic reviews, Medline en Embase (april 2018) (zie bijlage 2).

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Zie appendix 5 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) en voetnoten in de tekst wanneer hiervan is afgeweken.

Samenvatten van de literatuur

Ten aanzien van de relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen: zie appendix 4 en 8 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>). De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat ([netwerk]meta-analyse) met behulp van Review Manager 5 en MetaXL (Doi & Barendregt, 2018).

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kwaliteit van bewijs ('quality of evidence') werd beoordeeld met behulp van GRADE (Guyatt et al., 2008). GRADE is een methode die per uitkomstmaat van een interventie, of voor een risico- of prognostische factor, een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (tabel 1 en 2).

Tabel 1 Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van het geschatte effect.
Redelijk	Er is matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar er is een mogelijkheid dat het hiervan substantieel afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.

Zeer laag Er is weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van het geschatte effect.

Tabel 2 De kwaliteit van bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria

Type bewijs	<i>Voor studies over interventies:</i> RCT start in de categorie 'hoog'. Observationale studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'. <i>Voor studies over een risico- of prognostische factor:</i> Prospectieve of retrospectieve cohortstudie start in de categorie 'hoog'. Voor andere studieontwerpen wordt afgewaardeerd via 'risk of bias'.	
Afwaarderen	'Risk of bias'	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Inconsistentie	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Indirect bewijs	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Onnauwkeurigheid	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Publicatiebias	– 1 Waarschijnlijk – 2 Zeer waarschijnlijk
Opwaarderen	Groot effect	+ 1 Groot + 2 Zeer groot
	Dosis-respons relatie	+ 1 Bewijs voor gradiënt
	Alle plausibele 'confounding'	+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

Zie ook toelichting over klinische relevantie / statistische significantie in de algemene inleiding, paragraaf 1.5.

Formuleren van de conclusies

Een conclusie verwijst niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence).

Overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs over de gewenste en ongewenste effecten van een interventie, of over de effectgrootte van een risico- of prognostische factor, vaak ook nog andere factoren van belang (Alonso-Coello et al., 2016).

Genoemd kunnen worden:

- kosten,
- waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten en behandelaars met betrekking tot interventies en uitkomsten van zorg,
- balans van gewenste en ongewenste effecten van interventies ten opzichte van geen of andere interventies,

- aanvaardbaarheid van interventies,
- haalbaarheid van een aanbeveling.

Bij voorkeur wordt ook voor deze aspecten naar wetenschappelijk bewijs gezocht. De werkgroep die deze richtlijn heeft opgesteld, heeft hiervan afgezien omdat de hiervoor benodigde tijd in geen enkele verhouding zou staan tot de verwachte opbrengst. De werkgroep heeft, daar waar dit noodzakelijk werd geacht, op basis van eigen ervaring en expertise de hiervoor genoemde aspecten geïnventariseerd.

Deze aspecten worden besproken na de 'conclusie' onder het kopje 'overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. Dit is afhankelijk van het gewicht dat wordt toegekend aan kosten, gewenste of ongewenste effecten en andere onder de overwegingen genoemde factoren.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in hoofdstuk 8.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in het hoofdstuk Kennislacunes.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. Tevens is de richtlijn voorgelegd aan de organisaties die ook tijdens de knelpuntenanalyse betrokken waren. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Referenties

- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089.
- Doi SAR, Barendregt JJ. A generalized pairwise modelling framework for network meta-analysis. *Int J Evid Based Healthc*. 2018 Dec;16(4):187-194.

- Guyatt et al., 2008 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 336: 924-6.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120.
- Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).
- The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: <http://www.g-i-n.net>.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.

Bijlage 1 AGREE beoordeling ECTRIMS/EAN richtlijn 2018

1. SCOPE AND PURPOSE

- a. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described. YES (“This guideline focuses on disease-modifying treatment for the adult population with MS, including all immunomodulatory and immunosuppressive drugs authorized by the EMA. It does not include recommendations concerning combination therapies or new active agents in the final stages of clinical evaluation that are not approved by the EMA at the time of publication. This guideline does not include treatments usually considered complementary and/or alternative medicine or aspects of symptomatic treatment and/or treatment of relapses”. p. 217).

1. Strongly disagree	2	3	4	5	6 X	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	---	---	--------	------------------------

- b. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described (zie p. 217-218 richtlijn)

1. Strongly disagree	2	3	4	5	6 X	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	---	---	--------	------------------------

- c. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described. YES. (CIS; relapsing-remitting MS, secondary progressive MS, primary progressive MS; p. 217; sub groups pregnant women or women planning pregnancy. It is not clear whether specific comorbidities were/have been considered).

1. Strongly disagree	2	3	4	5 X	6	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	---	--------	---	------------------------

Domain score: $100 \cdot (17-3) / (21-3) = 78\%$.

2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

- a. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups. Difficult to assess, but doubtful (family physician?; nurse?, p. 215).

1. Strongly disagree	2	3	4 X	5	6	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	--------	---	---	------------------------

- b. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought. European Multiple Sclerosis Platform (“The voice of people with MS in Europe”) has been involved (p. 215). But unclear what impact they had.

1. Strongly disagree	2	3	4 X	5	6	7 Strongly agree	
----------------------------	---	---	--------	---	---	------------------------	--

- c. The target users of the guideline are clearly defined. YES. physicians, patients, healthcare providers and health policy makers in Europe and worldwide in the decision-making process (p. 217).

1. Strongly disagree	2	3	4	5	6 X	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	---	---	--------	------------------------

Domain score: $100 \times (14-3) / (21-3) = 61\%$.

3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

- a. Systematic methods were used to search for evidence. YES. (Searches were performed following a predefined review protocol (Appendix S1) and conducted in the following databases: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Excerpta Medica Database (Embase), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)/MEDLINE In-Process, and Psychological Information Database (PsycINFO). All search terms for each search are listed in Appendix S2.p. 218).

1. Strongly disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly agree X
----------------------------	---	---	---	---	---	-----------------------------

- b. The criteria for selecting the evidence are clearly described. YES. (Titles and abstracts of identified studies were screened for inclusion against agreed criteria. Eligibility criteria for therapeutic intervention questions included systematic reviews (SRs), randomized controlled trials (RCTs) with at least 1 year follow-up (48 weeks acceptable) and long-term extensions on included RCTs. Studies on paediatric populations, studies evaluating combinations of drugs, unlicensed doses, those published in non-English language and those with <10 participants per arm were excluded. For clinical management questions, SRs, RCTs and observational studies were included. Exclusion criteria varied between the different clinical management questions and details can be found in Appendix S1. All primary-level studies included after the first. The full-text papers were screened by two reviewers using the inclusion criteria for reference; p. 218).

1. Strongly disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly agree X
----------------------------	---	---	---	---	---	-----------------------------

- c. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described. YES. (Quality appraisal and data synthesis, Grading the quality of the evidence, p. 218; see also descriptions in results section).

1. Strongly disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly agree X
----------------------------	---	---	---	---	---	-----------------------------

- d. The methods for formulating the recommendations are clearly described. YES. (Consensus was reached by use of the modified nominal group technique following a two-stage process etc. p. 218-219).

1. Strongly	2	3	4	5	6 X	7 Strongly
----------------	---	---	---	---	--------	---------------

disagree						agree
----------	--	--	--	--	--	-------

- e. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations. YES. (The panel formulated practice recommendations on the basis of the quality of the evidence and the balance between health benefits and harms for both therapeutic and clinical management questions. P. 218; however, it was not specified whether or not there was (large) variation in patient values, being considered. Relative weight of benefits and harms in assessing the balance was not reported).

1. Strongly disagree	2	3	4	5 X	6	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	---	--------	---	------------------------

- f. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence. NO. (It is unclear what factors were taken into account in developing recommendations. Also a rationale for the recommendations is lacking).

1. Strongly disagree	2	3 X	4	5	6	7 Strongly agree
----------------------------	---	--------	---	---	---	------------------------

- g. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication. NO (not reported)

1. Strongly disagree	2 X	3	4	5	6	7 Strongly agree
----------------------------	--------	---	---	---	---	------------------------

- h. A procedure for updating the guideline is provided). NO (Only an update statement was presented: The present guideline will be updated in 5 years. In the case of major changes in the evidence on the existing benefits and harms of included interventions or if new interventions become available this update could be approached earlier. P. 231).

1. Strongly disagree	2 X	3	4	5	6	7 Strongly agree
----------------------------	--------	---	---	---	---	------------------------

Domain score: $100 \times (39-8) / (56-8) = 65\%$.

4. CLARITY OF PRESENTATION

- a. The recommendations are specific and unambiguous. (It seems several recommendations lack specificity or are not concrete).

1. Strongly disagree	2	3	4	5 X	6	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	---	--------	---	------------------------

- b. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented. (options are infrequently reported).

1. Strongly disagree	2	3	4 X	5	6	7 Strongly agree
----------------------------	---	---	--------	---	---	------------------------

- c. -Key recommendations are easily identifiable. NO (all recommendations have the same format. So, one can't distinguish the key recommendations).

1. Strongly disagree	2	3	4 X	5	6	7 Strongly agree
-------------------------	---	---	--------	---	---	---------------------

Domain **score:** **$100*(13-3)/(21-3)=56\%$.**

5. APPLICABILITY

- a. The guideline describes facilitators and barriers to its application. NO (The document is a joint venture of ECTRIMS and EAN and, as such, the recommendations have been drawn up considering its European scope, including both the outpatient and in-hospital setting, but it does not address specific organizational issues, management models or country-specific regulations required to implement the recommendations. Users of these guidelines should adapt the recommendations to be consistent with their local regulations and/or team capacities, infrastructure and cost-benefit strategies).

1. Strongly disagree	2 X	3	4	5	6	7 Strongly agree
-------------------------	--------	---	---	---	---	---------------------

- b. -The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice. NO

1. Strongly disagree	2 X	3	4	5	6	7 Strongly agree
-------------------------	--------	---	---	---	---	---------------------

- c. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered. NO

1. Strongly disagree	2 X	3	4	5	6	7 Strongly agree
-------------------------	--------	---	---	---	---	---------------------

- d. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria. NO

1. Strongly disagree	2 X	3	4	5	6	7 Strongly agree
-------------------------	--------	---	---	---	---	---------------------

Domain **score:** **$100*(8-4)/(28-4)=17\%$.**

6. EDITORIAL INDEPENDENCE

- a. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline. (Probably not).

1. Strongly disagree	2	3	4	5	6 X	7 Strongly agree
-------------------------	---	---	---	---	--------	---------------------

- b. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed. (recorded: YES; addressed: not reported)

1. Strongly disagree	2	3	4 X	5	6	7 Strongly agree
-------------------------	---	---	--------	---	---	---------------------

Domain score: $100 \times (10-2) / (14-2) = 67\%$.

OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT

The best parts of this guideline are the following domains: scope and purpose, stakeholder involvement, and methodology (limited to search strategy, evidence synthesis), Weak parts: methodology (unclear what factors were considered in developing recommendations, no rationale for recommendations), applicability.

We recommend: use key questions/PICO, search strategies, evidence synthesis, but do not adopt clinical recommendations. Use GRADE factors for developing clinical recommendations: quality of the evidence, values & preferences, balance of desirable and undesirable effects, resources/cost, acceptability and feasibility of clinical recommendations.

Bijlage 2 Zoekstrategie search naar systematic reviews

Overzicht resultaten en zoekstrategie MS immunomodulatie

Naam file	aantal
coc systrev 20100415 MS exp breed immunomodul immunosupp	11
med20100410 MS exp breed immunomodul immunosupp SR	104
emb20100412 MS focus exp breed immunomodul immunosupp SR	104

Er is gezocht vanaf 2015 tot medio april 2018. Via endnote zijn de resultaten zoveel mogelijk ontdebeld.

Medline

Database: MEDLINE <1946 to Present, updated daily>

Search Strategy:

```

1 exp Multiple Sclerosis/ (52209)
2 ((multiple adj3 sclerosis) or (disseminated adj3 sclerosis)).tw. (65147)
3 ((multiple adj3 sclerosis) or (disseminated adj3 sclerosis)).kf. (11102)
4 Myelitis, Transverse/ (1262)
5 (((disseminated or insular or multiple or multiplex) adj2 scleros*) or chariot disease or encephalomyelitis disseminate or transverse myelitis).ti,ab. or ms.ti. (93701)
6 or/1-4 (74007)
7 5 or 6 (100670)
8 (((disseminated or insular or multiple or multiplex) adj2 scleros*) or chariot disease or encephalomyelitis disseminate or transverse myelitis or ms).kf. (27492)
9 7 or 8 (112316)
10 ((disease adj2 modif* adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*)) or ((immunomodulat* or immunosuppress* or immun* adj (modulat* or suppress*))) adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*)).ti,ab. (65382)
11 ((disease adj2 modif* adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*)) or ((immunomodulat* or immunosuppress* or immun* adj (modulat* or suppress*))) adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*)).kf. (1631)
12 "filter systematic reviews".ti. (0)
13 meta analysis.pt. (86627)
14 (meta-anal$ or metaanal$).af. (153488)
15 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (7359)
16 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (133103)
17 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (9618)
18 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (40)
19 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (10557)
20 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (53)
21 medline.tw. and review.pt. (68600)
22 (pooled adj3 analy*).tw. (14797)
23 (pooled adj3 analy*).kf. (156)
24 "cochrane$".fc_jour. (13527)
25 or/13-24 (275524)
26 7 and 25 (1580)
27 "disease-modifying treatment".kw. (41)
28 immunomodulation/ or immunosuppression/ (34511)
29 (immunosuppr* or immunomodulat*).kf. (7145)
30 10 or 11 or 27 or 28 or 29 (100436)
31 7 and 30 and 25 (159)
32 limit 31 to yr="2015 -Current" (62)
33 "11".fc_vol. and "comi$".fc_auts. and "2012".fc_pubyr. and "33".fc_pg. (1)
34 "374".fc_vol. and "2009".fc_pubyr. and "1503".fc_pg. (1)
35 "343".fc_vol. and "2000".fc_pubyr. and "898".fc_pg. (1)
36 "67".fc_vol. and "2006".fc_pubyr. and "1242".fc_pg. (2)
37 "13".fc_vol. and "2014".fc_pubyr. and "977".fc_pg. (4)
38 "19".fc_vol. and "2013".fc_pubyr. and "1074".fc_pg. (6)
39 from 36 keep 1 (1)
40 from 37 keep 2 (1)
41 from 38 keep 5 (1)
42 33 or 34 or 35 or 39 or 40 or 41 (6)
43 9 and 42 (6)
44 30 and 42 (1)
45 exp Immunologic Factors/ (1269405)

```

46 exp Immunosuppressive Agents/ (290189)
 47 exp Adjuvants, Immunologic/ (155755)
 48 30 or 45 or 46 or 47 (1321928)
 49 43 and 48 (6)
 50 Immunologic Factors/ (19342)
 51 Immunosuppressive Agents/ (88170)
 52 Adjuvants, Immunologic/ (35385)
 53 30 or 50 or 51 or 52 (213310)
 54 43 and 53 (4)
 55 43 not 54 (2)
 56 9 and 25 and 53 (245)
 57 56 (245)
 58 limit 57 to yr="2015 -Current" (86)
 59 58 not 32 (24)
 60 9 and 25 and 48 (327)
 61 60 (327)
62 limit 61 to yr="2015 -Current" (104)

Embase

Database: Embase <1974 to 2018 April 11>

Search Strategy:

 1 "11".fc_vol. and "comi\$.fc_auts. and "2012".fc_pubyr. and "33".fc_pg. (1)
 2 "374".fc_vol. and "2009".fc_pubyr. and "1503".fc_pg. (1)
 3 "343".fc_vol. and "2000".fc_pubyr. and "898".fc_pg. (1)
 4 "67".fc_vol. and "2006".fc_pubyr. and "1242".fc_pg. (2)
 5 "13".fc_vol. and "2014".fc_pubyr. and "977".fc_pg. (4)
 6 "19".fc_vol. and "2013".fc_pubyr. and "1074".fc_pg. (8)
 7 from 4 keep 1 (1)
 8 from 5 keep 2 (1)
 9 from 6 keep 5 (1)
 10 1 or 2 or 3 or 7 or 8 or 9 (6)
 11 "352".fc_vol. and "1998".fc_pubyr. and "1498".fc_pg. (1)
 12 "39".fc_vol. and "1996".fc_pubyr. and "285".fc_pg. (10)
 13 from 12 keep 8 (1)
 14 "56".fc_vol. and "2001".fc_pubyr. and "1628".fc_pg. (1)
 15 "21".fc_vol. and "2015".fc_pubyr. and "1025".fc_pg. (7)
 16 from 15 keep 4 (1)
 17 "67".fc_vol. and "kappos\$.fc_auts. and "2006".fc_pubyr. and "944".fc_pg. (1)
 18 "81".fc_vol. and "ebers\$.fc_auts. and "2010".fc_pubyr. and "907".fc_pg. (1)
 19 "367".fc_vol. and "fox\$.fc_auts. and "2012".fc_pubyr. and "1087".fc_pg. (1)
 20 "45".fc_vol. and "brooks\$.fc_auts. and "1995".fc_pubyr. and "1268".fc_pg. (1)
 21 "73".fc_vol. and "khan\$.fc_auts. and "2013".fc_pubyr. and "705".fc_pg. (1)
 22 "6".fc_vol. and "johnson\$.fc_auts. and "2000".fc_pubyr. and "255".fc_pg. (1)
 23 11 or 13 or 14 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (10)
 24 "352".fc_vol. and "multicentre".fc_titl. and "1998".fc_pubyr. and "1491".fc_pg. (1)
 25 "56".fc_vol. and "ms".fc_titl. and "2001".fc_pubyr. and "1496".fc_pg. (1)
 26 "75".fc_vol. and "andersen\$.fc_auts. and "2004".fc_pubyr. and "706".fc_pg. (1)
 27 "63".fc_vol. and "panitch\$.fc_auts. and "2004".fc_pubyr. and "1788".fc_pg. (1)
 28 "22".fc_vol. and "kuhle\$.fc_auts. and "2016".fc_pubyr. and "533".fc_pg. (2)
 29 "360".fc_vol. and "hartung\$.fc_auts. and "2002".fc_pubyr. and "2018".fc_pg. (1)
 30 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 (7)
 31 multiple sclerosis/ (112659)
 32 ((multiple adj3 sclerosis) or (disseminated adj3 sclerosis)).tw. (99181)
 33 ((multiple adj3 sclerosis) or (disseminated adj3 sclerosis)).kw. (29843)
 34 myelitis/ (8151)
 35 (((disseminated or insular or multiple or multiplex) adj2 scleros*) or chariot disease or encephalomyelitis disseminate or transverse myelitis).ti,ab. or ms.ti. (136885)
 36 (((disseminated or insular or multiple or multiplex) adj2 scleros*) or chariot disease or encephalomyelitis disseminate or transverse myelitis or ms).kw. (75564)
 37 or/31-36 (194988)
 38 ((disease adj2 modif* adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*)) or ((immunomodulat* or immunosuppress* or (immun* adj (modulat* or suppress*))) adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*))).ti,ab. (101931)

39 ((disease adj2 modif* adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*)) or ((immunomodulat* or immunosuppress* or (immun* adj (modulat* or suppress*))) adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*))).kw. (5360)
40 immunomodulation/ (70709)
41 immunosuppressive treatment/ (146369)
42 (disease-modifying adj3 (medicat* or treat*)).tw. (4296)
43 (disease-modifying adj3 (medicat* or treat*)).kw. (128)
44 (immunosuppr* or immunomodulat*).tw. (253397)
45 (immunosuppr* or immunomodulat*).kw. (27849)
46 or/38-45 (379901)
47 37 and 46 (16166)
48 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)
49 meta analysis/ (142520)
50 "systematic review"/ (165310)
51 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (165632)
52 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (161875)
53 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (4211)
54 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (340)
55 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (21836)
56 (pooled adj3 analy\$).tw. (22826)
57 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3139)
58 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1262028)
59 review.pt. (2358604)
60 58 and 59 (123788)
61 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (19490)
62 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (53)
63 (pooled adj3 analy\$).kw. (402)
64 or/49-57,60-63 (428182)
65 47 and 64 (533)
66 65 (533)
67 limit 66 to yr="2015 -Current" (196)
68 *multiple sclerosis/ (76481)
69 ((multiple adj3 sclerosis or (disseminated adj3 sclerosis)).ti. (63007)
70 *myelitis/ (3211)
71 (((disseminated or insular or multiple or multiplex) adj2 scleros*) or chariot disease or encephalomyelitis disseminate or transverse myelitis or ms).ti. (102908)
72 33 or 36 or 68 or 69 or 70 or 71 (153740)
73 46 and 72 (11706)
74 67 and 73 (164)
75 ((disease adj2 modif* adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*)) or ((immunomodulat* or immunosuppress* or (immun* adj (modulat* or suppress*))) adj2 (agent* or drug* or therap* or treat*))).ti. (13204)
76 *immunomodulation/ (18317)
77 *immunosuppressive treatment/ (36337)
78 (disease-modifying adj3 (medicat* or treat*)).ti. (472)
79 (immunosuppr* or immunomodulat*).ti. (45921)
80 39 or 43 or 45 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 (100674)
81 74 and 80 (54)
82 37 and 10 (5)
83 37 and 23 (9)
84 37 and 30 (7)
85 82 or 83 or 84 (21)
86 10 or 23 or 30 (23)
87 86 not 85 (2)
88 "67".fc_vol. and "kappos\$".fc_auts. and "Treatment with interferon beta-1b delays conversion ".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. (1)
89 1 or 2 or 3 or 8 or 9 or 88 (6)
90 "21".fc_vol. and "kieseler\$".fc_auts. and "2015".fc_pubyr. and "1025".fc_pg. (0)
91 "kieseler\$".fc_auts. and "peginterferon".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. (0)
92 11 or 13 or 14 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (9)
93 30 or 89 or 92 (22)
94 93 and 37 (22)
95 94 and 72 (22)
96 95 and 46 (2)
97 94 and 46 and 93 (2)

Hoofdstuk 3 Radiologically Isolated Syndrome

3.1 Wat is het beleid ten aanzien van patiënten met Radiologically Isolated Syndrome?

Inleiding

Door toegenomen gebruik van MRI scans worden als toevallsbevinding nog wel eens T2 laesies op MRI hersenen en / of ruggenmerg gevonden suggestief voor een demyeliniserende aandoening zoals MS. Indien er klinisch geen verschijnselen zijn en ook in het verleden geen klachten voorgekomen zijn verdacht voor een demyeliniserende aandoening, wordt er gesproken van een radiologically isolated syndrome (RIS). In de literatuur wordt een prevalentie van RIS tussen de 0.06-0.7% genoemd (Granberg et al., 2013).

Voor de definitie van RIS zie 1.6 Definities en begrippen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

Er is volgens de richtlijncommissie variatie tussen patiënten in de voorkeuren hoe de meest passende follow-up na vaststelling RIS eruit kan zien. Er kan op indicatie vanuit de patiënt een follow-up afgesproken worden, er kan op een vast moment een klinische follow-up zijn of een combinatie van klinische evaluatie met MRI scan. Shared-decision making is dan de aangewezen manier om samen tot de best passende afspraak tot vervolgcontroles te komen.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen in 3.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect hebben op de structurele kosten, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Uit studies blijkt dat ongeveer een derde van de groep mensen met een vastgestelde RIS na 5 jaar de diagnose MS heeft gekregen (Okuda et al., 2014). Risicofactoren die deze kans verhogen zijn: groot aantal T2 laesies, gadolinium aankleurende laesies, laesies infratentorieel en/of in het myelum, spreiding in tijd bij follow-up MRI scan, unieke oligoclonale banden in liquor, afwijkende VEP, jonge leeftijd, mannelijk geslacht, stoornissen binnen specifieke cognitieve domeinen en zwangerschap (Okuda et al., 2014; De Stefano et al., 2018; Granberg et al., 2012).

Uit pathologie studies is bekend dat mensen bij overlijden afwijkingen kunnen hebben passend bij MS zonder dat ze ooit klachten gehad hebben (Phadkeet al., 1983). Dit wijst erop dat witte stofafwijkingen verdacht voor MS asymptomatisch kunnen blijven. RIS komt vaker voor bij gezonde mensen die verwanten met MS hebben ten opzichte van mensen die geen familieleden hebben met MS (Gabelic et al., 2014).

Op basis van de huidige wetenschap is de consensus om mensen waarbij een RIS is vastgesteld niet te behandelen met een ziektemodulerend middel (De Stefano et al., 2018; Thompson et al., 2017). Resultaten van studies naar het effect van behandeling van RIS moeten afgewacht worden. Klinische en radiologische monitoring kan overwogen worden. Zodra een RIS is vastgesteld, is het belangrijk om met de patiënt te bespreken of hij/zij standaard klinische en/of radiologische monitoring wenst, aangezien het niet direct medicamenteuze of andere therapeutische gevolgen heeft. Verder dient het recht op “niet weten” van toename laesies besproken te worden.

➤ *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

De aanbevelingen zoals geformuleerd in 3.1 zullen naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat het min of meer conform is zoals in de huidige praktijk gewerkt wordt.

Rationale van de aanbeveling(en)

Op basis van huidige literatuur bestaat er geen indicatie om mensen met een RIS te behandelen met een ziektemodulerend middel. Er dient na het vaststellen van een RIS met patiënt besproken te worden of hij/zij klinische en/of radiologische monitoring wenst. Indien er besloten wordt om een patiënt onder controle te houden is het advies om elke 12 maanden klinisch of klinisch én radiologisch patiënt te evalueren. Indien er besloten wordt om dit niet standaard te doen is het advies om met patiënt te bespreken dat hij/zij zich meldt bij klinische verschijnselen die (mogelijk) bij MS zouden kunnen passen. De mate van aanwezig zijn van risicofactoren (zie paragraaf professioneel perspectief) die geassocieerd zijn met hoger risico op het ontwikkelen van MS dient meegewogen te worden in besluit of verdere monitoring gewenst is.

Aanbevelingen

- Bij mensen met een **Radiologically Isolated Syndrome (RIS)** bestaat er geen behandelindicatie met een ziektemodulerend middel.
- Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van eventuele klinische en radiologische monitoring. Kom samen tot een besluit. De volgende factoren geven een verhoogd risico tot het ontwikkelen van MS:
 - groot aantal T2 laesies (> 9 laesies)
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of in het myelum
 - spreiding in tijd bij follow-up MRI scan
 - unieke oligoclonale banden in liquor
 - afwijkende Visual Evoked Potential (VEP)
 - jonge leeftijd
 - mannelijk geslacht
 - stoornissen binnen specifieke cognitieve domeinen
 - zwangerschap.
- Instrueer de patiënt bij tussentijdse klachten mogelijk passend bij MS contact op te nemen met de behandelend neuroloog.

Indien patiënt monitoring wenst

- Monitor de patiënt klinisch en eventueel radiologisch om de 12 maanden.

Opmerking [JBd(50): Hyperlink naar definitie 1.6

Referenties

- De Stefano et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):214-221.
- Gabelic et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Jan;35(1):106-12.
- Granberg et al. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2012 Mar;19(3):271-80.
- Okuda et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509.
- Phadke JG, Best PV. Atypical and clinically silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 May;46(5):414-20.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.

Hoofdstuk 4 Behandeling van patiënten met een eerste relapse (CIS-patiënten of patiënten die al definitief de diagnose MS hebben)

Uitgangsvragen

- 4.1 Bij welke patiënten met een eerste relapse is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?
- 4.2 Welke ziektemodulerende middelen te gebruiken bij patiënten met een eerste relapse én een indicatie voor behandeling?
- 4.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met een eerste relapse die onder behandeling zijn?
- 4.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met een eerste relapse in het geding is?
- 4.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met een eerste relapse eruit te zien?

4.1 Bij welke patiënten met een eerste relapse is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Inleiding

Met de komst van ziektemodulerende middelen in de jaren 90 is aanzienlijke vooruitgang geboekt in de behandeling van relapsing remitting MS. Met behulp van MRI-scans is het mogelijk eerder een diagnose te stellen en een behandeling in te zetten na een eerste relapse passend bij een demyeliniserende aandoening zoals MS. In de studies gebruikt voor dit hoofdstuk wordt het effect van behandeling bij patiënten met een Clinically Isolated Syndrome (CIS) beschreven. Deze studies hebben plaatsgevonden voor revisie van de huidige McDonald criteria (McDonald 2017 criteria). Daarom zal een deel van de CIS-patiënten uit de hieronder beschreven studies nu - met de gereviseerde McDonald criteria - onder diagnose relapsing remitting MS vallen. Om die reden is er voor gekozen om dit hoofdstuk "Behandeling van patiënten met een eerste relapse" te noemen. Hieronder vallen dus patiënten die met de huidige criteria nog steeds de diagnose CIS hebben, maar ook patiënten die na een eerste klinische episode voldoen aan de diagnose relapsing remitting MS.

Naast mogelijke baten van ziektemodulerende middelen zijn er ook bijwerkingen en kosten. Voor patiënten is het van belang hierin inzicht te hebben teneinde samen met de behandelaar een weloverwogen besluit te kunnen nemen.

Voor definities zie paragraaf 1.6 Definities en begrippen.

Zoeken en selecteren van literatuur

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep negen systematische literatuuranalyses (één per geneesmiddel) verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met een eerste relapse (CIS of voldoen aan criteria voor definitieve MS) de netto-baten in vergelijking met een placebo van het starten met:

- eerstelijns middelen:
 - o interferon- β /peginterferon- β
 - o glatirameeracetaat
 - o teriflunomide
 - o dimethylfumaraat

- tweedelijs middelen:
 - o fingolimod
 - o natalizumab
 - o ocrelizumab
 - o cladribine
- derdelijs middelen
 - o alemtuzumab

Bron voor de systematische literatuuranalyses was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen (adaptatie). De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane. De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse richtlijnwerkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de 'Cochrane Database of Systematic Reviews', Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden geïnccludeerd en/of studies over cladribine werden geïnccludeerd. Ter informatie: in de Europese richtlijn werd cladribine niet meegenomen. De Nederlandse werkgroep achtte echter informatie over de werkzaamheid en veiligheid van cladribine wenselijk. Er werd één systematische review gevonden (Filippini et al., 2017). Deze review bevatte geen recentere studies, wel één randomised controlled trial (RCT) over cladribine (Leist et al., 2014). Deze RCT voldeed aan de inclusiecriteria van de Europese richtlijn. De Nederlandse richtlijnwerkgroep heeft deze RCT daarom geïnccludeerd.

Nota bene: in de Europese richtlijn werden tevens zeven extensie-studies (Kinkel et al., 2006; Kappos et al., 2007; Kappos et al., 2009; Comi et al., 2013, 2017; Edan et al., 2014; Kappos et al., 2016) geïnccludeerd. Deze worden, zoals ook in de Europese richtlijn werd gedaan, kort besproken onder het kopje 'professioneel perspectief' en niet onder het kopje 'samenvatting literatuur'. Deze extensiestudies rapporteren onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen.

Voor cladribine heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep geen extensiestudies gevonden.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> - RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) - Lange termijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met een eerste relapse ongeacht het aantal MRI laesies
Interventie	Eerstelijnsmiddelen <ul style="list-style-type: none"> - interferon-β /peginterferon-β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethylfumaraat Tweedelijnsmiddelen <ul style="list-style-type: none"> - fingolimod - natalizumab - ocrelizumab - cladribine (niet in Europese richtlijn opgenomen) Derdelijns middelen <ul style="list-style-type: none"> - alemtuzumab

Controle	- placebo
Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - conversie naar klinisch definitieve MS (conversie tijdens follow-up; aantal conversies na follow-up) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieuwe T2 laesies - nieuwe of groter wordende T2 laesies - gadolinium aankleurende laesies <p><u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA)</u></p> <p><u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - studieuitval vanwege bijwerkingen - studieuitval om willekeurige reden - stoppen medicatie vanwege bijwerkingen - mortaliteit
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig

* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslistend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: <http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>.

Zes RCTs (Jacobs et al., 2000; Kappos et al, 2006; Comi et al., 2009, 2012; Miller et al., 2014; Leist et al., 2014) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials. Alle trials werden door de industrie gesponsord. De ziektemodulerende middelen interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en cladribine werden vergeleken met een placebo. Over de behandeling met dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab bij mensen met een eerste relapse zijn geen RCTs beschikbaar.

Studiepopulaties

De zes RCTs onderzochten - conform de toen geldende criteria - CIS patiënten die niet eerder ziektemodulerende behandeling hadden gekregen. De studiegroottes varieerde tussen de 383 en 616 patiënten. Meer vrouwen dan mannen werden geïnccludeerd (% vrouwen varieerde van 65% tot 75%). In alle 6 RCTs hadden de studiedeelnemers een leeftijd van begin 30. De initiële EDSS-score bij start van het onderzoek varieerde van 1 tot 1.67. De gemiddelde follow-up duur tussen

de studies varieerde van 78 tot 156 weken. De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1 Inclusiecriteria gebruikt in 6 RCTs

	Inclusie- en exclusiecriteria
Comi 2009 PreCISe study	<ul style="list-style-type: none"> • Patients aged between 18 and 45 years inclusive, with one unifocal neurological event, and positive brain MRI at screening scan were included. Brain MRI was positive if there were at least two cerebral lesions on the T2-weighted images at least 6 mm in diameter. • Patients had to be enrolled within 90 days after onset of their first clinical attack.
Comi 2012 REFLEX study	<ul style="list-style-type: none"> • They were eligible for inclusion if they were aged 18–50 years and had the following: • An expanded disability status scale (EDSS) score of 0–5.0; • A single event suggestive of MS within 60 days before study entry; and • At least two clinically silent lesions of 3 mm or more on T2-weighted brain MRI scan, at least one of which was ovoid, periventricular, or infratentorial.
Jacobs 2000 CHAMPS study	<ul style="list-style-type: none"> • Eligible subjects were patients between the ages of 18 and 50 who had a first isolated, well-defined neurologic event consistent with demyelination and involving the optic nerve (unilateral optic neuritis), spinal cord (incomplete transverse myelitis), or brain stem or cerebellum (brain-stem or cerebellar syndrome) that was confirmed on ophthalmologic or neurologic examination. • Patients also had to have two or more clinically silent lesions of the brain that were at least 3 mm in diameter on MRI scans and were characteristic of multiple sclerosis (at least one lesion had to be periventricular or ovoid). • The onset of the visual or neurologic symptoms had to have been no more than 14 days before intravenous corticosteroid therapy was started and no more than 27 days before randomization.
Kappos 2006 BENEFIT CIS	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with a CIS—defined as a first neurologic event suggestive of MS lasting for at least 24 hours and with symptoms and signs indicating either a single lesion (monofocal) or more than one lesion (multifocal) within the CNS—were enrolled. • They had to be between 18 and 45 years of age, have presented with a first neurologic event suggestive of MS that lasted for at least 24 hours, and had to have at least two clinically silent lesions on their T2-weighted brain MRI scan with a size of at least 3 mm, at least one of which being ovoid, periventricular, or infratentorial. • Baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score had to be between 0 and 5.
Miller 2014 TOPIC trial	<ul style="list-style-type: none"> • Eligible patients were 18–55 years of age with clinically isolated syndrome, defined as a first acute or subacute neurological event consistent with demyelination (optic neuritis, spinal cord syndrome, or brainstem or cerebellar syndromes) occurring within 90 days before randomization. • An MRI scan showing at least two T2-weighted MRI lesions of at least 3 mm in diameter—which is characteristic of multiple sclerosis—was also required.
Leist 2014 ORACLE MS	<ul style="list-style-type: none"> • Eligible patients had a first clinical demyelinating event (monosymptomatic or polysymptomatic) within 75 days before screening, showed at least two clinically silent lesions of at least 3 mm on a T2-weighted brain MRI scan, at least one of which was ovoid, periventricular, or infratentorial, and had an Expanded Disability Status Scale score of 5.0 or lower. • Female patients could not be pregnant or breastfeeding, or attempting to conceive, and all patients were required to use contraception throughout the study and for 90 days after the last dose of study drug. • Exclusion criteria included diagnosis of MS by the 2005 McDonald criteria, any other disease that could better explain the patient's initial symptoms, and history or evidence of latent or active tuberculosis.

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

	Interventie			Controle
Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	
Jacobs 2000 (follow-up: 56 wk)	Interferon- β -1a	intramusculair	30 μ g 1x/week	placebo
Kappos 2006 (follow-up: 104 wk)	Interferon- β -1b	subcutaan	250 μ g om de dag	placebo
Comi 2012 (follow-up: 104 wk)	Interferon- β -1a	subcutaan	44 μ g 3x/week	placebo
Comi 2009 (follow-up: 156 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Miller 2014 (follow-up: 108 wk)	Teriflunomide	oraal	14 mg per dag	placebo
Leistel et al., 2014 (follow-up: 96 wk)	Cladribine	oraal	3.5 mg/kg (arm 1; totale cumulatieve dosis verdeeld over 4 kuren in tabletvorm in 96 weken) 5.25 mg/kg (arm 2; totale cumulatieve dosis verdeeld over 6 kuren in tabletvorm in 96 weken)	placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de negen systematische literatuuranalyses gepresenteerd. Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: Interferon versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

*Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose**- conversie tijdens follow-up*

Twee RCTs (Kappos et al., 2006; Comi et al., 2012) rapporteerden over de tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose gedurende een periode van 2 jaar. De gepoolde data lieten zien dat interferon het risico op conversie op ieder moment tijdens de follow-up met ruim de helft verminderde (hazard ratio: 0.49; 95% BI: 0.38; 0.64). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

- conversie na follow-up

Twee RCTs (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2012) rapporteerden over het aantal patiënten bij wie na een periode van 2 à 3 jaar conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose was opgetreden. De gepoolde data lieten zien dat interferon- β het risico op conversie met ca. 30% verminderde (relatieve risico: 0.71, 95% BI: 0.61–0.82) of in absolute termen: 175 minder per 1000 (95% BI: 109 tot 235 minder).

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Drie RCTs (Jacobs et al.; 2000; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2012) rapporteerden over MRI-uitkomsten. Elke studie rapporteerde over een andere MRI-uitkomst. Tabel 3 geeft een overzicht van deze uitkomsten. Relatieve risico's groter dan 1 of verschillen kleiner dan 0 wijzen op een gunstig effect van interferon- β . De geschatte relatieve risico's zijn steeds groter dan 1 (zie tabel 3); de geschatte verschillen steeds kleiner dan nul (zie tabel 3).

Tabel 3 Uitkomsten van MRI-onderzoek (interferon- β vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil of verschil tussen gemiddelden (interferon- β vs. placebo)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe gadolinium aankleurende laesies (follow-up gemiddeld 104 weken; 1 studie; n=342)	RR 2.03 (95% BI: 1.41; 2.93) risicoverschil: 193 meer per 1000 (95% BI: 77 tot 361 meer)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe T2 laesies (follow-up gemiddeld 104 weken; 1 studie; n=342)	RR 2.4 (95% BI: 1.86; 3.09) risicoverschil: 409 meer per 1000 (95% BI: 251 tot 611 meer)
Aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies (78 weken follow-up; 1 studie; n=251)	verschil: -2.9 (95% BI: -4.39; -1.41)
Cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies (104 weken follow-up; 1 studie; n=468)	verschil: -4.8 (95% BI: BI: -7.06; -2.54)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Stoppen studiedeelname, medicatie en bijwerkingen (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)²

Twee RCTs (Kappos et al., 2006; Comi et al., 2012) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen. Twee RCTs (Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006) rapporteerden over stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen en studieuitval om willekeurige redenen.

Tabel 4 geeft de resultaten weer. Interferon- β geeft een groter risico op stoppen met studiedeelname vanwege bijwerkingen. Interferon- β lijkt geen groter risico op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen te geven.

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Tabel 4 Uitkomsten met betrekking tot stoppen studiedeelname en stoppen medicatie (interferon- β vs. placebo) overzichtelijke tabel

Uitkomstmaten	Relatieve risico (interferon- β vs. placebo), risicoverschil
Studieuitval vanwege bijwerkingen	RR 2.17 (95% BI: 0.16; 28.82)

² Het verschil tussen stoppen met studiedeelname vanwege bijwerkingen en stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen heeft betrekking op de follow-up. Degenen die stopten met medicatie vanwege bijwerkingen zijn in de studie gebleven met bijbehorende uitkomsten, in tegenstelling tot degenen die stopten met studiedeelname.

(follow-up 104 weken; 2 studies; n=810)	risicoverschil: 20 meer per 1000 (95% BI: 15 minder tot 481 meer)
Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=851)	RR 0.98 (95% BI: 0.87; 1.09) risicoverschil: 0 minder per 1000 (95% BI: 3 minder tot 2 meer)
Studieuitval om willekeurige redenen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=851)	RR 1.21 (95% BI: 0.88; 1.67) risicoverschil: 30 meer per 1000 (95% BI: 17 minder tot 97 meer)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

Mortaliteit

Twee RCTs (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2012) met een follow-up van 104-156 weken rapporteerden over mortaliteit. Interferon- β heeft geen effect op de sterfte (RR: 1; 95% BI: 0.99; 1.02; n=725).

❖ Kwaliteit van bewijs

De werkgroep heeft de kwaliteit van bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Voor studies over interventies starten gerandomiseerde onderzoeken in de categorie hoog. De evidence werd per uitkomstmaat getoetst aan de criteria beperkingen in onderzoeksopzet, inconsistentie, indirectheid, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Conversie naar klinisch definitieve MS (tijdens follow-up)

De kwaliteit van bewijs is hoog voor de uitkomstmaat 'tijdsduur tot conversie naar klinisch definitieve MS'.

Conversie naar klinisch definitieve MS plaatsvond (na follow-up)

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd afgewaardeerd van hoog naar laag vanwege beperkingen in onderzoeksopzet: het was onduidelijk of de randomisatie geblindeerd was en mogelijk werden de uitkomsten selectief gerapporteerd.

Aantal patiënten zonder nieuwe gadolinium aankleurende laesies; aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Aantal nieuwe of nieuwe groter wordende T2 laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd, met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau vanwege onduidelijke randomisatie en risico op selectieve rapportage van uitkomsten.

Cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Studieuitval vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events') en inconsistentie (tegenstrijdige resultaten van verschillende studies).

Studieuitval om willekeurige redenen

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werden met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met twee niveaus vanwege zeer ernstige inconsistentie (zeer tegenstrijdige resultaten van verschillende studies).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Conclusies

	<i>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i>
	<i>Conversie naar klinisch definitieve MS (tijdens en na follow-up) bij een follow-up duur van 2 jaar</i>
Hoog tot redelijk	Gebruik van interferon- β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering van het relatieve risico zien met ca. 30% (RR: 0.71, 95% BI: 0.61–0.82) en een risicoverschil van 175 conversies minder per 1000 patiënten (95% BI: 109 minder tot 235 minder,) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect).
GRADE	
	<i>Bronnen: Comi et al., 2012; Kappos et al., 2006</i>

	<i>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i>
	<i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, zonder nieuwe T2-laesies bij een follow-up duur van 2 jaar</i>
Hoog tot redelijk	Gebruik van interferon- β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor het aantal patiënten zonder nieuwe gadolinium aankleurende laesies een toename met een factor twee zien (RR 2.03, 95% BI: 1.41; 2.93) en een risicoverschil van 193 patiënten meer zonder gadolinium aankleurende laesies per 1000 (95% BI: 77 tot 361 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo.
GRADE	Voor het aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies is de toename bijna een factor 2.5 (RR 2.4, 95% BI: 1.86; 3.09) met een risicoverschil van 409 patiënten meer zonder nieuwe T2 laesies per 1000 (95% BI: 251 tot 611 meer) (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect).
	<i>Bron: Comi et al., 2012</i>

<p>Hoog redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor het cumulatieve aantal patiënten met nieuwe actieve laesies een vermindering zien van gemiddeld 4.8 laesies (95% BI: BI: -7.06; -2.54) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Kappos et al., 2006</i></p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 1.5 tot 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 1.5 tot 2 jaar voor het aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies een vermindering zien van 2.9 laesies (95% BI: -4.39; -1.41) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Jacobs et al., 2000</i></p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor studieuitval vanwege bijwerkingen een verdubbeling van het relatieve risico zien (RR 2.17, 95% BI: 0.16; 28.82) en een risicoverschil van 20 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 15 minder tot 481 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Comi et al., 2012; Kappos et al., 2006</i></p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor studieuitval om willekeurige reden een toename van het relatieve risico zien met 21% (RR 1.21, 95% BI: 0.88; 1.67) en een risicoverschil van 30 patiënten meer met studieuitval om willekeurige reden per 1000 (95% BI: 17 minder tot 97 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Kappos et al., 2006; Jacobs et al., 2000</i></p>

<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen</i></p> <p>Gebbruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar een vermindering van het relatieve risico zien met 2% (RR 0.98; 95% BI: 0.87; 1.09) en een risicoverschil van 0 patiënten per 1000 (95% BI: 3 minder tot 2 meer) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Kappos et al., 2006; Jacobs et al., 2000</i></p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Mortaliteit</i></p> <p>Gebbruik van interferon-β door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar geen verschil zien in het aantal sterfgevallen (RR: 1; 95% BI: 0.99; 1.02) in vergelijking tot het gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Comi et al., 2012; Jacobs et al., 2000</i></p>

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose

- *conversie tijdens follow-up*

Comi et al. (2009) vonden in een trial met 481 patiënten dat glatirameeracetaat op ieder moment tijdens de follow-up van 3 jaar, het risico op conversie met bijna de helft verminderde in vergelijking met patiënten die een placebo gebruikten (hazard ratio: 0.55, 95% BI 0.40–0.76).

- *conversie na follow-up*

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen

Patiënten die glatirameeracetaat kregen, staakten ruim driemaal zo veel studiedeelname vanwege bijwerkingen als patiënten die een placebo gebruikten (relatieve risico: 3.43, 95% BI: 1.14–10.26), of in absolute termen: 41 meer per 1000 (95% BI: 2 tot 156 meer).

Mortaliteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Kwaliteit van bewijs*Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)*

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat betreffende is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstig risico op bias vanwege onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.

Studieuitval vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs voor deze uitkomstmaat is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege onduidelijkheid over de randomisatieprocedure.

Conclusies

	<i>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met een eerste relapse</i>
Redelijk	<i>Conversie naar klinisch definitieve MS optrad (tijdens follow-up) bij een follow-up duur van 3 jaar</i>
GRADE	Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 3 jaar voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering van het risico zien met 45% (hazard ratio: 0.55, 95% BI 0.40; 0.76) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).
	<i>Bron: Comi et al., 2009</i>

	<i>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met een eerste relapse</i>
Laag	<i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 3 jaar</i>
GRADE	Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 3 jaar voor studieuitval vanwege bijwerkingen een verdrievoudiging van het relatieve risico zien (RR: 3.43, 95% BI: 1.14; 10.26), en een risicoverschil van 41 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 2 tot 156 meer) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).
	<i>Bron: Comi et al., 2009</i>

Review 3: Teriflunomide versus placebo❖ Klinische effectiviteit*Conversie naar klinisch-definitieve multiple sclerose**- conversie tijdens follow-up*

Miller et al. (2014) rapporteerden dat patiënten die gedurende 2 jaar teriflunomide gebruikten, op elk moment tijdens follow-up een meer dan 40% kleinere kans op conversie hadden dan patiënten in de placebogroep (hazard ratio: 0.57; 95% BI: 0.38; 0.87).

- *conversie na follow-up*

Miller et al. (2014) rapporteerden dat voor patiënten die 2 jaar teriflunomide hadden gebruikt het risico op conversie ruim 30% minder was dan voor patiënten in de placebogroep (relatieve risico: 0.64; 95% BI 0.44; 0.92), of in absolute termen: 101 minder per 1000 (95% BI: 22 tot 156 minder).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

Miller et al. (2014) rapporteerde dat gebruik van teriflunomide gedurende 2 jaar het risico op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen niet verhoogde (tabel 5). Over studieuitval vanwege bijwerkingen werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Tabel 5 Uitkomsten met betrekking tot stoppen medicatie (teriflunomide vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (teriflunomide vs. placebo), risicoverschil
Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen (follow-up 108 weken)	RR: 0.91 (95% BI: 0.49; 1.7) Risicoverschil: 8 minder per 1000 (95% BI: 47 minder tot 64 meer)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

Mortaliteit

Volgens Miller et al. (2014) had gebruik van teriflunomide gedurende 2 jaar geen effect op de sterfte (relatieve risico: 1.01; 95% BI: 0.99; 1.02)

❖ Kwaliteit van bewijs

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Conversie naar klinisch definitieve MS plaatsvond (na follow-up)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd: met één niveau vanwege ernstig risico op bias vanwege incomplete data en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events').

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens en na follow-up) bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering zien van het risico met 36% (RR: 0.64; 95% BI 0.44; 0.92), en een risicoverschil van 101 patiënten minder met conversie per 1000 (95% BI: 22 minder tot 156 minder) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Miller et al., 2014</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen een vermindering zien van het relatieve risico met 9% (RR: 0.91, 95% BI: 0.49; 1.7) en een risicoverschil van 8 patiënten minder die stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 47 minder tot 64 meer) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Miller et al., 2014</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 2 jaar</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 2 jaar voor mortaliteit een vermindering van het relatieve risico met 9% zien (RR: 0.91; 95% BI: 0.49; 1.7) en een risicoverschil van 8 sterfgevallen minder per 1000 (95% BI: 47 minder tot 64 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Miller et al., 2014</i></p>

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 5: fingolimod versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 6: natalizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 7: alemtuzumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8: ocrelizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 9: cladribine (tabletten) versus placebo? (Deze review is niet verricht door de Europese werkgroep maar door de Nederlandse werkgroep)❖ Klinische effectiviteit

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose volgens de Poser criteria

- *conversie tijdens follow-up*

Een RCT (Leist et al., 2014) rapporteerde over de tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose gedurende een periode van 96 weken. Cladribine verminderde het risico op conversie op ieder moment tijdens de follow-up met ruim 60% (hazard ratio: 0.38; 95% BI: 0.25; 0.58) in de groep die (cumulatief) 5.25 mg/kg cladribine kreeg, en met meer dan 65% (hazard ratio: 0.33; 95% BI: 0.21; 0.51) in de groep die (cumulatief) 3.5 mg/kg cladribine kreeg.

- *conversie na follow-up*

Hierover werd niet gerapporteerd in Leist et al. (2014).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Leist et al. (2014) rapporteerden de volgende percentages *zonder* nieuwe of groter wordende T2-laesies voor de 5.25 mg/kg dosering, de 3.5 mg/kg dosering en placebo: 53.7 (n=203; 95% BI: 46.6, 60.7), 51.5 (n=202; 95% BI: 44.4, 58.6) respectievelijk 27.6 (n=196; 95% BI: 41.4, 34.4). Tabel 6 geeft de relatieve en absolute effecten, zoals berekend door de werkgroep.

Het aantal nieuwe en persisterende gadolinium aankleurende laesies werd gerapporteerd als het mediane cumulatieve aantal laesies. Dit was in beide cladribine groepen 0, in de placebogroep 2. In beide gevallen geen statistisch significant verschil.

Tabel 6 Uitkomsten van MRI-onderzoek (cladribine vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil (cladribine vs. placebo)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe gadolinium aankleurende laesies (5.25 mg/kg dosering) (follow-up gemiddeld 96 weken)	RR 1.95 (95% BI: 1.50; 2.53) Risicoverschil: 261 meer per 1000 (95% BI: 166 tot 350 meer)
Aantal patiënten <i>zonder</i> nieuwe gadolinium aankleurende laesies (3.5 mg/kg dosering) (follow-up gemiddeld 96 weken)	RR 1.87 (95% BI: 1.44; 2.43) Risicoverschil: 239 meer per 1000 (95% BI: 144 tot 329 meer)

Bron: Leist et al. (2013; supplementary webappendix)

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in Leist et al. (2014).

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Stoppen met medicatie of studieuitval vanwege bijwerkingen

Leist et al. (2014) rapporteerden dat gebruik van cladribine gedurende 96 weken het risico verhoogde op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen (tabel 7).

Tabel 7 Uitkomsten met betrekking tot stoppen medicatie cladribine vs. placebo

Uitkomstmaten	Dosering	Relatieve risico (cladribine vs. placebo), risicoverschil
Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen (follow-up 96 weken)	3.5 mg/kg	RR: 2.0 (95 % BI: 0.70-5.75) Risicoverschil: 24 meer per 1000 (95% BI: 7 minder tot 115 meer)
	5.25 mg/kg	RR: 4.0 (95 % BI: 1.55-10.56) Risicoverschil: 74 meer per 1000 (95% BI: 13 tot 232 meer)

Bron: Leist et al. (2014)

Mortaliteit

Volgens Leist et al. (2014) kwam gedurende de periode van 96 weken noch in de cladribine groepen noch in de placebogroep een sterfgeval voor.

❖ Kwaliteit van bewijs

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstig risico op bias vanwege niet-blinderen van patiënten en behandelaar gedurende een deel van de studieperiode, incomplete data (vroegtijdig stoppen van studie) en selectieve uitkomstrapportage.

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstig risico op bias vanwege niet-blinderen van patiënten en behandelaar gedurende een deel van de studieperiode, incomplete data (vroegtijdig stoppen van studie) en selectieve uitkomstrapportage.

Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Voor risk of bias zie conversie naar definitieve multiple sclerose. Verder werd afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (aantal events <300).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Voor risk of bias: zie tijd tot conversie naar definitieve multiple sclerose. Verder werd afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (er waren 0 events).

Conclusies

	<i>Klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i>
Laag	<i>Conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up) bij een follow-up duur van 96 weken</i>
GRADE	Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken voor conversie naar klinisch definitieve MS een vermindering zien van het risico met 62% (voor dosering van 5.25 mg/kg, <i>hazard ratio</i> :

	<p>0.38; 95% BI: 0.25; 0.58) en 67% (voor dosering van 3.5 mg/kg, <i>harzard ratio</i>: 0.33; 95% BI: 0.21; 0.51) in vergelijking tot gebruik van placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Aantal patiënten zonder nieuwe of groter wordende T2-laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken een toename van het relatief effect zien van 95% voor de dosering van 5.25 mg/kg dosering (RR: 1.95, 95% BI: 1.50; 2.53) en van 87% voor de dosering met 3.5 mg/kg (RR: 1.87; 95% BI: 1.44; 2.43), overeenkomend met een absoluut verschil van 261 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 166 tot 350 meer) respectievelijk 239 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 144 tot 329 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen een toename zien van het relatieve risico met 100% (RR: 2.0; 95% BI: 0.70; 5.75) voor de dosering van 3.5 mg/kg en een risicoverschil van 24 patiënten meer die stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 7 minder tot 115 meer) in vergelijking tot placebo. Voor de dosering van 5.25 mg/kg is de toename van het relatieve risico 300% (RR: 4.0; 95 % BI: 1.55-10.56) en een risicoverschil van 74 patiënten meer die stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 13 meer tot 232 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met een eerste relapse laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit geen verschil zien (relatief risico niet te berekenen vanwege nul sterfgevallen in experimentele en placebogroep) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Leist et al., 2014</i></p>

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Er is volgens de richtlijncommissie grote variatie in de voorkeuren van patiënten wat behandelen versus niet behandelen betreft. Shared-decision making is dan ook aangewezen. Shared-decision making is een overlegmodel waarin de behandelend arts patiënten helpt te bepalen wat de beste therapie is die hun waarden en voorkeuren belichaamt (Berger & Markowitz, 2018).

Ter info: in het onderzoek van Kremer et al. (2018), hetgeen een Nederlandse studie is, onderzocht men welke aspecten belangrijk zijn in de keuze van ziektemodulerende middelen. Hiervoor liet men neurologen, verpleegkundigen en patiënten dezelfde 27 aspecten scoren. De top 3 waren: effect op ziekteprogressie, effect op kwaliteit van leven en effect op relapse. Voor het aspect veiligheid echter verschilde de score: veiligheid scoorde de vierde plaats bij neurologen en MS-verpleegkundigen en slechts plaats acht bij patiënten. De gerapporteerde informatie had betrekking op de gemiddelde patiënt.

Professioneel perspectief

Na een eerste relapse passend bij een demyeliniserende aandoening zoals MS, gesteund door bevindingen op MRI hersenen en eventueel myelum en na uitsluiting van andere verklarende oorzaken kan, afhankelijk van de bevindingen bij aanvullend onderzoek, de diagnose CIS of relapsing remitting MS gesteld worden. Data laten zien dat 20 jaar na stellen van CIS diagnose ongeveer 60% de diagnose klinisch definitieve MS hebben gekregen waarvan de meesten binnen 5 jaar geconverteerd zijn (Chard et al., 2011). Dit betekent dat ook een substantieel deel van de mensen na 20 jaar klinisch geen nieuwe verschijnselen hebben ontwikkeld verdacht voor actieve ziekte.

Factoren die de kans van eerste relapse naar klinisch definitieve MS verhogen zijn (Tintore et al. 2015):

- >10 T2 laesies,
- gadolinium aankleurende laesies,
- unieke oligoclonale banden in liquor,
- jonge leeftijd.

Factoren die de kans verkleinen om klinisch definitieve MS te ontwikkelen zijn:

- gebruik van ziektemodulerende middelen,
- neuritis optica als eerste manifestatie.

Prognostische factoren die mate van invaliditeit na een eerste relapse beïnvloeden zijn:

- aantal T2 laesies op MRI hersenen, en
- aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies op moment van diagnose,
- laesies die infratentorieel en in het myelum gelokaliseerd zijn,
- piramidale verschijnselen,
- gebruik van ziektemodulerende middelen (Barkhof et al., 1997; Jokubaitis et al, 2015; Wattjes et al., 2015; Thompson et al., 2017; Tintore et al., 2015).

Extensie studies waarbij gekeken is naar vroege versus late behandeling na een eerste relapse en het risico op conversie naar klinisch definitieve MS beperken zich tot studies naar effecten van interferon- β en glatirameeracetaat. Andere ziektemodulerende middelen zijn niet op deze manier bestudeerd. Voor beide middelen geldt dat zowel de klinische als radiologische resultaten in

het voordeel zijn van behandeling met het middel (Kappos et al., 2007; Kinkel et al., 2006; Kappos et al., 2009; Edan et al., 2014; Kappos et al., 2016). In een recente Cochrane review (Filippini et al., 2017) werd geconcludeerd: "The low-quality evidence of the included studies suggests a small and uncertain benefit with early treatment compared with placebo or later treatment in reducing disability-worsening and relapses. We cannot draw conclusions on the long-term safety of these drugs (...)".

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft toereikbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangende uitkomstmaten. Dit impliceert dat er voor de netto-baten (gewenste versus ongewenste effecten) van de besproken middelen weinig zekerheid bestaat. Deze onzekerheid wordt versterkt door de variatie in waarden en voorkeuren van patiënten. Een minder sterke aanbeveling is dan ook meer aangewezen dan een sterke aanbeveling (opmerking: dit in tegenstelling tot de Europese richtlijn). Gezien het feit dat de besproken middelen in de regel een gunstig klinisch effect laten zien en de 'gemiddelde' patiënt meer gewicht toekent aan de gunstige dan aan de ongunstige effecten (zie waarden en voorkeuren) ligt een aanbeveling in het voordeel van gebruik van medicatie voor de hand.

Conditie die naast waarden en voorkeuren van patiënten van invloed kunnen zijn op het advies aan patiënten om te starten met een ziektemodulerende middel na een eerste relapse zijn:

- Klinisch prognostische factoren: ernst van relapse en mate van herstel. Prognostisch ongunstige lokalisatie: infratentorieel, myelum.
- Aanvullende diagnostiek: op MRI hersenen het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisaties; aantal lokalisaties.
- Prognostisch ongunstig: gadolinium aankleurende laesies; laesies infratentorieel en/of myelum, in liquor aanwezigheid van unieke oligoclonale banden.
- Zwangerschapswens op korte termijn (binnen 1 jaar).

Effectiviteit, veiligheid, manier en frequentie van inname van de verschillende ziektemodulerende middelen worden in het hoofdstuk "Relapsing remitting MS en ziektemodulerende middelen" per middel behandeld. Tevens de adviezen ten aanzien van klinische en radiologische monitoring van effectiviteit en veiligheid worden er benoemd. Bij overweging start ziektemodulerende middel wordt geadviseerd om zwangerschapswens op korte termijn mee te nemen. Zie hiervoor het hoofdstuk over 'Ziektemodulerende behandeling en zwangerschap'.

Kosten en middelen

Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies voor medicatie versus afwachten zijn de richtlijncommissie niet bekend.

In één systematische review (Melendez-Torres et al. (2017), "Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation." *Health Technology Assessment* (Winchester, England) 21(52): 1-352) werd de kosteneffectiviteit van interferon- β en glatirameeracetaat ten opzichte van elkaar en ten opzichte van de best mogelijke ondersteunende zorg ('best supportive care') voor patiënten met CIS bestudeerd. De reviewers concluderen: "Pegylated IFN- β -1 (125 μ g) was the most cost-effective option of the individual DMTs compared with 'best supportive care' (ICER £7000 per QALY gained); GA (20 mg) was the most cost-effective treatment for CIS (ICER £16,500 per QALY gained)". In hoeverre deze conclusies te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie is ongewis.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Alle genoemde eerstelijns middelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat) worden vergoed voor relapsing remitting MS. Volgens het huidige vergoedingsstelsel worden alleen interferon- β en glatirameeracetaat vergoed voor patiënten met een CIS. Volgens de nieuwe McDonald criteria (2017) zal de diagnose relapsing remitting MS sneller gesteld worden dan volgens de oude criteria. Patiënten die aan de huidige criteria voldoen van CIS, komen volgens de geldende vergoedingsregels alleen in aanmerking voor interferon- β en glatirameeracetaat. Voor patiënten is dat niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat CIS patiënten met een indicatie voor start behandelen tot alle eerstelijns ziektemodulerende middelen toegang moeten hebben.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat ziektemodulerende middelen het ontwikkelen van klinisch definitieve MS kunnen vertragen (zie review) en dat patiënten met ongunstige prognostische factoren mogelijk baat hebben bij een eerdere behandeling. Gezamenlijk besluitvorming is hierbij van essentieel belang.

Aanbevelingen

- Overweeg bij alle patiënten met een eerste relapse passend bij MS om te starten met een ziektemodulerend middel.
- Betrek bij de indicatiestelling voor behandeling met een ziektemodulerend middel de volgende factoren:
 - Klinisch prognostische factoren:
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - prognostisch ongunstige lokalisaties: infratentorieel, myelum.
 - Diagnostische ongunstig prognostische factoren:
 - op MRI hersenen een groot aantal (>10) of een groot volume van T2- laesies op voor MS karakteristieke locaties
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor
 - Zwangerschapswens op korte termijn (binnen een jaar).
- Bespreek met de patiënt diens overwegingen voor het wel of niet starten van medicatie. Kom samen tot een besluit.

Opmerking [JBd(51): Hyperlinks naar definitie in 1.6

Referenties

- Barkhof et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997.
- Berger JR, Markowitz C. Deciding on the Best Multiple Sclerosis Therapy: Tough Choices. *JAMA Neurol.* 2018 Sep 17.
- Chard et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:176e179.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19: 1074–1083.
- Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33–41.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.

- Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENE-FIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.
- Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattosio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200.
- Gabelic et al. Prevalence of Radiologically Isolated Syndrome and White Matter Signal Abnormalities in Healthy Relatives of Patients with Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol* 35:106–12 Jan 2014)
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
- Jokubaitis et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2015
- Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENE-FIT CIS trial. *Neurology* 2016; 87: 978–987.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENE-FIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–397.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Longterm effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENE-FIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.
- Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–684.
- Kremer IEH, Evers SMAA, Jongen PJ, Hilgsmann M. Comparison of preferences of healthcare professionals and MS patients for attributes of disease-modifying drugs: A best-worst scaling. *Health Expect*. 2018 Feb;21(1):171-180.
- Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):257-67.
- Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J, Kan A, Lin S, Counsell C, Patterson J, Rodrigues J, Ciccarelli O, Fraser H, Clarke A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Sep;21(52):1-352.
- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986.
- Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69.
- De Stefano et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 214–221.
- Thompson et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, Tintore et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis, *Brain* 2015.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017.
- Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
- Tintore M1, Rovira À2, Río J3, Otero-Romero S3, Arrambide G3, Tur C3, Comabella M3, Nos C3, Arévalo MJ3, Negrotto L3, Galán I3, Vidal-Jordana A3, Castelló J3, Palavra F3, Simon E3, Mitjana R2, Auger C2, Sastre-Garriga J3, Montalban X3. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
- Wattjes et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients, *Nat. Rev. Neurol* 2015.

4.2 Welke ziektemodulerende middelen te gebruiken bij patiënten met een eerste relapse én met een indicatie voor behandeling?

Inleiding

In 4.1 zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij een eerste relapse besproken, voor zover daarover een RCT is gepubliceerd. In deze paragraaf wordt nagegaan welke van de verschillende eerstelijns, tweedelijns of derdelijns ziektemodulerende middelen bij patiënten met een eerste relapse en een indicatie voor behandeling een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect hebben.

Definities

(Peg)interferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat zijn eerstelijns ziektemodulerende middelen voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met relapsing remitting MS. Interferon- β en glatirameeracetaat zijn in Nederland ook formeel geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een eerste relapse. Omdat in lijn met de McDonald 2017 criteria nogal wat patiënten na een eerste relapse voldoen aan de diagnose relapsing remitting MS kan over het algemeen in de praktijk na een eerste relapse gekozen worden tussen alle eerstelijns middelen. Uit studies blijkt dat deze middelen gemiddeld genomen minder effectief zijn dan tweedelijns ziektemodulerende middelen maar aan de andere kant ook gemiddeld genomen minder risicovol qua bijwerkingenprofiel.

Natalizumab, fingolimod, ocrelizumab en cladribine zijn tweedelijns ziektemodulerende middelen voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met relapsing remitting MS. Alemtuzumab is een derdelijns ziektemodulerend middel. Ten opzichte van de eerstelijns ziektemodulerende middelen zijn tweede- en derdelijns middelen effectiever maar in principe ook risicvoller qua bijwerkingen profiel.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Welke eerstelijns, tweedelijns en derdelijnsmiddelen hebben een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect (vermindering of toename van het relatieve risico met 25% of meer) bij patiënten met een eerste relapse (ongeacht of zij voldoen aan de criteria voor definitieve MS) én met een indicatie voor ziektemodulerende behandeling?

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> - RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) - Lange termijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met een eerste relapse ongeacht het aantal MRI laesies
Interventie	Eerstelijnsmiddelen <ul style="list-style-type: none"> - interferon-β /peginterferon-β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethylfumaraat Tweedelijnsmiddelen <ul style="list-style-type: none"> - fingolimod - natalizumab

	<ul style="list-style-type: none"> - ocrelizumab - cladribine (niet in Europese richtlijn opgenomen) Derdelijns middelen <ul style="list-style-type: none"> - alemtuzumab
Controle	<ul style="list-style-type: none"> - Vergelijking van de verschillende middelen ten opzichte van een drempelwaarde voor klinische relevantie (toename of afname van het relatieve risico met 25%). Bij een verwacht gunstig effect (c.q. vermindering van een risico wordt verwacht) correspondeert dit met een relatief risico van 0.75 en bij een verwacht ongunstig effect (c.q. toename van een risico wordt verwacht) met een relatief risico van 1.25.
Type uitkomstmaten*	<u>1. Effectiviteit - klinisch</u> <ul style="list-style-type: none"> - conversie naar klinisch definitieve MS (conversie tijdens follow-up; aantal conversies na follow-up) <u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u> <ul style="list-style-type: none"> - nieuwe T2 laesies - nieuwe of groter wordende T2 laesies - gadolinium aankleurende laesies <u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA)</u> <u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u> <ul style="list-style-type: none"> - studieuitval vanwege bijwerkingen - studieuitval om willekeurige redenen - stoppen medicatie vanwege bijwerkingen - mortaliteit
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig

*Dit zijn de uitkomstmaten die voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend) zijn. Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: <http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>.

Zes RCTs (Jacobs et al., 2000; Kappos et al, 2006; Comi et al., 2009, 2012; Leist et al., 2014; Miller et al., 2014) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld. *In deze studies is het effect van behandeling in CIS-patiënten beschreven. Deze studies zijn gestart voor de revisie van de McDonald criteria. Daarom zal een deel van de in de CIS-patiënten uit de hieronder beschreven studies nu (met de gereviseerde McDonald criteria) de diagnose RR-MS krijgen.*

Nota bene: in de Europese richtlijn werden zeven extensie-studies geïnccludeerd (Kinkel et al., 2006; Kappos et al., 2007; Kappos et al., 2009; Comi et al., 2013, 2017; Edan et al., 2014; Kappos et al., 2016). In deze studies werd nagegaan of vroeg in plaats van later starten met medicatie

gunstige effecten had. In de Europese richtlijn werd daaraan één alinea gewijd. Deze alinea is terug te vinden onder het kopje professioneel perspectief.

Ter informatie: in de review van Filippini et al. (2017) (zie 3.1.) werd een netwerk meta-analyse verricht. De resultaten daarvan worden niet meegenomen in onderstaande samenvatting van de literatuur. Volgens de Nederlandse werkgroep hebben deze geen toegevoegde waarde omdat ze berusten op indirecte vergelijkingen.³

Samenvatting literatuur

De klinische en niet-klinische effectiviteit en de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende eerstelijns- en tweedelijns middelen worden hieronder beoordeeld wat betreft aan- of afwezigheid van een klinisch relevant effect: interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide (eerstelijns middelen) en cladribine (tweedelijns middel).

Dimethylfumaraat is het enige eerstelijnsmiddel dat niet onderzocht is middels een RCT bij patiënten na een eerste relapse verdacht voor MS, waardoor het niet meegenomen kon worden in onderstaande samenvatting.

Cladribine is het enige tweedelijnsmiddel dat is onderzocht bij patiënten met een eerste relapse én met een indicatie voor behandeling. Een vergelijking met andere tweedelijnsmiddelen is dan ook niet mogelijk.

Met name die specifieke uitkomstmaten worden besproken die zowel voor interferon, glatirameeracetaat, teriflunomide als cladribine werden onderzocht.

❖ Klinische effectiviteit

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up)

Uit de gegevens in tabel 1 komt naar voren dat de effectgroottes van alle eerstelijnsmiddelen ((peg-)interferon- β , glatirameeracetaat en teriflunomide) en het tweedelijnsmiddel cladribine voor de tijd tot conversie naar klinische definitieve multiple sclerose klinisch relevant zijn. De kwaliteit van bewijs varieert van hoog tot laag.

Tabel 1 Tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (Hazard Ratio; 95% betrouwbaarheids-interval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Glatirameeracetaat	0.55 (0.40; 0.76)	Redelijk
Interferon- β / peginterferon- β	0.49 (0.38; 0.64)	Hoog
Teriflunomide	0.57 (0.38; 0.87)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Cladribine (3.5 mg/kg)	0.33 (0.21; 0.51)	Laag
Cladribine (5.25 mg/kg)	0.38 (0.25; 0.58)	Laag

*geen data voor dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

³ Filippini et al. (2017) schrijven op pag. 22: "To examine the comparative effect of one disease-modifying drug against another we considered the results from the NMA (network meta-analysis) of RCTs. Evidence was scarce and the assumptions underlying NMA impossible to evaluate"; op pag. 23-24: "Note that we were unable to evaluate the transitivity assumption because few studies and only indirect comparisons (for time to conversion to CDMS; withdrawing from the study or discontinuing the drug for any reason) were available, and hence NMA results have (very) low credibility". In de overwegingen onder professioneel perspectief wordt de conclusie vermeld van de netwerk meta-analyse.

Bron: tekst 4.1.

Conversie naar klinische definitieve multiple sclerose (na follow-up)

De gegevens in tabel 2 – alleen voor teriflunomide en interferon- β /peginterferon- β werden relatieve risico's naast hazard ratio's gerapporteerd – komt naar voren dat beide middelen een klinisch relevant effect hebben.

Tabel 2 Conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijnsmiddelen met vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	0.71 (0.61; 0.82)	Redelijk
Teriflunomide	0.64 (0.44; 0.92)	Laag

*geen data voor glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: tekst 4.1.

❖ Effectiviteit niet-klinisch

Voor de uitkomstmaten nieuwe T2 laesies, nieuwe of groter wordende T2 laesies en gadolinium aankleurende laesies, voor zover op exact dezelfde wijze geoperationaliseerd, waren niet minimaal twee studies beschikbaar voor een vergelijking.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Geen studie evalueerde NEDA.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval of stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen

De gegevens in tabel 3 laten voor de eerstelijnsmiddelen interferon- β /peginterferon- β en teriflunomide geen klinisch relevant effect zien voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Het tweedelijns middel cladribine daarentegen laat een klinisch relevant effect zien.

Tabel 3 Stoppen medicatie vanwege bijwerkingen*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename of vermindering van het relatieve risico met minder 25%</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	0.98 (0.87; 1.09)	Zeer laag
Teriflunomide	0.91 (0.49; 1.70)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met toename van het relatieve risico met meer 25%</i>		
Cladribine	2.0 (0.70; 5.75)	Zeer laag

*geen data voor de eerstelijnsmiddelen glatirameeracetaat, dimethylfumaraat en voor de tweedelijnsmiddelen fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: tekst 4.1.

De gegevens in tabel 4 laten voor de eerstelijnsmiddelen interferon- β /peginterferon- β en glatirameeracetaat een klinisch relevant effect op stoppen vanwege bijwerkingen zien.

Tabel 4 Studieuitval vanwege bijwerkingen*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	2.17 (0.16; 28.82)	Laag
Glatirameeracetaat	3.43 (1.14; 10.26)	Laag

*geen data voor de eerstelijnsmiddelen teriflunomide, dimethylfumaraat en voor de tweedelijnsmiddelen fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: tekst 4.1.

Mortaliteit

De gegevens in tabel 5 laten voor geen van de middelen – interferon- β /peginterferon- β , teriflunomide en cladribine – een klinisch relevant ongunstig effect zien.

Tabel 5 Mortaliteit*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename of vermindering van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon- β / Peginterferon- β	1.00 (0.99; 1.02)	Laag
Teriflunomide	1.01 (0.99; 1.02)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met een toename of vermindering van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Cladribine	1.00 (niet te berekenen)***	Zeer laag

*geen data voor de eerstelijnsmiddelen glatirameeracetaat, dimethylfumaraat en voor de tweedelijnsmiddelen fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

*** noch in de cladribine- noch in de placebogroep werden sterfgevallen gezien.

Bron: tekst 4.1.

❖ Kwaliteit van bewijs

Tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens follow-up); tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (na follow-up); stoppen medicatie of studieuitval vanwege bijwerkingen; mortaliteit

Zie tekst 4.1 voor nadere toelichting op beoordeling van de kwaliteit van bewijs.

Conclusies

Hoog tot laag GRADE	<i>Tijd tot conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose (tijdens en na follow-up) voor patiënten met een eerste relapse</i> Gebruik van teriflunomide, interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat of cladribine laat bij patiënten met een eerste relapse voor de conversie naar klinisch definitieve multiple sclerose een vermindering van het risico zien met meer dan 40% (hazard ratio) in vergelijking met placebo (kwaliteit van bewijs: voor interferon- β /peginterferon- β en glatirameeracetaat ligt het werkelijke effect [waarschijnlijk] dicht bij het geschatte effect, voor teriflunomide en cladribine kan het werkelijke effect aanzienlijk verschillen)
----------------------------	---

	<p>van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Miller et al., 2014; Leist et al., 2014; Comi et al., 2012; Comi et al., 2009; Kappos et al., 2006</i></p>
<p>Laag tot zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen door patiënten met een eerste relapse</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide en interferon-β/peginterferon-β laat bij patiënten met een eerste relapse voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met maximaal 9% en een risicoverschil van maximaal 8 patiënten per 1000; voor cladribine is er evenwel een toename van het relatieve risico, namelijk met 100% en 300%, afhankelijk van de dosering (3.5 of 5.25 mg/kg), en een risicoverschil van 24 respectievelijk 74 patiënten meer per 1000 in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: voor alle middelen geldt dat het werkelijke effect (waarschijnlijk) aanzienlijk verschilt van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Miller et al., 2014; Leist et al., 2014; Kappos et al., 2006; Jacobs et al., 2000</i></p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen door patiënten met een eerste relapse</i></p> <p>Gebruik van interferon-β/peginterferon-β of glatirameeracetaat laat bij patiënten met een eerste relapse voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 100% tot bijna 250% en een risicoverschil van van 20 (interferon) tot 41 patiënten (glatirameeracetaat) meer per 1000 in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: voor deze middelen geldt dat het werkelijke effect aanzienlijk kan verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Comi et al., 2012; Comi et al., 2009; Kappos et al., 2006</i></p>
<p>Laag tot zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p><i>Mortaliteit bij patiënten met een eerste relapse</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide, interferon-β/peginterferon-β en cladribine laat bij patiënten met een eerste relapse voor mortaliteit geen verschil zien (RR 1.0) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: voor deze middelen geldt dat het werkelijke effect aanzienlijk kan verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: Leist et al., 2014; Miller et al., 2014; Comi et al., 2012; Jacobs et al., 2000</i></p>

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Uit studies (Wilson et al., 2014; Bottomley et al., 2017; Utz et al., 2014) blijkt dat de keuze van een patiënt tussen de verschillende middelen hoofdzakelijk wordt bepaald door de volgende factoren:

- preventie van progressie van de ziekte,
- mate van klinische verbetering,
- de ernst van de bijwerkingen,

- de toedieningsweg en de toedieningsfrequentie

Volgens de richtlijncommissie verschillen patiënten in hun afweging van deze factoren omdat sommige patiënten bijvoorbeeld meer gewicht zullen toekennen aan de mate van klinische verbetering, terwijl andere patiënten de ernst van de bijwerkingen zwaarder zullen laten wegen. Het is daarom van belang met de patiënt de bijwerkingen, toedieningsweg en dergelijke te bespreken.

Professioneel perspectief

In onze analyses kon dimethylfumaraat niet meegenomen worden omdat er geen RCT uitgevoerd is bij mensen met een eerste relapse en behandeling met dimethylfumaraat. Volgens de huidige geldende McDonald criteria 2017 zullen de patiënten die in betrokken studies geïncordeerd zijn deels nog voldoen aan de huidige diagnose CIS en voor een flink deel tegenwoordig relapsing remitting MS genoemd worden. Zoals besproken in hoofdstuk 4.1 is het advies om bij alle patiënten met een eerste relapse verdacht voor MS starten met een ziektemodulerende middel te overwegen. Gezien de balans tussen effectiviteit en veiligheid (Klotz et al., 2019) gecombineerd met kennis over natuurlijk ziektebeloop na een eerste relapse (Chard et al., 2011, Tintore et al., 2015) is het advies om bij patiënten die voldoen aan de McDonald 2017 criteria voor CIS te overwegen te starten met een eerstelijnsmiddel voor MS. Bij zeer actieve ziekte (zie definitie 1.6) of zwaarwegend prognostisch ongunstige factoren kan gekozen worden voor direct hoog-effectieve (tweedelijns-) therapie. Voor de behandeling van patiënten met een eerste relapse die voldoen aan de diagnose relapsing remitting MS wordt verwezen naar het hoofdstuk "Relapsing remitting MS en ziektemodulerende middelen". Filippini et al. (2017) heeft de resultaten van de netwerk meta-analyse als volgt samengevat: "We found no differences between the included drugs with respect to the hazard of conversion to CDMS. Interferon beta-1a (Rebif®) and teriflunomide were associated with fewer dropouts because of AEs compared with interferon, beta-1b, cladribine and glatiramer acetate (but...) with substantial uncertainty".

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Ad effectiviteit:

Volgens de werkgroep verschillen de verschillende eerstelijnsmiddelen onderling niet of nauwelijks in hun effect op conversie naar klinische definitieve MS. Het tweedelijnsmiddel cladribine laat een groter effect zien dan alle eerstelijnsmiddelen. De werkgroep gaat er van uit dat bij deze patiëntengroep ook de niet onderzochte tweedelijnsmiddelen effectiever zijn dan de eerstelijnsmiddelen.

Ad stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen:

Volgens de werkgroep verschillen de genoemde eerstelijnsmiddelen onderling niet of nauwelijks in hun effect op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Het tweedelijnsmiddel heeft een wat groter effect, maar dit wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Volgens de werkgroep zijn de verschillen tussen de genoemde eerstelijnsmiddelen in hun effect op stoppen met studiedeelname vanwege bijwerkingen niet klinisch relevant.

De werkgroep meent dat er niet of nauwelijks verschil lijkt te bestaan in de netto-baten (balans van gewenste en ongewenste effecten) tussen de eerstelijnsmiddelen. De netto-baten zijn echter onzeker gegeven de (zeer) lage kwaliteit van bewijs.

Kosten en middelen

Informatie over kosteneffectiviteit op basis van Nederlandse studies is volgens de richtlijncommissie niet beschikbaar. Voor CIS-patiënten in het Verenigd Koninkrijk blijkt van de vier ziektemodulerende middelen – interferon β -1a, peginterferon β -1a, interferon β -1b en glatirameeracetaat – glatirameeracetaat het meest kosteneffectief (Melendez-Torres et al., 2017). In welke mate deze resultaten te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie is ongewis.

De aanbevelingen sluiten (grotendeels) aan op de bestaande praktijk en zullen dan ook waarschijnlijk niet of nauwelijks leiden tot toename van de kosten.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

In het kader van haalbaarheid: alle genoemde eerstelijns middelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat) worden vergoed voor relapsing remitting MS. Volgens het huidige vergoedingsstelsel worden alleen interferon- β en glatirameeracetaat vergoed voor patiënten met een CIS. Volgens de nieuwe McDonald criteria (2017) zal de diagnose relapsing remitting MS sneller gesteld worden dan volgens de oude criteria. Cladribine en fingolimod worden alleen vergoed als een eerstelijns middel niet voldoende effectief is.

Alle genoemde eerstelijns middelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat) worden vergoed voor relapsing remitting MS. Volgens het huidige vergoedingsstelsel worden alleen interferon- β en glatirameeracetaat vergoed voor patiënten met een CIS. Volgens de nieuwe McDonald criteria (2017) zal de diagnose relapsing remitting MS sneller gesteld worden dan volgens de oude criteria. Patiënten die aan de huidige criteria van CIS voldoen komen volgens de geldende vergoedingsregels alleen in aanmerking voor interferon- β en glatirameeracetaat. Voor patiënten is dat niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat CIS patiënten met een indicatie voor start behandelen tot alle eerstelijns ziektemodulerende middelen toegang moeten hebben.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat ziektemodulerende middelen het ontwikkelen van klinisch definitieve MS kunnen vertragen. Eerstelijnsmiddelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat) zijn het eerst aangewezen omdat deze minder risicovol zijn dan tweedelijnsmiddelen (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine). Bij een eerste relapse op basis van een zeer actieve relapsing remitting MS weegt de grotere effectiviteit van tweedelijnsmiddelen echter zwaarder dan de grotere bijwerkingen van tweedelijnsmiddelen.

Aanbevelingen

- Bespreek met patiënt de keuzeopties voor ziektemodulerende therapie. In de afwegingen dienen de volgende factoren meegenomen te worden:
 - patiënt voorkeuren
 - prognostische factoren:
 - *klinisch prognostische factoren zijn:*
 - aantal relapses in het afgelopen jaar
 - ernst van relapses
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - *diagnostische prognostische factoren zijn:*
 - op MRI scan het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisatie en aantal lokalisaties.
 - prognostisch ongunstig zijn:
 - gadolinium aankleurende laesies

Opmerking [JBd(52): Hyperlink naar definitie in 1.6

- laesies infratentorieel en/of myelum
- unieke oligoclonale banden in liquor.

- comorbiditeit
- huidige of toekomstige zwangerschapswens
- veiligheid van een behandeling

- Overweeg bij patiënten met een eerste relapse te starten met een over het algemeen veiliger maar minder effectieve ziektemodulerende therapie. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.
- Overweeg bij patiënten met een eerste relapse op basis van een **zeer actieve relapsing remitting MS** direct te starten met een meer effectieve maar meer risicovolle ziektemodulerende therapie. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.
* klinisch en / of radiologisch
- Behandel patiënten met alemtuzumab alleen in een centrum met uitgebreide expertise in MS behandeling. Alemtuzumab mag niet voorgeschreven worden aan mensen met een eerste relapse.
- Behandel patiënten met een eerste relapse *niet* met mitoxantron tenzij het verwachte resultaat opweegt tegen de potentiële ernstige risico's en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Opmerking [JBd(53)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Referenties

- acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2017 Sep;21(52):1-352.
- Bottomley C, Lloyd A, Bennett G, Adlard N. A discrete choice experiment to determine UK patient preference for attributes of disease modifying treatments in Multiple Sclerosis. J Med Econ. 2017 Aug;20(8):863-870.
- Chard et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:176e179.
- Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 33–41.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374: 1503–1511.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. Mult Scler 2013; 19: 1074–1083.
- Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENE Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200.
- FIT. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1183–1189.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 898–904.
- Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. Neurology 2016; 87: 978–987.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet 2007; 370: 389–397.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Longterm effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet Neurol 2009; 8: 987–997.

- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.
- Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–684.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
- Kremer IEH, Evers SMAA, Jongen PJ, Hilgsmann M. Comparison of preferences of healthcare professionals and MS patients for attributes of disease-modifying drugs: A best-worst scaling. *Health Expect*. 2018 Feb;21(1):171-180.
- Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J, Kan A, Lin S, Counsell C, Patterson J, Rodrigues J, Ciccarelli O, Fraser H, Clarke A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer. *Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986. Nov;7(6):263-75.
- Tintore M1, Rovira À2, Río J3, Otero-Romero S3, Arrambide G3, Tur C3, Comabella M3, Nos C3, Arévalo MJ3, Negrotto L3, Galán I3, Vidal-Jordana A3, Castelló J3, Palavra F3, Simon E3, Mitjana R2, Auger C2, Sastre-Garriga J3, Montalban X3. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381.
- Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lämmer A, Jainsch B, Waschbisch A, Lee DH, Linker RA, Schenk T. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014
- Wilson L, Loucks A, Bui C, Gipson G, Zhong L, Schwartzburg A, Crabtree E, Goodin D, Waubant E, McCulloch C. Patient centered decision making: use of conjoint analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *J Neurol Sci*. 2014 Sep 15;344(1-2):80-7.

4.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met een eerste relapse die onder behandeling zijn?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Na start met een ziektemodulerend middel hoort klinische en radiologische monitoring plaats te vinden volgens de afspraken zoals beschreven in hoofdstuk relapsing remitting MS. Zodra klinisch en/of radiologisch sprake is van nieuwe ziekteactiviteit en er op minimaal twee lokalisaties karakteristiek voor MS in het centrale zenuwstelsel ziekteactiviteit is of heeft plaatsgevonden kan bij betreffende patiënt spreiding in tijd en plaats worden aangetoond en voldoet patiënt in deze nieuwe situatie met zekerheid aan de diagnose relapsing remitting MS. Onder klinisch ziekteactiviteit wordt verstaan een relapse. Bij radiologische ziekteactiviteit zijn er gadolinium aankleurende en/of nieuwe en/of groter wordende T2 laesies. Voor verdere overwegingen zie hoofdstuk relapsing remitting MS.

Aanbevelingen

- Zodra er klinisch en/of radiologisch sprake is van nieuwe ziekteactiviteit dan is er zeker sprake van relapsing remitting MS. Zie voor de te volgen behandelstrategie aanbevelingen relapsing remitting MS.

Opmerking [JBd(54)]: Hyperlink naar relapse bij 1.6

Opmerking [JBd(55)]: Hyperlink naar definitie radiologisch actieve MS in 1.6

4.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met een eerste relapse in het geding is?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Rondom en na start met een ziektemodulerend middel hoort de zorgverlener patiënt te informeren over eventuele bijwerkingen en lang termijn veiligheidsaspecten van het betreffende medicijn. In lijn met wetenschappelijke literatuur en geldende richtlijnen hoort monitoring plaats te vinden gericht op veiligheid en potentiële bijwerkingen. De frequentie en wat er gecontroleerd en nagevraagd dient te worden verschilt tussen de verschillende ziektemodulerende middelen. Voor details van elk betreffend ziektemodulerend middel zie verder hoofdstuk relapsing remitting MS. Indien de veiligheid voor de patiënt door behandeling met het betreffende ziektemodulerend middel in het geding is dient (tijdelijk) staken en/of switchen naar een ander middel overwogen te worden waarbij verschillende factoren een rol spelen. De keuze wat voor de individuele patiënt in genoemde situatie de beste optie is wordt mede bepaald door de mate van ziekteactiviteit, de soort ontstane bijwerkingen, co-morbiditeit, wensen en voorkeuren van patiënt en eventuele zwangerschapswens.

Voor verdere overwegingen zie hoofdstuk relapsing remitting MS.

Aanbevelingen

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens

Indien gekozen wordt voor switchen naar ander middel

- Maak op basis van de volgende factoren de keuze voor het specifieke ziektemodulerende middel:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens
- Zie paragraaf 5.2 over relapsing remitting MS voor de specifieke bijwerkingen en adviezen per middel.

Opmerking [JBd(56): Hyperlink naar 5.2

4.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met een eerste relapse eruit te zien?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Het primaire doel van behandeling met ziektemodulerende therapie is om nieuwe ziekteactiviteit en ziekteprogressie te voorkomen. Na start met een ziektemodulerend middel hoort klinische en radiologische monitoring plaats te vinden, zie hiervoor verder hoofdstuk 5.2. Deze monitoring is gericht op effectiviteit, eventuele bijwerkingen, lange termijn veiligheidsaspecten, wensen en voorkeuren van de patiënt en veranderingen in de situatie van patiënt zoals bijvoorbeeld zwangerschapswens waardoor de keuze voor het betreffende middel opnieuw overwogen dient te worden waarbij besproken wordt of continueren, (tijdelijk) staken dan wel switchen de beste optie is. Evalueer minimaal een keer per jaar of er relapses zijn geweest. Uit data van de RCTs blijkt dat ongeveer drie maanden na start van een ziektemodulerend middel het middel werkzaam zou moeten zijn. Verricht om die reden drie tot twaalf maanden na start behandeling een MRI hersenen met contrast. Deze scan dient als een rebaseline MRI. In de eerste twee jaar na start van een ziektemodulerend middel is het advies om minimaal een keer per jaar een MRI hersenen te verrichten waarvan de rebaseline MRI met contrast hoort te zijn, de vervolg scans worden verder in principe zonder contrast verricht. Twee jaar na start met het huidige ziektemodulerende middel hangt de frequentie van MRI monitoring af van het gebruikte middel. Zie voor verdere details ten aanzien van adviezen voor de individuele middelen verder in het hoofdstuk over relapsing remitting MS (hoofdstuk 5.2). Frequentie en wat er gemonitord dient te worden ten aanzien van potentiële bijwerkingen en veiligheidsaspecten is ook per middel verschillend, zie hiervoor het hoofdstuk relapsing remitting MS (5.2). Indien patiënt onder een ziektemodulerend middel ziekteprogressie bemerkt zonder relapses en radiologische activiteit dient ook het continueren van het huidige middel dan wel staken overwogen en besproken te worden. Zie hiervoor verder in de hoofdstukken 5.5 en 6.5 over lange termijn behandeling bij relapsing remitting- en secundair progressieve MS.

Voor verdere overwegingen zie de hoofdstukken over relapsing remitting MS en secundair progressieve MS.

Aanbevelingen

Zolang patiënten na een eerste relapse klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

- Continueer het huidige middel.
- Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.
- Monitor patiënt met behulp van een MRI:
 - In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met

Opmerking [JBd(57)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

contrast.

- Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast. Alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
- Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Indien patiënt in het afgelopen jaar een relapse heeft gehad

- Zie hoofdstuk over 5 relapsing remitting MS

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

- Overweeg tevens een MRI zonder contrast van het myelum.

Bij langzame ziekteprogressie zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit

- Overweeg staken met het ziektemodulerende middel. Zie hiervoor [hoofdstuk 6](#) over secundair progressieve MS en langetermijn behandeling .

Opmerking [JBd(58)]: Hyperlink naar 6.5

Hoofdstuk 5 Behandeling van patiënten met relapsing remitting MS

Uitgangsvragen

- 5.1 Bij welke patiënten met relapsing remitting MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?
- 5.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met relapsing remitting MS én een indicatie voor behandeling?
- 5.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de respons op de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS onvoldoende is?
- 5.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS in het geding is?
- 5.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met relapsing remitting MS eruit te zien?

5.1 Bij welke patiënten met relapsing remitting MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Inleiding

Ziektemodulerende therapie kan worden ingezet om het risico op relapses en ziekteprogressie te verminderen. In onderstaande literatuursamenvatting worden de voordelen en nadelen van de verschillende ziektemodulerende middelen ten opzichte van placebo besproken. In de volgende module (5.2) worden de relatieve voordelen en nadelen van deze middelen ten opzichte van elkaar besproken.

Voor de definitie van relapsing remitting MS zie 1.6 Definities en begrippen.

Zoeken en selecteren van literatuur

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep negen systematische literatuuranalyses (één per geneesmiddel) verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten in vergelijking met een placebo van het starten met:

- eerstelijns middelen:
 - o interferon- β /peginterferon- β
 - o glatirameeracetaat
 - o teriflunomide
 - o dimethylfumaraat
- tweedelijns middelen:
 - o fingolimod
 - o natalizumab
 - o ocrelizumab
 - o cladribine
- derdelijns middelen
 - o alemtuzumab

Bron voor de systematische literatuuranalyses was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen (adaptatie). De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases

Medline (OVID), Embase en Cochrane. De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse werkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de Cochrane Database of Systematic Reviews, Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden meegenomen. Er werd geen systematische review gevonden die werd gepubliceerd vanaf 2016 en tot doel had de voordelen en nadelen van de verschillende MS-middelen ten opzichte van een placebo samen te vatten.⁴ Wel werd een systematische review en netwerkmeta-analyse gevonden waarin de *relatieve* netto-baten van de MS-middelen werden onderzocht (Fogarty, E., et al., 2016). Deze wordt besproken in 5.2.

Nota bene: in de Europese richtlijn werden tevens acht extensie-studies (PRISMS-4, 2001; Kieseier et al., 2015; Kappos et al., 2006; Ebers et al., 2010; Johnson et al., 2000; O'Connor et al., 2016; Gold et al., 2016; Kappos et al., 2015) geïnccludeerd. Deze betreffen de volgende middelen: (peg-)interferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat en fingolimod. Deze middelen worden – in navolging van de Europese richtlijn – kort besproken, te vinden onder het kopje professioneel perspectief. Deze extensiestudies rapporteren onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) - Lange termijn extensiestudies van geïnccludeerde RCTs
Type patiënten	- Patiënten met relapsing remitting MS*
Interventie	- interferon- β /peginterferon- β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethylfumaraat - fingolimod - natalizumab - alemtuzumab - ocrelizumab - cladribine
Controle	- placebo
Type uitkomstmaten**	<u>1. Effectiviteit - klinisch</u> - relapse (annualized relapse rate [ARR], % patiënten vrij van relapses) - toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) <u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u> - nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies [NB: ook gerapporteerd als aantal patiënten vrij van nieuwe T2 laesies] - gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies - aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies - aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies [NB: ook wel gerapporteerd als Cumulative number of GdE lesions of cumulatieve

⁴ Appendix 2 van de Europese richtlijn vermeldt dat studies werden geïnccludeerd die tot en met december 2015 werden gepubliceerd.

gad-e T1 laesies]	
3. Tolereerbaarheid en veiligheid	
	<ul style="list-style-type: none"> - stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen *** - studieuitval vanwege bijwerkingen *** - studieuitval om willekeurige reden *** - (ernstige) infecties - mortaliteit [NB: suicides separaat vermeld] - maligniteit
Type setting	- ziekenhuis (2 ^e /3 ^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig
<p>* M.b.t. relapsing remitting vermeldt de Europese richtlijn: ‘clinically definite or laboratory-supported definite relapsing-remitting MS according to Poser criteria in the oldest trials and according to the revised McDonald criteria (2001 or 2005) in the most recent trials. Any additional criteria of number of relapses in the years prior to inclusion is valid’. In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten nieuwe stijl vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor.</p> <p>**Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p> <p>***De Europese werkgroep heeft met betrekking tot ‘stoppen’ drie uitkomstmaten gehanteerd: discontinuation due to any reason, discontinuation due to side effects, discontinuation of medication due to side effects. In de tekst zijn deze termen vertaald als: studieuitval om willekeurige reden, studieuitval vanwege bijwerkingen, stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Studieuitval om willekeurige reden of vanwege bijwerkingen heeft dus betrekking op studie-uitvallers van wie geen follow-up gegevens beschikbaar zijn. Dit in tegenstelling tot stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen: hier zijn de follow-up gegevens wel beschikbaar. Meestal echter wordt ‘discontinuation of medication due to side effects’ <i>niet</i> en ‘discontinuation due to side effects’ <i>wel</i> gerapporteerd door de Europese werkgroep.</p>	

Zestien placebo gecontroleerde RCTs (Calabresi et al., 2014a; Calabresi et al., 2014b; Confavreux et al., 2014; Vollmer et al., 2014; Khan et al., 2013; Fox et al., 2012 [twee behandelarmen]; Gold et al., 2012; O'Connor et al., 2011; Giovanni et al., 2010; Kappos et al., 2010; Polman et al., 2006; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; Johnson et al., 1995; IFNB MS Group, 1993) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn (<https://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld. Voor alemtuzumab en ocrelizumab werden geen placebo gecontroleerde trials uitgevoerd. Deze middelen werden vergeleken met interferon-β en worden in 5.2. besproken.

Samenvatting literatuur⁵

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials en werden door de industrie gesponsord. De middelen interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, natalizumab en cladribine werden vergeleken met een placebo.

Studiepopulaties

De studiegrootte varieerde tussen de 301 en 1430. In 70% van de trials was het aantal deelnemers meer dan 1000. Meer vrouwen dan mannen werden geïncludeerd (% vrouwen varieerde van 68% tot 85%). De gemiddelde leeftijd van de studiedeelnemers varieerde van 35 tot 41 jaar. De gemiddelde initiële EDSS-score bij de start van het onderzoek varieerde van 2.4 tot 2.9. De gemiddelde follow-up duur in de studies varieerde van 48 tot 156 weken. Het percentage studiedeelnemers dat eerder een ziektemodulerend middel had gebruikt varieerde van 7.6 tot 75. De gemiddelde ziekteduur varieerde van 1.3 tot 10.6 jaar. In de helft van de studies was dit circa 5 jaar.⁶ De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 16 RCTs*

	Inclusie- en exclusiecriteria
Vollmer et al., 2014 BRAVO Study	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">-age 18–55 years-diagnosis of RRMS (revised McDonald criteria, and EDSS scores of 0–5.5 <p>-patients must have had at least one relapse in the previous 12 months, two relapses in the previous 24 months, or one relapse in the previous 12–24 months plus one GdE lesion in the previous 12 months.</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">-progressive forms of MS-corticosteroid use for relapses in the previous 30 days-use of experimental drugs, investigational drugs, or immunosuppressive therapy (including mitoxantrone) in the previous 6 months-use of glatiramer acetate in the previous 2 months; and prior use of natalizumab, laquinimod, cladribine, or any IFNβ at any time.
Confavreux et al., 2014 TOWER study	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">-age 18 to 55 years-relapsing multiple sclerosis meeting 2005 McDonald criteria, with or without underlying progression-expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 5.5 points or less-at least one relapse in the previous year or at least two relapses in the previous 2 years, and no relapse in the 30 days before randomization. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">-other relevant diseases-pregnant, breastfeeding, or planned to conceive or father a child during the study-previously or concomitantly received cytokine therapy, interferon-β, or glatiramer acetate within 3 months of randomization, or use of natalizumab or other immunosuppressive agents.
Calabresi et al.,	Inclusion criteria

⁵ Voor de wijze waarop de uitkomstmaten zijn gemeten, wordt verwezen naar de voetnoten van appendix 6 van de Europese richtlijn. (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

⁶ De cijfers kunnen afwijken van de cijfers die in de Europese richtlijntekst worden vermeld. De reden is dat de Europese richtlijntekst geen onderscheid heeft gemaakt tussen placebo gecontroleerde en head-to-head vergelijkingen.

<p>2014a</p> <p>ADVANCE study</p>	<p>-diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis as defined by the McDonald criteria</p> <p>-age 18–65 years</p> <p>-a score of 0–5 on the Expanded Disability Status Scale (which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater disability), and at least two clinically documented relapses in the previous 3 years, with at least one having occurred within the past 12 months.</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>-progressive forms of multiple sclerosis</p> <p>-pre-specified laboratory abnormalities, and</p> <p>-previous treatment with interferon for multiple sclerosis for more than 4 weeks or discontinuation less than 6 months before baseline.</p>
<p>Calabresi et al., 2014b</p> <p>FREEDOMS II study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <p>-age 18–55 years</p> <p>-diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis according to the 2005 revised McDonald criteria</p> <p>-one or more confirmed relapses during the preceding year (or two or more confirmed relapses during the previous 2 years)</p> <p>-expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0–5.5, and no relapse or steroid treatment within 30 days before randomization</p> <p>-both treatment naive and previously treated patients were included in the study</p> <p>-previously treated patients if interferon-β or glatiramer acetate therapy was stopped at least 3 months before randomization and natalizumab treatment at least 6 months before randomization.</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>-clinically significant systemic disease or immune suppression (drug-induced or disease-induced)</p> <p>-active infection or macular oedema, diabetes mellitus, or a history of malignancy (apart from successfully treated basal or squamous-cell skin carcinoma), and specific cardiac, pulmonary, or hepatic disorders.</p>
<p>Khan et al., 2013</p> <p>GALA study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <p>-age 18 to 55 years</p> <p>-a confirmed RRMS diagnosis (according to the revised McDonald criteria¹⁶)</p> <p>-expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤5.5, and were relapse-free for ≥30 days</p> <p>-≥ 1 documented relapse in the 12 months prior to screening, ≥ 2 documented relapses in the 24 months prior to screening, or 1 documented relapse between 12 and 24 months prior to screening with at least 1 documented T1 gadolinium (Gd)-enhancing lesion in an MRI performed within 12 months of screening.</p> <p>Women of childbearing potential were required to practice an acceptable method of birth control.</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>-progressive forms of MS and previous treatment with GA or any other glatiramoid</p> <p>-treatment with immunomodulators including interferon-β and intravenous immunoglobulin, within 2 months of screening</p> <p>-use of immunosuppressive agents, including mitoxantrone and fingolimod, cytotoxic agents, or chronic (>30 days) systemic corticosteroid treatment within 6 months of screening</p> <p>-treatment with cladribine, natalizumab, or any other monoclonal antibody treatment within 2 years of screening</p> <p>-known sensitivity to Gd or mannitol</p> <p>-inability to successfully undergo MRI scanning.</p>

<p>Gold et al., 2012</p> <p>DEFINE study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age of 18 to 55 years -a diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis as defined according to the McDonald criteria -a baseline score of 0 to 5.0 on the Expanded Disability Status Scale and disease activity as evidenced by at least one clinically documented relapse within 12 months before randomization or a brain magnetic resonance imaging (MRI) scan, obtained within 6 weeks before randomization, that showed at least one gadolinium-enhancing lesion. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -progressive forms of multiple sclerosis -another major disease that would preclude participation in a clinical trial -abnormal results on prespecified laboratory tests, or -recent exposure to contraindicated medications.
<p>Fox et al., 2012</p> <p>CONFIRM trial</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18 to 55 years -diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis (McDonald criteria) -a score of 0 to 5 on the Expanded Disability Status Scale and -at least one clinically documented relapse in the previous 12 months or at least one gadolinium-enhancing lesion 0 to 6 weeks before randomization <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -progressive forms of multiple sclerosis -other clinically significant illness -prespecified laboratory abnormalities, and -prior exposure to glatiramer acetate or contraindicated medications.
<p>O'Connor et al., 2011</p> <p>TEMPO study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age 18 to 55 years -diagnosis of multiple sclerosis (McDonald criteria), and a relapsing clinical course, with or without progression -a score of 5.5 or lower on the Expanded Disability Status Scale -at least two clinical relapses in the previous 2 years or one relapse during the preceding year, but no relapses in the 60 days before randomization. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -other systemic diseases, were pregnant -planned to conceive during the trial period.
<p>Giovannoni et al., 2010</p> <p>CLARITY study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -a diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis (according to the McDonald criteria) -lesions consistent with multiple sclerosis on magnetic resonance imaging (MRI) (according to the Fazekas criteria) -at least one relapse within 12 months before study entry -a score of no more than 5.5 on the Kurtzke Expanded Disability Status. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -two or more previous disease-modifying therapies failed or immunosuppressive therapy at any time before study entry or cytokine based therapy, intravenous immunoglobulin therapy, or plasmapheresis within 3 months before study entry -abnormal results on hematologic testing (a platelet or neutrophil count below the lower limit of the normal range or a leukocyte count of half the lower limit of the normal range) within 28 days before study entry -a disorder that could compromise immune function (including systemic disease or infection with the human immunodeficiency virus or human T-cell lymphotropic virus), or -a relapse within 28 days before study entry.

<p>Kappos et al., 2010</p> <p>FREEDOMS study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age of 18 to 55 years -a diagnosis of multiple sclerosis, according to the revised McDonald criteria -a relapsing–remitting course -one or more documented relapses in the previous year or two or more in the previous 2 years, and a score of 0 to 5.5 on the Expanded Disability Status Scale -interferon-β or glatiramer acetate therapy had to have been stopped 3 or more months before randomization. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -relapse or corticosteroid treatment within 30 days before randomization -active infection, macular edema, diabetes mellitus, immune suppression (drug- or disease-induced), or clinically significant systemic disease.
<p>Polman et al., 2006</p> <p>AFFIRM study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -age of 18 to 50 years -diagnosis of relapsing multiple sclerosis; -a score of 0 to 5.0 on the Expanded Disability Status Scale (EDSS), -undergone magnetic resonance imaging (MRI) showing lesions consistent with multiple sclerosis; and -at least one medically documented relapse within the 12 months before the study began. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -primary progressive, secondary progressive, or progressive relapsing multiple sclerosis -a relapse within 50 days before the administration of the first dose of the study drug, -treatment with cyclophosphamide or mitoxantrone within the previous year, or treatment with interferon-β, glatiramer acetate, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, or intravenous immunoglobulin within the previous 6 months, -treatment with interferon-β, glatiramer acetate, or both for more than six months.
<p>PRISMS 1998</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -at least two relapses in the preceding 2 years and had Kurtzke EDSS scores of 0–5.0 <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -any previous systemic treatment with interferons, lymphoid irradiation, or cyclophosphamide, or with other immunomodulatory or immunosuppressive treatments in the preceding 12 months.
<p>Jacobs et al., 1996</p> <p>MSCRG study</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -definite multiple sclerosis for at least 1 year, -baseline Expanded Disability Status Score of 1.0 to 3.5 inclusive, -at least 2 documented exacerbations in the prior 3 years, -no exacerbations for at least 2 months at study entry, and age 18 to 55 years <p>Our definition of relapsing multiple sclerosis included patients with complete remissions (returned to baseline pre-exacerbation disability status) and patients with incomplete remissions (did not return to their baseline pre-exacerbation disability status because of new residua).</p> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -prior immunosuppressant or interferon therapy, adrenocorticotrophic hormone or corticosteroid treatment within 2 months of study entry, -pregnancy or nursing, -an unwillingness to practice contraception, -the presence of chronic-progressive multiple sclerosis, or any disease other than multiple sclerosis compromising organ function.
<p>Johnson et al., 1995</p>	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -all patients met the criteria of clinically definite MS or laboratory supported definite MS

DEFINE trial	<p>-male and female patients between the ages of 18 and 45 years were eligible</p> <p>-they were all ambulatory with an EDSS score of 0 through 5.0</p> <p>-a history of at least two clearly identified and documented relapses in the 2 years prior to entry,</p> <p>-onset of the first relapse at least 1 year before randomization, and</p> <p>a period of neurologic stability and freedom from corticosteroid therapy of at least 30 days prior to entry.</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>-ever received copolymer 1 or previous immunosuppressive therapy with cytotoxic chemotherapy (azathioprine, cyclophosphamide, or cyclosporine) or lymphoid irradiation.</p> <p>-pregnancy or lactation,</p> <p>-insulin-dependent diabetes mellitus,</p> <p>-positive HIV or HTLV-I serology,</p> <p>-evidence of Lyme disease, or</p> <p>-required use of aspirin or chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the course of the trial.</p>
IFNB MS Group, 1993	<p>Inclusion criteria</p> <p>- ages of 18 and 50 years,</p> <p>- ambulatory with Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores of 5.5 or less, and</p> <p>- at least two acute exacerbations during the previous 2 years.</p> <p>- clinically stable for at least 30 days before entry and received no ACTH or prednisone during this period.</p> <p>Exclusion criteria</p> <p>-Prior treatment with azathioprine or cyclophosphamide.</p>

*Een studie (Fox et al., 2012) had naast placebo twee behandelarmen met verschillende middelen (dimethylfumaraat en glatirameeracetaat) en telt als 2 RCTs mee.

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	Controle
Vollmer et al., 2014 (follow-up: 152 wk)	Interferon β -1a	intramusculair	30 μ g 1x/week	placebo
PRISMS 1998 (follow-up: 104 wk)	Interferon β -1a	subcutaan	44 μ g 3x/week	placebo
Jacobs et al., 1996; (follow-up: 52 wk)	Interferon β -1a	intramusculair	30 μ g 1x/week	placebo
IFNB MS Group, 1993 (follow-up: 156 wk)	Interferon β -1b	subcutaan	1.6 milj. IE om de dag	placebo
Calabresi et al., 2014a (follow-up: 48 wk)	Peginterferon β -1a	subcutaan	125 μ g om de 2 weken	placebo
Khan et al., 2013 (follow-up: 52 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	40 mg 3x/week	placebo

Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	Controle
Fox et al., 2012 (follow-up: 104 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Johnson et al., 1995; (follow-up: 104 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Confavreux et al., 2014; (follow-up: 104 wk)	Teriflunomide	oraal	14mg/dag	placebo
O'Connor et al., 2011 (follow-up: 104 wk)	Teriflunomide	oraal	14mg/dag	placebo
Fox et al., 2012 (follow-up: 104 wk)	Dimethylfumaraat	oraal	240 mg/2x daags	placebo
Gold et al., 2012 (follow-up: 104 wk)	Dimethylfumaraat	oraal	240 mg/2x daags	placebo
Calabresi et al., 2014b (follow-up: 104 wk)	Fingolimod	oraal	0.5 mg/dag	placebo
Kappos et al., 2010 (follow-up: 104 wk)	Fingolimod	oraal	0.5 mg/dag	placebo
Polman et al., 2006 (follow-up: 104 wk)	Natalizumab	intraveneus	300 mg (om de 4 weken)	placebo
Giovannoni et al., 2010 (follow-up: 96 wk)	Cladribine	oraal	1. Cladribine tabletten (2 kuren van 3.5 mg per kg lichaamsgewicht gevolgd door 2 kuren met placebo in de eerste 48 weken; in de tweede periode van 48 weken 2 kuren) 2. Cladribine (4 kuren van 5.25 mg per kg lichaamsgewicht in de eerste 48 weken; in de tweede periode van 48 weken 2 kuren)	placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de negen systematische literatuuranalyses gepresenteerd.

Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: Interferon versus placebo⁷

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate”

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014; Vollmer et al. 2014) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). (Peg)Interferon- β verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.1 (95% BI: 0.04 tot 0.16 minder). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Vijf RCTs onderzochten deze uitkomstmaat. Drie RCTs (PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; INFB MS group, 1993) rapporteerden over de proportie patiënten die na 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Calabresi (2014a) rapporteerde over de proportie patiënten die na 48 weken vrij van een relapse waren gebleven, Vollmer (2014) rapporteerde over de proportie patiënten die na 156 weken vrij van een relapse waren gebleven. De resultaten zijn in tabel 1 samengevat. Gebruik van interferon- β zorgde er in deze studies voor dat meer patiënten vrij bleven van een relapse: ca. 8-13% meer dan de patiënten die een placebo kregen in een tijdsbestek van 48 tot 156 weken.

Tabel 1. Proportie patiënten vrij van een relapse; interferon- β versus placebo

Follow-up duur	Proportie vrij van een relapse		Relatieve toename proportie vrij van een relapse interferon- β vs. placebo
	Interferon- β	placebo	
48 weken	82.4%	71.6%	RR: 1.15 (95% BI: 1.08-1.23)
104 weken	31.1%	18.3%	RR: 1.73 (95% BI: 1.35-2.21)
156 weken	21.8%	13.8%	RR: 1.58 (95% BI: 0.91-2.74)

NB: De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Drie RCTs onderzochten deze uitkomstmaat. Twee RCTs met een follow-up duur van 104 weken (Vollmer et al., 2014; Jacobs et al., 1996) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit die na 6 maanden werd bevestigd. Calabresi (2014a) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit die na 3 maanden werd bevestigd met een follow-up duur van 48 weken, Vollmer (2014) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit met een follow-up duur van 156 weken. De resultaten zijn in tabel 2 samengevat. Gebruik van interferon- β zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 4-12% minder dan bij patiënten die een placebo kregen.

Tabel 2. Proportie patiënten met toenemende invaliditeit; interferon- β versus placebo

Bevestigd na hoeveel maanden	Proportie patiënten met toenemende invaliditeit		Reductie risico op toenemende invaliditeit interferon- β vs. placebo
	Interferon- β	placebo	
Bevestigd na 3 maanden	6.1%	10%	RR: 0.61 (95% BI: 0.39-0.93)
Bevestigd na 6 maanden	10%	14%	RR: 0.71 (95% BI: 0.51-0.98)
Niet bevestigd	26.6%	39%	RR: 0.68 (95% BI: 0.47-0.98)

NB: De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

⁷ Conform de Europese richtlijn zijn alle soorten interferon samengenomen.

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Twee RCTs onderzochten deze uitkomstmaten. Calabresi (2014a) rapporteerde over het aantal nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies. Patiënten die interferon-β kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 7.3 laesies minder (95% BI: 5.75-8.85). PRISMS (1998) rapporteerde over het aantal patiënten die vrij waren nieuwe of groter wordende T2 laesies. 24.8% van de patiënten die interferon-β kregen, waren vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies. Bij patiënten die een placebo kregen, was dit percentage 8.7. In relatieve termen: RR=2.8 (95% BI: 1.69-4.63)

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Een RCT (Vollmer et al., 2014) rapporteerde over het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies. Bij patiënten die interferon-β kregen was het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies na 12 en 24 maanden 1.44 minder (95% BI: 0.91-1.97) dan bij patiënten die een placebo kregen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Drie RCTs (Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen na een follow-up duur van 104 weken. Twee RCTs (Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998) rapporteerden over studieuitval om willekeurige redenen na een follow-up duur van 104 weken vanwege bijwerkingen. Een RCT (Calabresi et al., 2014a) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen en om een willekeurige reden na een follow-up duur van 48 weken. Een RCT (IFNB MS group, 1993) rapporteerde over het studieuitval vanwege bijwerkingen en om een willekeurige reden na een follow-up duur van 156 weken. De resultaten zijn in tabel 3 samengevat. Gebruik van interferon-β zorgde er in deze studies voor dat bijna 2 tot 5 keer zo veel patiënten die interferon-β gebruikten stopten met deelname aan de studie vanwege bijwerkingen. Op stoppen om een willekeurige reden lijkt gebruik van interferon-β minder effect te hebben.

Tabel 3. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (interferon-β vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (interferon-β vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (interferon-β vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 48 weken; 1 studie; n=1012)	3.7%	4.69 (1.8-12.19)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 3 studies; n=1630)	2.1%	1.72 (1.04-2.86)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 156 weken; 1 studie; n=247)	6.5%	4.96 (1.11-22.17)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 48 weken; 1 studie; n=1012)	5.7%	1.64 (1.15-2.34)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1458)	-3.7%	0.84 (0.65-1.07)
Studieuitval om willekeurige reden	-1.0%	0.95 (0.57-1.59)

(follow-up 156 weken; 1 studie; n=247)		
--	--	--

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties, mortaliteit, neoplasmata (alle), maligniteiten

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (detectiebias en performance bias).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is afgewaardeerd met één niveau vanwege ernstige risk of bias (detectiebias).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 en 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 48, 104 en 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 48 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (detectiebias).

Vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (ernstig risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Cumulatieve gadolinium aankleurende laesie bij een follow-up duur van 12 en 24 maanden

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (performance bias).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 en 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (onduidelijk randomisatieprocedure en blinding van randomisatie, en mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Conclusies

Redelijk GRADE	Klinische effectiviteit interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-104 weken</i> Gebruik van interferon- β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.1 relapse (95% BI: 0.04 tot 0.16 minder) per patiënt per jaar minder zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect). Bronnen: Calabresi et al., 2014; Vollmer et al.2014

Redelijk GRADE	Klinische effectiviteit interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48 weken</i> Gebruik van interferon- β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 15% (RR: 1.15; 95% BI: 1.08-1.23) en een risicoverschil van 107 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 57 meer tot 165 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect). Bronnen: Calabresi et al., 2014

Laag GRADE	Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 en 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 en 156 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 73% (RR: 1.73; 95% BI: 1.35-2.21) respectievelijk 58% (RR: 1.58; 95% BI: 0.91-2.74), en een risicoverschil van 134 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 64 meer tot 222 meer) respectievelijk 80 meer per 1000 (95% BI: 12 minder tot 240 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; INFB MS group, 1993; Vollmer et al., 2014</p>

Laag GRADE	Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 48, 104 en 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48, 104 en 156 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 39% (RR: 0.61; 95% BI: 0.39-0.93), 29% (RR: 0.71; 95% BI: 0.51-0.98) en 32% (RR: 0.68; 95% BI: 0.47-0.98), en een risicoverschil van 39 patiënten met toenemende invaliditeit minder (95% BI: 7 minder tot 61 minder), 41 patiënten met toenemende invaliditeit minder (95% BI: 3 minder tot 68 minder) en 125 patiënten met toenemende invaliditeit minder per 1000 (95% BI: 8 minder tot 207 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Vollmer et al., 2014; Jacobs et al., 1996; Calabresi et al., 2014</p>

Redelijk GRADE	Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor nieuwe of groter wordende T2 laesies gemiddeld 7.3 laesies minder (95% BI: 5.75-8.85) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Calabresi et al., 2014a</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de proportie vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies een toename van het relatief effect zien met 180% (RR: 2.8; 95% BI: 1.69-4.63) en een risicoverschil van 157 patiënten vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies meer per 1000 (95% BI: 60 meer tot 316 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: PRISMS, 1998</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 12 en 24 maanden</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 12-24 maanden voor het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies 1.44 laesies minder (95% BI: -1.97;-0.91) minder zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vollmer et al., 2014</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een bijna vijfvoudige toename van het relatieve risico zien (RR: 4.69; 95% BI: 1.8-12.19) en een risicoverschil van 37 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 8 meer tot 112 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Calabresi et al., 2014a</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 en 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 en 156 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 72% (RR: 1.72; 95% BI: 1.04-2.86) respectievelijk een bijna vijfvoudige toename van het relatieve risico (RR: 4.96; 95% BI: 1.11-22.17) en een risicoverschil van 23 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen (95% BI: 1 meer tot 59 meer) respectievelijk 64 patiënten meer per 1000 (95% BI: 2 meer tot 344 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; IFNB MS group, 1993</p>

Redelijk GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 en 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 en 104 weken voor studieuitval om willekeurige reden een toename van het relatieve risico zien met 64% (RR:1.64; 95% BI: 1.15-2.34) respectievelijk een afname van het relatieve risico met 16% (RR: 0.84; 95% BI: 0.65-1.07) en een risicoverschil van 56 patiënten meer met studieuitval om willekeurige reden (95% BI: 13 meer tot 118 meer) respectievelijk 27 patiënten minder per 1000 (95% BI: 60 minder tot 12 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Vollmer et al., 2014; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996; IFNB MS group, 1993</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor studieuitval om willekeurige reden een afname van het relatieve risico zien met 5% (RR: 0.95; 95% BI: 0.57-1.59) en een risicoverschil van 10 patiënten minder met studieuitval om willekeurige reden per 1000 (95% BI: 84 minder tot 115 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: IFNB MS group, 1993</p>

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate”

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Khan et al., 2013) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Glatirameeracetaat verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.14 (95% BI: -0.21;-0.06). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Drie RCTs (Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012; Khan et al., 2013) rapporteerden over de proportie patiënten die na 52-104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar glatirameeracetaat waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 52 tot 104 weken meer vrij van een relapse: de relatieve toename was 17% (RR: 1.17; 95% BI: 1.10-1.24), het risicoverschil 9.8% (95% BI: 5.8 meer tot 13.9 meer) vergeleken met patiënten met een placebo. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 96-104 weken. Johnson (1995) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 128 weken. De resultaten zijn in tabel 4 samengevat. Glatirameeracetaat zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 3-6% minder dan bij patiënten die een placebo kregen.

Tabel 4. Proportie patiënten met toenemende invaliditeit; glatirameeracetaat versus placebo

Follow-up duur	Proportie patiënten met toenemende invaliditeit		Reductie risico op toenemende invaliditeit glatirameeracetaat vs. placebo
	Glatirameeracetaat	placebo	
96-104 weken	17.3%	20.0%	RR: 0.86 (95% BI: 0.66-1.11)
128 weken	23.2%	29.4%	RR: 0.79 (95% BI: 0.52-1.20)

NB: De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

❖ *Effectiviteit-niet klinisch*

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Een RCT (Fox et al., 2012) rapporteerde over het aantal nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies. Patiënten die glatirameeracetaat kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 9.4 laesies minder (95% BI: -14.26;- 4.54) bij een follow-up duur van 96 weken.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Een RCT (Fox et al., 2012) rapporteerde over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken. Patiënten die glatirameeracetaat kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.3 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: -2.26; -0.34).

Een RCT (Khan et al., 2013) rapporteerde over het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken. Patiënten die glatirameeracetaat kregen, hadden in

vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 0.73 laesies minder (95% BI: -1.15;-0.31). Over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies en het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Drie RCTs onderzochten deze uitkomstmaten. Twee RCTs (Fox et al., 2012; Johnson et al., 1995) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 96-104 weken. Kahn (2013) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen of om een willekeurige reden na een follow-up duur van 52 weken. De resultaten zijn in tabel 5 samengevat. Een eenduidig beeld levert dit niet op. De studies die 2 jaar duurden laten wel zien dat glatirameeracetaat het risico op stoppen met een factor 2 a 3 verhoogt.

Tabel 5. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (glatirameeracetaat vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (glatirameeracetaat vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (glatirameeracetaat vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 96-104 weken; 2 studies; n=1655)	2.0%	2.63 (1.17-5.90)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 52 weken; 1 studie; n=723)	-0.2%	0.92 (0.39-2.13)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 96-104 weken; 2 studies; n=1655)	-3.0%	0.86 (0.66-1.11)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 52 weken; 1 studie; n=723)	2.2%	1.32 (0.89-1.97)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties, mortaliteit, neoplasmata (alle), maligniteiten

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen. Voor aanvullende informatie zie SmPC van betreffende medicijn en tabel in hoofdstuk 5.2.

❖ Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 52-96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52-96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 96-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep).

Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep).

Cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 96-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau vanwege ernstige risk of bias (performance bias, redenen voor uitval verschillen tussen behandel- en placebogroep, en selectieve rapportage van uitkomsten).

Conclusies

Redelijk	Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
GRADE	<i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 52-96 weken</i> Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52-96 weken voor de annualized relapse rate gemid-

	<p>deld 0.14 relapses minder (95% BI: -0.21;-0.06) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Khan et al., 2013</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52-96 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52-96 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 17% (RR: 1.17; 95% BI: 1.10-1.24) en een risicoverschil van 98 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 58 meer tot 139 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012; Khan et al., 2013</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 96-104 en 128 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 en 128 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 14% (RR: 0.86; 95% BI: 0.66-1.11) respectievelijk 21% (RR: 0.79; 95% BI: 0.52-1.20) en een risicoverschil van 28 patiënten minder (95% BI: 68 minder tot 22 meer) respectievelijk 62 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 141 minder tot 59 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Johnson et al., 1995; Fox et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor nieuwe of groter wordende T2 laesies gemiddeld 9.4 laesies minder (95% BI: -14.26;-4.54) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Fox et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p>

	<p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 1.3 laesies minder (95% BI: -2.26; -0.34) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Fox et al., 2012</p>
<p>Hoog GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 0.73 laesies minder (95% BI: -1.15; -0.31) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Khan et al., 2013</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken een vermindering van het relatieve risico zien met 8% (RR: 0.92; 95% BI: 0.39-2.13) en een risicoverschil van 2 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 18 minder tot 34 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Johnson et al., 1995</p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96-104 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken bijna een verdrievouding van het relatieve risico zien (RR: 2.63; 95% BI: 1.17-5.90) en een risicoverschil van 19 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 2 meer tot 58 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Johnson et al., 1995</p>

Redelijk GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken een toename van het relatieve risico zien met 32% (RR: 1.32; 95% BI: 0.89-1.97) en een risicoverschil van 22 patiënten meer met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 7 minder tot 65 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Kahn et al., 2013</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96-104 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetaat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken een vermindering van het relatieve risico zien met 14% (RR: 0.86; 95% BI: 0.66-1.11) en een risicoverschil van 28 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 68 minder tot 22 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Kahn et al., 2013</p>

Review 3: Teriflunomide versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate"

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Teriflunomide verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.18 (95% BI: 0.11-0.24) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 48 tot 108 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relaps

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over de proportie patiënten die na 48-108 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar teriflunomide waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 48 tot 108 weken meer vrij van een relapse: ca. 13% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.25; 95% BI: 1.16-1.36). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104-108 weken. Teriflunomide zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 5-6% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.76; 95% BI: 0.62-0.93). De forest plots zijn opge-

nomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en bijlagen.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Een RCT (O'Connor et al., 2011) rapporteerde over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 108 weken. Patiënten die teriflunomide kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.07 gadolinium aankleurende laesies (95% BI: 0.74-1.40) bij een follow-up duur van 108 weken. In de Europese richtlijntekst en bijlagen werd niet gerapporteerd over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 48-108 weken. De resultaten zijn in tabel 6 samengevat. Volgens deze studies verhoogt teriflunomide het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor 1.5 a 2, en heeft teriflunomide geen effect op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 6. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (teriflunomide vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (teriflunomide vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (teriflunomide vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 48-108 weken; 2 studies; n=1482)	5.9%	1.77 (1.02-3.07)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 48-108 weken; 2 studies; n=1482)	-0.2%	1.0 (0.86-1.16)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over infecties bij een follow-up duur van 48-108 weken. Patiënten die teriflunomide kregen hadden in vergelijking met placebo minder infecties: een risicoverschil van 5.8% (RR 0.85; 95% BI: 0.75-0.98). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Mortaliteit

Een RCT (Confavreux et al., 2014) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 48 weken. Teriflunomide had in vergelijking met placebo geen effect op de mortaliteit (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01).

Neoplasmata (alle), maligniteiten

Twee RCTs (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011) rapporteerden over neoplasmata bij een follow-up duur van 48-108 weken. Teriflunomide had in vergelijking met placebo geen effect op het optreden van neoplasmata volgens deze studies (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijn en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.

❖ Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De Nederlandse richtlijnwerkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De Nederlandse werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie).

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 104-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (onduidelijke blinding van randomisatie).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie), met één niveau vanwege inconsistente uitkomsten, en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Infecties bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 48-108 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Neoplasmata (alle) bij een follow-up duur van minimaal 60 maanden

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 48-108 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Conclusies

<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-108 weken</i> Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.18 relapses minder (95% BI: -0.24;-0.11) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48-108 weken</i> Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 25% (RR: 1.25; 95% BI: 1.16-1.36) en een risicoverschil van 133 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 85 meer tot 192 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104-108 weken</i> Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-108 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 24% (RR: 0.76; 95% BI: 0.62-0.93) en een</p>

	<p>risicoverschil van 56 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 16minder tot 89 minder) respectievelijk 56 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 16 minder tot 89 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 1.07 laesies minder zien (95% BI: -1.40;-0.74) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2011</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor studieuitval om een willekeurige reden geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.86-1.16) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>
<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen bijna een verdubbeling van het relatieve risico zien (RR: 1.77; 95% BI: 1.02; 3.07) en een risicoverschil van 56 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 1 meer tot 151 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>

Redelijk GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Infecties bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor infecties een vermindering van het relatieve risico met 15% zien (RR: 0.85; 95% BI: 0.75;0.98) en een risicoverschil van 55 patiënten minder met infecties per 1000 (95% BI: 7 minder tot 92 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014</p>

Zeer laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Neoplasmata bij een follow-up duur van 48-108 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-108 weken voor neoplasmata geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011</p>

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate"

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Dimethylfumaraat verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.19 (95% BI: 0.13-0.25) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over de proportie patiënten die na 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar dimethylfumaraat waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 104 weken meer vrij van een re-

lapse: ca. 13.7% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.28; 95% BI: 1.14-1.43). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 7-8% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.66; 95% BI: 0.51-0.85). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over het gemiddelde aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat vermindert dit aantal met 13.36 (95% BI: 10.09-16.63) ten opzichte van placebo. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal; aantal patiënten zonder deze laesies; aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies; cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies)

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Patiënten die dimethylfumaraat kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.64 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: 1.1-2.17) bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>). In de Europese richtlijntekst en bijlagen werd niet gerapporteerd over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 104 weken. De resultaten zijn in tabel 7 samengevat. Volgens deze studies heeft dimethylfumaraat geen effect op stoppen vanwege bijwerkingen en om een willekeurige reden.

Tabel 7. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (dimethylfumaraat vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (dimethylfumaraat vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (dimethylfumaraat vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1546)	-0.5%	0.97 (0.78-1.21)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1546)	-0.7%	0.97 (0.80-1.16)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties

Eén RCT (Fox et al., 2012) rapporteerde volgens de Europese richtlijn over (ernstige) infecties. Volgens Fox et al. verhoogde dimethylfumaraat het risico op ernstige infecties: een risicoverschil van 3.3% (RR: 1.42; 95% BI: 0.55-3.7). Ook het risico op infecties was enigszins verhoogd: een risicoverschil van 0.7% (RR: 1.16; 95% BI: 0.88-1.51).

Mortaliteit

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat had in vergelijking met placebo geen effect op de mortaliteit (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Neoplasmata (alle), maligniteiten

Twee RCTs (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) rapporteerden over neoplasmata bij een follow-up duur van 104 weken. Dimethylfumaraat had in vergelijking met placebo geen effect op het optreden van neoplasmata (RR 1.0; 95% BI: 0.99-1.01). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijn en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.

❖ *Kwaliteit van bewijs*

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), en met één niveau voor inconsistente uitkomsten ($I^2 > 50\%$). Er werd niet afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid want dit is waarschijnlijk een gevolg van inconsistentie.

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Infecties bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Ernstige infecties bij een follow-up -duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events').

Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van 60 maanden

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (30% uitvallers en verschillen in redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie), met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal 'events') en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 104 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Conclusies

Redelijk	Klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS
GRADE	<i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.19 relapses minder (95% BI: -0.25;-0.13) per patiënt per jaar zien in vergelijking

	<p>tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 28% (RR: 1.28; 95% BI: 1.14-1.43) en een risicoverschil van 158 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 79 meer tot 242 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 34% (RR: 0.66; 95% BI: 0.51-0.85) en een risicoverschil van 76 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 33 minder tot 109 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor nieuwe of groter wordende T2-laesies gemiddeld 13.36 laesies minder (95% BI: -16.63;-10.09) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor gemiddeld aantal gadolinium aankleu-</p>

	<p>rende laesies gemiddeld 1.64 laesies minder (95% BI: -2.17; -1.1) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met 3% (RR: 0.97; 95% BI: 0.78; 1.21) en een risicoverschil van 5 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 37 minder tot 35 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 3% (RR: 0.97; 95% BI: 0.80; 1.16) en een risicoverschil van 7 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 46 minder tot 36 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 16% (RR: 1.16; 95% BI: 0.88; 1.51) en een risicoverschil van 34 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 25 minder tot 108 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Fox et al., 2012</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag GRADE	<p><i>Ernstige infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor ernstige infecties een toename van het relatieve risico zien met 42% (RR: 1.42; 95% BI: 0.55; 3.70) en een risicoverschil van 7 patiënten meer met ernstige infecties per 1000 (95% BI: 8 minder tot 46 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Gold et al., 2012</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS
Redelijk GRADE	<p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid dimethylfumaraat bij patiënten met relapsing remitting MS
Zeer laag GRADE	<p><i>Neoplasmata bij een follow-up duur van 60 maanden</i></p> <p>Gebruik van dimethylfumaraat door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor neoplasmata geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Fox et al., 2012; Gold et al., 2012</p>

Review 5. Fingolimod versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate”

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over de annualized relapse rate (ARR). Fingolimod verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.21 (95% BI: 0.16-0.25) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van een relapse

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over de proportie patiënten die na 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar fingolimod waren gerandomiseerd bleven in deze studies in een tijdsbestek van 104 weken meer vrij van een re-

lapse: 23% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.44; 95% BI: 1.28-1.63). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104 weken. Fingolimod zorgde er in deze studies voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca. 5-6% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.71; 95% BI: 0.56-0.90). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het gemiddelde aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Fingolimod verminderde dit aantal met 7.03 (95% BI: 5.84-8.22) ten opzichte van placebo.

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Aantal patiënten vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het aantal patiënten vrij van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Fingolimod verminderde dit aantal met 7.03 (95% BI: 5.84-8.22) ten opzichte van placebo. In de groep fingolimod hadden meer patiënten (27.3% meer) geen nieuwe of groter wordende T2 laesies in een tijdsbestek van 104 weken dan patiënten die een placebo kregen (RR 2.16; 95% BI: 1.77-2.63).

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Patiënten die fingolimod kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 0.87 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: 0.64-1.1) bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Gadolinium aankleurende laesies (aantal patiënten zonder deze laesies)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. 23 a 24% patiënten meer die fingolimod kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, geen gadolinium aankleurende laesies (RR 1.36 95% BI: 1.27-1.45) bij een follow-up duur van 104 weken. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijntekst en bijlage werd niet gerapporteerd over het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 104 weken. De resultaten zijn in tabel 8 samengevat. Volgens deze studies verhoogt fingolimod ten opzichte van placebo het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor 1.4, en vermindert fingolimod het risico op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 8. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (fingolimod vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (fingolimod vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (fingolimod vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1556)	4.7%	1.42 (0.92-2.17)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 2 studies; n=1556)	-6.0%	0.75 (0.57-0.99)

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Infecties

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over infecties bij een follow-up duur van 104 weken. In vergelijking met een placebo resulteerde fingolimod in enige toename van infecties: een risicoverschil van 3.2% (RR: 1.04; 95% BI: 0.99-1.09). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Mortaliteit

In de Europese richtlijn en bijlagen werd niet over mortaliteit gerapporteerd.

Neoplasmata (alle), maligniteiten

Twee RCTs (Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010) rapporteerden over neoplasmata bij een follow-up duur van 104 weken. In één studie (Calabresi et al., 2014) ging gebruik van fingolimod gepaard met een groter risico op een neoplasma: een risicoverschil van (RR 1.61; 95% BI: 0.68-3.84), in de andere studie (Kappos et al., 2010) juist met een geringer risico (RR 0.39; 95% BI: 0.12-1.24) in vergelijking met een placebo. Het gepoolde effect was een relatief risico van 0.84

(95% BI: 0.21; 3.34). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

In de Europese richtlijn en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.

❖ Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie), en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Gadolinium aankleurende laesies -laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blindering van randomisatie).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke

blinding van randomisatie) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie), met één niveau vanwege inconsistentie ($I^2 = 63\%$), en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).⁸

Infecties

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie).

Neoplasmata (alle) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (verschillen in mate van en redenen voor uitval tussen behandel- en controlegroep; onduidelijke blinding van randomisatie), met één niveau vanwege inconsistentie ($I^2 = 63\%$), en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events). Er is niet verder afgewaardeerd voor indirect bewijs, de follow-up duur was namelijk aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden, omdat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is.

Conclusies

Redelijk GRADE	Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.21 relapses minder (95% BI: -0.25;-0.16) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

Redelijk GRADE	Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 44% (RR: 1.44; 95% BI: 1.28-1.63) en een risicoverschil van 215 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 137 meer tot 308 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

⁸ De inconsistentie is daarin gelegen dat de ene studie een groter effect laat zien dan de andere studie, namelijk een relatief risico van 1.77 en een van 1.14.

<p>Laag GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 29% (RR: 0.71; 95% BI: 0.56-0.90) en een risico-verschil van 53 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 18 minder tot 81 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor nieuwe of groter wordende T2-laesies gemiddeld 7.03 laesies minder (95% BI: -8.22;-5.84) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 0.87 laesies minder (95% BI: -1.10;-0.64) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies een toename van het relatieve effect zien met 36% (RR: 1.36; 95% BI: 1.27-1.45) en een risicoverschil van 234 patiënten meer zonder laesies (95% BI: 176 meer tot 293 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 25% (RR: 0.75; 95% BI: 0.57; 0.99) en een risicoverschil van 60 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 2 minder tot 103 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Zeer laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 42% (RR: 1.42; 95% BI: 0.92; 2.17) en een risicoverschil van 47 patiënten meer studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 9 minder tot 130 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 4% (RR: 1.04; 95% BI: 0.99; 1.09) en een risicoverschil van 32 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 8 minder tot 71 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

Zeer laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebbruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor neoplasma een vermindering van het relatieve risico zien met 16% (RR: 0.84; 95% BI: 0.21-3.34) en een risicoverschil van 4 patiënten minder met neoplasma per 1000 (95% BI: 18 minder tot 54 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Calabresi et al., 2014b; Kappos et al., 2010</p>

Review 6. Natalizumab versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate”

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over de annualized relapse rate (ARR) na 52 en 104 weken. Natalizumab verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.51 (95% BI: 0.35-0.67) respectievelijk 0.50 (95% BI: 0.37-0.63) ten opzichte van placebo bij een follow-up duur van 52 en 104 weken.

Proportie vrij van een relapse

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over de proportie patiënten die na 52 en 104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar natalizumab waren gerandomiseerd bleven in deze studie in een tijdsbestek van 52 tot 104 weken meer vrij van een relapse: 20 tot 27% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.33, 95% BI: 1.21-1.47 respectievelijk RR: 1.59, 95% BI: 1.40-1.81).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over de proportie patiënten met toenemende invaliditeit na een follow-up duur van 104 weken. Natalizumab zorgde er in deze studie voor dat bij minder patiënten de invaliditeit toenam: ca.12% minder dan bij patiënten die een placebo kregen (RR: 0.59; 95% BI: 0.46-0.75).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over het gemiddelde aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 52 tot 104 weken. Natalizumab verminderde dit aantal met 4.9 (95% BI: 3.84-5.96) respectievelijk 9.1 (95% BI: 7.22-10.98) ten opzichte van placebo.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal)

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Patiënten die natalizumab kregen, hadden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, gemiddeld 1.10 gadolinium aankleurende laesies minder (95% BI: 0.66-1.54) bij een follow-up duur van 104 weken.⁹

⁹ In bijlage 5 van de Europese richtlijn worden voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies standardized mean differences berekend voor de follow-up periodes van 52 en 104 weken. In de richtlijntekst worden negatieve relatieve risico's gepresenteerd voor de follow-up van 104 weken. Dit kan niet juist zijn;

In de Europese richtlijntekst en bijlage werd niet gerapporteerd over het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies, aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (zoals gerapporteerd in Europese richtlijn)

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 104 weken. De resultaten zijn in tabel 9 samengevat. Volgens deze studies verhoogt natalizumab het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor 1.3, en vermindert natalizumab het risico op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 9. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (natalizumab vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (natalizumab vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (natalizumab vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 104 weken; 1 studie; n=942)	0.5%	1.26 (0.49-3.21)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 104 weken; 1 studie; n=942)	-1.6%	0.84 (0.55-1.29)

Infecties

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over infecties bij een follow-up duur van 104 weken. Natalizumab verhoogde ten opzichte van placebo het risico op infecties: een risicoverschil van 15.7% (RR: 1.23; 95% BI: 1.13-1.34).

Mortaliteit

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken. Gebruik van natalizumab ging in deze studie gepaard met een groter risico op mortaliteit, namelijk 0.3% meer dan in de placebogroep.

Neoplasma (alle), maligniteiten

Een RCT (Polman et al., 2006) rapporteerde over neoplasma bij een follow-up duur van 104 weken. Gebruik van natalizumab ging in deze studie gepaard met een groter risico op een neoplasma, namelijk 0.5% meer (5 patiënten kregen kanker in de natalizumab-groep en 1 patiënt in de placebogroep) dan in de placebogroep.

In de Europese richtlijntekst en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.¹⁰

❖ Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten

relatieve risico's kunnen niet negatief zijn. Vergelijking met tabel 2 in Polman et al. (2006) leert dat het gaat om een mean difference in plaats van een relatief risico; het getal zelf in de richtlijntekst is correct.

¹⁰ De in bijlage 5 van de Europese richtlijn gepresenteerde relatieve risico's t.a.v. neoplasma en mortaliteit zijn niet juist en derhalve niet overgenomen.

niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Gadolinium aankleurende laesies (gemiddeld aantal) bij een follow-up duur van 52 en 104 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Infecties

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Neoplasma (alle) bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 104 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Conclusies

	Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS
Hoog GRADE	<i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 52 en 104 weken</i> Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52-104 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.51 relapses minder (95% BI: -0.67;-0.35) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte

	effect). Bron: Polman et al., 2006
Hoog GRADE	<p>Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52 en 104 weken</i> Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 en 104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 33% (RR: 1.33; 95% BI: 1.21-1.47) respectievelijk 59% (RR: 1.59; 95% BI: 1.4; 1.81) en een risicoverschil van 198 patiënten meer (95% BI: 126 meer tot 282 meer) respectievelijk 273 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 185 meer tot 375 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
Redelijk GRADE	<p>Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 41% (RR: 0.59; 95% BI: 0.46-0.75) en een risicoverschil van 118 patiënten minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 72 minder tot 156 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
Hoog GRADE	<p>Niet-klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 52 en 104 weken</i> Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 en 104 weken voor nieuwe of groter wordende T2-laesies gemiddeld 4.9 laesies minder (95% BI: -5.96;-3.84) respectievelijk 9.1 laesies minder (95% BI: -10.98; -7.22) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
Hoog GRADE	<p>Niet-klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies gemiddeld 1.10 laesies minder (95% BI: -1.54;-0.66) zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>

	<p>king tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 26% (RR: 1.26; 95% BI: 0.49; 3.21) en een risicoverschil van 5 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 10 minder tot 42 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 16% (RR: 0.84; 95% BI: 0.55; 1.29) en een risicoverschil van 16 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 44 minder tot 29 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>
<p>Hoog</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 23% (RR: 1.23; 95% BI: 1.13; 1.34) en een risicoverschil van 157 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 89 meer tot 232 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>

Redelijk GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor infecties geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.99; 1.0) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Neoplasmata bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van natalizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor neoplasmata een risicoverschil van 4.8 patiënten meer met neoplasmata per 1000 zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Polman et al., 2006</p>

Review 7. Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten van het starten van een behandeling met alemtuzumab in vergelijking met een placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8. Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten van het starten van een behandeling met ocrelizumab in vergelijking met een placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 9. Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS de netto-baten van het starten van een behandeling met cladribine in vergelijking met een placebo?

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate”

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over de annualized relapse rate (ARR) na 96 weken. Cladribine verminderde in vergelijking met een placebo de ARR met 0.19 (95% BI: 0.14-0.23) ten opzichte van placebo bij een follow-up van 96 weken.

Proportie vrij van een relaps

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over de proportie patiënten die na 96 weken vrij van een relapse waren gebleven. Patiënten die naar cladribine waren gerandomiseerd bleven in deze studie in een tijdsbestek van 96 weken meer vrij van een relapse: ca. 19% verschil met patiënten met een placebo (RR: 1.31, 95% BI: 1.20-1.42).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies, gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies, aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies en het cumulatieve aantal gadolinium aankleurende laesies

In de bijlagen van de Europese richtlijn wordt hierover niet gerapporteerd. In de richtlijntekst wordt gerapporteerd: 'The authors reported statistically significant reductions in GAD lesions, active T2 lesions and combined unique lesions in the intervention group compared with placebo (P < 0.0001)'.¹¹ De studie zelf rapporteert de volgende getallen zonder betrouwbaarheidsintervallen:

Uitkomstmaat (gemiddelde per patiënt per scan)	Placebo	3.5-mg cladribine (relatieve risico reductie)	5.25-mg cladribine (relatieve risico reductie)
gadolinium aankleurende laesies	0.91	0.12 (85.7%)	0.11 (87.9%)
nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies	1.43	0.38 (73.4%)	0.33 (76.9%)
gecombineerde unieke laesies	1.72	0.43 (74.4%)	0.38 (77.9%)

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen of om willekeurige reden (zoals gerapporteerd in de Europese richtlijn)

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen en over studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken. De resultaten zijn in tabel 10 samengevat. Volgens deze studies verhoogt cladribine het risico op stoppen vanwege bijwerkingen met een factor van ruim 1.1, en vermindert cladribine het risico op stoppen om een willekeurige reden.

Tabel 10. Uitkomsten met betrekking tot studieuitval vanwege bijwerkingen of anderszins (cladribine vs. placebo)

Uitkomstmaten	Risicoverschil (cladribine vs. placebo)	Relatieve risico (RR; 95% BI) (cladribine vs. placebo)
Studieuitval vanwege bijwerkingen (follow-up 96 weken; 1 studie; n=942)	0.2%	1.13 (0.43-2.94)
Studieuitval om willekeurige reden (follow-up 96 weken; 1 studie; n=942)	-3.7%	0.72 (0.53-0.99)

¹¹ In Giovannoni et al.(2010) staan geen standaarddeviaties bij de gemiddelden gerapporteerd zodat geen betrouwbaarheidsinterval kon worden berekend door de Europese werkgroep en Nederlandse werkgroep.

Infecties

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over zowel infecties als ernstige infecties bij een follow-up duur van 96 weken. Het risico op een infectie was groter voor patiënten die cladribine gebruikten dan voor patiënten die een placebo gebruikten: een risicoverschil van 5.5% (RR: 1.13; 95% BI: 1-1.29). Het risico op een ernstige infectie was eveneens groter voor patiënten die cladribine gebruikten dan voor patiënten die een placebo gebruikten: een risicoverschil van 0.8% (RR 1.41; 95% BI: 0.64-3.13).

Mortaliteit

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken. Cladribine en placebo lieten in deze studie eenzelfde risico op mortaliteit zien: 0.45% (RR 0.99; 95% BI: 0.18-5.36).

Neoplasmata, maligniteiten

Een RCT (Giovannoni et al., 2010) rapporteerde over neoplasmata bij een follow-up duur van 96 weken. Het risico op een neoplasma was in deze studie groter voor patiënten die cladribine gebruikten dan voor patiënten met een placebo: een risicoverschil van 1.1% (RR 5.37; 95% BI: 0.69-41.55).

In de Europese richtlijntekst en bijlagen wordt niet separaat over maligniteiten gerapporteerd.¹²

❖ Kwaliteit van bewijs

In deze studies waren nog niet de relapsing remitting MS patiënten conform huidige diagnostische criteria vertegenwoordigd bij wie MS kan worden gediagnosticeerd door spreiding in tijd te vervangen door aanwezig zijn van unieke oligoclonale banden in liquor. Inclusie van deze patiënten zou de uitkomsten annualized relapse rate, progressie van invaliditeit en vrij van relapses in deze studies wellicht hebben beïnvloed. De werkgroep meent dat het effect op deze uitkomsten niet dusdanig groot is dat er sprake is van een ernstige mate van indirect bewijs. De werkgroep heeft om die reden dan ook niet afgewaardeerd.

“Annualized Relapse Rate” bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Gadolinium aankleurende laesies, actieve T2 laesies, gecombineerde unieke laesies

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (geen rapportage van standaarddeviatie of betrouwbaarheidsinterval).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events en betrouwbaarheidsinterval sluit zowel een gunstig als een ongunstig relatief en absoluut effect in).

Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

¹² De in bijlage 5 van de Europese richtlijn gepresenteerde relatieve risico's t.a.v. neoplasmata en mortaliteit zijn niet juist en derhalve niet overgenomen.

Infecties bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Ernstige infecties bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met twee niveaus afgewaardeerd vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid (gering aantal events en betrouwbaarheidsinterval sluit zowel een gunstig als een ongunstig relatief en absoluut effect in).

Neoplasmata (alle) bij een follow-up duur van 96 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er is met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (gering aantal events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 96 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk acht voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>Klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized relapse rate bij een follow-up duur van 96 weken</i> Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de annualized relapse rate gemiddeld 0.19 relapses minder (95% BI: -0.23;-0.14) per patiënt per jaar zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
Hoog GRADE	<p>Klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 96 weken</i> Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 31% (RR: 1.31; 95% BI: 1.20-1.42) en een risicoverschil van 188 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 121 meer tot 255 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
Redelijk GRADE	<p>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal T2-laesies per scan per patiënt bij een follow-up duur van 96 weken</i> Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het aantal T2-laesies per scan per patiënt een</p>

	<p>vermindering van het relatieve risico zien met ca. 86% in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Europese richtlijnwerkgroep; Giovannoni et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gadolinium aankleurende laesies per patiënt per scan bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het aantal gadolinium aankleurende laesies per patiënt per scan een vermindering van het relatieve risico zien met ca. 75% in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Europese richtlijnwerkgroep; Giovannoni et al., 2010</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Gecombineerde unieke laesies (nieuwe of grotere T2 laesies en/of gadolinium aankleurende laesies T1 laesies) per patiënt per scan bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor het aantal gecombineerde unieke laesies per patiënt per scan een vermindering van het relatieve risico zien met ca. 76% in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Europese richtlijnwerkgroep; Giovannoni et al., 2010</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 13% (RR: 1.13; 95% BI: 0.43; 2.94) en een risicoverschil van 2 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 8 minder tot 27 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om een willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een</p>

Redelijk GRADE	<p>follow-up duur van 96 weken voor studieuitval om een willkeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 28% (RR: 0.72; 95% BI: 0.53; 0.99) en een risicoverschil van 37 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 1 minder tot 62 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
Hoog GRADE	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Infecties bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 13% (RR: 1.13; 95% BI: 1-1.29) en een risicoverschil van 55 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 0 meer tot 124 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
Redelijk GRADE	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Ernstige infecties bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor ernstige infecties een toename van het relatieve risico zien met 41% (RR 1.41; 95% BI: 0.64-3.13) en een risicoverschil van 8 patiënten meer met ernstige infecties per 1000 (95% BI: 7 minder tot 39 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
Laag GRADE	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR 0.99; 95% BI: 0.18-5.36) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Giovannoni et al., 2010</p>
	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid cladribine bij patiënten met relapsing remitting MS</p>

Laag	<i>Neoplasma's bij een follow-up duur van 96 weken</i>
GRADE	Gebruik van cladribine door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor neoplasma's een toename van het relatieve risico zien met meer dan 400% (RR 5.37; 95% BI: 0.69-41.55) en een risicoverschil van 11 patiënten meer met neoplasma's per 1000 (95% BI: niet te berekend) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).
	Bron: Giovannoni et al., 2010

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Er is volgens de richtlijncommissie grote variatie in de voorkeuren van patiënten wat behandelen versus niet behandelen betreft. Shared-decision making is dan ook aangewezen. Shared-decision making is een overlegmodel waarin de behandelend arts patiënten helpt te bepalen wat de beste therapie is die hun waarden en voorkeuren belichaamt (Berger & Markowitz, 2018).

Ter info: in het onderzoek van Kremer et al. (2018), een Nederlandse studie, onderzocht men welke aspecten belangrijk zijn in de keuze van ziektemodulerende middelen. Hiervoor liet men neurologen, verpleegkundigen en patiënten dezelfde 27 aspecten scoren. De top 3 waren: effect op ziekteprogressie, effect op kwaliteit van leven en effect op relapse. Voor het aspect veiligheid verschilde de score: veiligheid scoorde op de vierde plaats bij neurologen en MS-verpleegkundigen en plaats acht bij patiënten. De gerapporteerde informatie had betrekking op de gemiddelde patiënt.

Professioneel perspectief

De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op de klinische en radiologische parameters zoals deze in de geadapteerde richtlijn van de Europese werkgroep zijn meegenomen. Hersenatrofie gemeten met MRI wordt in verschillende klinische trials als eindpunt meegenomen. Hoewel deze parameter op groepsniveau verschillen tussen behandelarmen laat zien, heeft deze een grote interindividuele variatie en is derhalve (nog) niet bruikbaar als parameter in de dagelijkse klinische praktijk (Tur et al., 2018). Derhalve komt deze uitkomstmaat door de commissie in deze richtlijn niet aan bod. In de Europese richtlijn worden belangrijke uitkomstmaten als kwaliteit van leven en effect op cognitieve beperking niet gerapporteerd.

Verschillende fase 2 en 3 studies onderzochten cognitief functioneren met de Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, een onderdeel binnen de MSFC) en de Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). Deze studies (Kalb et al., 2018) laten gemengde resultaten zien, wat waarschijnlijk aan korte follow-up duur en methodologische problemen te wijten is. Een recent Multiple Sclerosis Society expert panel adviseerde de Symbol Digit Modalities Test (SDMT) in trial designs mee te nemen om hier extra licht op te werpen (Kalb et al., 2018).

Tur et al. (2018) inventariseerden in een recent review de MS specifieke kwaliteit van leven meetinstrumenten die gebruikt zijn in klinische trials zoals de 29-items MS impact scale (MSIS-29), Patient-reported indices in MS (PRIMUS), en MS Quality of Life-54 (MSQoL-54). De MSIS-29 is niet als uitkomstmaat gebruikt in vergelijkende studies tussen immunomodulerende therapie en placebo in relapsing remitting MS. Kappos et al. (2006) rapporteren zonder data te tonen dat in de BENEFIT studie de MSQoL-54 in essentie niet veranderde tijdens follow-up van mensen met een klinisch geïsoleerd syndroom en geen verschillen liet zien tussen interferon- β -1a en

placebo groep. Calabresi et al. (2014) rapporteerden in de Freedoms II studie geen verschil in PRIMUS of MSQoL-54 tussen fingolimod en placebo-behandelde mensen met relapsing remitting MS. Hoewel meer studies naar niet MS-specifieke kwaliteit van leven gekeken hebben, bieden deze data volgens de commissie onvoldoende ondersteuning voor uitspraken over het effect van ziektemodulerende therapieën over MS-specifieke kwaliteit van leven.

Starten of *watchful waiting*:

Er zijn in verschillende onbehandelde MS cohorten subgroepen geïdentificeerd met een gunstig beloop van hun MS. De gerapporteerde proporties relapse-onset patiënten met een EDSS <3-≤4 na 10-15 jaar follow-up varieert van 26-37.6% met een uitschieter naar 80% (Reynders et al., 2017). Deze subgroepen werden vooral gekarakteriseerd door jonge vrouwen met 1 relapse in de eerste 5 jaar van hun ziekte en een EDSS-score ≤2 na 5 jaar vervolg. Omgekeerd lijken dus vooral patiënten met actieve ziekte en progressie at-risk voor accumulatie van beperking. Dit wordt ondersteund door longitudinale cohortstudies, waarin de volgende voorspellers van blijvende beperking geïdentificeerde werden: aantal cerebrale T2 laesies bij begin van ziekte, aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies op moment van diagnose, laesies die infratentorieel en in het myelum gelokaliseerd zijn, piramidale verschijnselen. Het gebruik van ziektemodulerende therapie was in deze cohorten geassocieerd met een lagere kans op blijvende invaliditeit (Barkhof et al., 1997; Jokubaitis et al., 2015; Wattjes et al., 2015; Thompson et al., 2017; Tintoré et al., 2015). Hiermee kan behandeling van actieve ziekte in MS de kans op progressieve beperking en progressieve ziekte wellicht verminderen, al is dit nog nooit aangetoond in fase 3 registratie studies. Enige ondersteuning kan gevonden worden in studies naar het natuurlijk beloop van MS. In niet met ziektemodulerende behandelde relapse-onset cohorten wordt een life-time risico van 50% op secundair progressieve MS beschreven (Tedeholm et al., 2015; Tremlett et al., 2008; Eriksson et al., 2003; Debouverie et al., 2009). In behandelde cohorten ligt deze puntschatting lager: mogelijk een life-time risico van 15-30% (Thompson et al., 2018; Lorscheider et al., 2016; Cree et al., 2016; Trojano et al., 2007). De interpretatie van deze cijfers wordt echter bemoeilijkt door de verschillende definities van secundair progressieve MS.

De commissie vindt dat, indien er geen aanwijzingen zijn voor actieve ziekte in het afgelopen jaar, initieel een afwachtend beleid tot de behandelmogelijkheid hoort. Behalve waarden en voorkeuren van de patiënt (zie hierboven), evenals mogelijke nadelige effecten van behandeling (zie hieronder) kunnen ook praktische overwegingen zoals een zwangerschapswens <1 jaar een rol spelen. Indien ervoor gekozen wordt om niet te starten met een ziektemodulerend middel dan is het advies om klinisch en radiologisch de patiënt te monitoren door o.a. na 3 en 12 maanden na diagnose een MRI hersenen ip zonder contrast te herhalen en op basis van de nieuw verkregen gegevens nogmaals het gekozen beleid te evalueren (Wattjes et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients).

Vroeg of laat starten

Indien er wel aanwijzingen voor actieve ziekte zijn, hebben verschillende studies onderzocht of het behandelen versus wachten met therapie van invloed op eerder genoemde eindpunten is. Extensiestudies waren beschikbaar voor 4 trials met interferon-β. Deze studies lieten zien dat vroeg starten ten opzichte van laat starten leidde tot een lagere annualized relapse rate, minder nieuwe of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 2 en 4 jaar (Kieseier et al., 2015; PRISMS-4, 2001), en geringer aantal studiedeelnemers met verslechterde invaliditeit na een follow-up duur van 2 en 8 jaar (Kieseier et al., 2015; Kappos et al., 2006). Na een follow-up duur van 16 jaar was er weinig verschil tussen de verschillende behandel groepen in de mate van

invaliditeit, het aantal studiedeelnemers die een EDSS-score van 6 haalden, of het aantal studiedeelnemers die converteerden naar secundair progressieve MS (Ebers et al., 2010).

De enige extensiestudie over glatirameeracetaat met ongeveer 6 jaar follow-up data toont dat de deelnemers die in de studie bleven (ca 80%) persistent een lage annualized relapse rate hielden en ongeveer 70% geen toename in EDSS score (Johnson et al., 2000).

In de enige extensiestudie over teriflunomide was er na een follow-up duur van 9 jaar weinig verschil tussen vroeg en later starten wat betreft de annualized relapse rate, terwijl het percentage studiedeelnemers met verslechterde invaliditeit lager was in de groep die vroeg startte (O'Connor et al., 2016).

Ten aanzien van dimethylfumaraat rapporteerde één extensiestudie na een follow-up duur van 5 jaar dat er weinig verschil was tussen de groepen die vroeg en later startten wat betreft de annualized relapse rate, terwijl het percentage studiedeelnemers met verslechterde invaliditeit lager was in de groep die vroeg startte (Gold et al., 2016).

M.b.t. fingolimod lieten twee extensiestudies zien dat de groep die vroeg startte een lagere annualized relapse rate had, een groter percentage studiedeelnemers bij wie de invaliditeit niet verslechterde, minder nieuwe T2 laesies, gadolinium aankleurende laesies en percentage veranderingen in het hersenvolume na een follow-up duur van 4.5 jaar (Kappos et al., 2015).

De enige extensie studie over cladribine laat geen duidelijke verschil zien tussen de verschillende behandelgroepen (cladribine gevolgd door cladribine, cladribine gevolgd door placebo, placebo gevolgd door cladribine waarvan 2 jaar in fase drie studieverband gevolgd door 2 jaar extensie fase) ten aanzien van aantal studiedeelnemers die relapse vrij waren of kans op bevestigde ziekte progressie uitgedrukt als bevestigde EDSS progressie (Giovannoni et al. 2017).

Deze extensiestudies tonen vaak nadelen van uitstel van behandeling met ziektemodulerende therapie bij actieve relapsing remitting MS. Derhalve is de commissie van mening dat het uitstellen van therapie bij patiënten met actieve ziekte nadelige gevolgen kan hebben en er dus een indicatie is tot het behandelen van relapsing remitting MS patiënten met actieve ziekte.

Therapietrouw en keuzehulp

Voor een doeltreffende behandeling met een ziektemodulerende therapie is terapietrouw van belang. Burks et al. (2017) rapporteerden in een Amerikaanse studie zowel bij orale als geïnjecteerde ziektemodulerende behandelingen een terapietrouw van 73%, waarbij terapietrouw geassocieerd was met een 42% lagere kans op relapsen, en 53% lagere kans op ziekenhuisopnames. In een Spaans cohort (Morillo Verdugo et al., 2019) werd een vergelijkbare terapietrouw van 71% gerapporteerd. Hierbij moet onvoldoende doeltreffendheid als reden van therapieontrouw in de interpretatie van deze data meegenomen worden. Deze orde van grootte sluit aan bij cijfers van de WHO (Sabate, 2003), waarbij een gemiddelde terapietrouw van 80% voor chronische medicatie en 20% voor leefstijladviezen wordt gerapporteerd. Behandelaars van mensen met MS schatten in studies bijwerkingen in als de voornaamste reden om medicatie niet in te nemen (86%), terwijl mensen met MS in verschillende real-world studies een scala aan redenen rapporteren, waaronder vergeten van inname, bijwerkingen, 'behandelmoeheid', praktische bezwaren m.b.t. injectie, de perceptie van onvoldoende doeltreffendheid, en niet-realistische verwachtingen m.b.t. positieve effecten op symptomen van MS. Een positief effect van een goede counseling vooraf op terapietrouw lijkt daarom aannemelijk. In een recent re-

view paper concluderen Ben-Zacharia et al. (2018) dat er redelijk bewijs is uit vragenlijsten en cohortstudies dat shared decision making therapietrouw in MS bevordert. Gecontroleerde studies laten wisselende resultaten zien, maar worden in betrouwbaarheid beperkt door gebrek aan standaardisatie in definities en meetinstrumenten. Door mensen met MS wordt shared decision making hoog gewaardeerd. In een Amerikaanse studie (Kasper et al., 2008) geeft 90% van de respondenten met MS de voorkeur aan een shared decision making, terwijl 10% een beslissing exclusief door de behandelaar hoger waardeert. De doeltreffendheid van een keuzehulp in dit proces wordt ondersteund door een Cochrane review (Stacey et al., 2011) waarin 86 gecontroleerde studies naar keuzehulpen vergeleken werden. Door gebruik van een keuzehulp hadden deelnemers meer kennis en een betere risicoperceptie, waren meer betrokken bij het overlegproces, en maakten keuzes die beter bij de individuele voorkeuren pasten. Er was een trend zichtbaar naar een gunstig effect op therapietrouw, maar die was niet significant. Gemiddeld genomen duurde een consult bij het gebruik van de keuzehulp 2.5 minuut langer. De commissie vindt hierom een gezamenlijk proces van besluitvorming uitgevoerd door een zorgverlener met goede kennis van zaken aan te bevelen, waarbij de keuzehulp zoals de consultkaart een potentieel doeltreffende toevoeging is.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft tolereerbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangende uitkomstmaten. Dit impliceert dat de netto-baten (gewenste versus ongewenste effecten) van de besproken middelen onzeker zijn.

Samenvattend is MS een chronische ziekte waarbij het moeilijk is om voor de individuele patiënt te voorspellen hoe de ziekte zal gaan verlopen. Alle geregistreerde ziektemodulerende medicijnen voor MS hebben een remmend effect op de ziekte, ofschoon de mate van zekerheid hierover varieert van groot tot gering. Ze kunnen allemaal bijwerkingen hebben. Het effect en de bijwerkingen van de medicatie zijn voor de individuele patiënt moeilijk van tevoren te voorspellen. Per patiënt zal op basis van prognostische factoren, comorbiditeit en de voorkeur van de patiënt een beslissing genomen moeten worden over wel/niet starten met een ziektemodulerend middel.

Kosten en middelen

Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies voor starten met medicatie versus afwachten zijn de richtlijncommissie niet bekend.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Deze aanbevelingen leggen de nadruk op het zo veel mogelijk voorkomen van onderbehandeling van relevante ziekteactiviteit, maar ook op het voorkomen van overbehandeling bij afwezige ziekteactiviteit. De rol van shared decision making in deze afwegingen en hieruit volgende handelbeslissingen wordt benadrukt.

Aanbevelingen

- Adviseer aan alle patiënten met actieve relapsing remitting MS in het afgelopen jaar te starten met een ziektemodulerend middel.

Opmerking [JBd(59): Hyperlink naar 1.6

- Overweeg initieel een afwachtend beleid* bij:
 - alle patiënten die het afgelopen jaar geen actieve relapsing remitting MS hebben
 - bij patiënten met gunstige prognostische factoren
- Betrek bij de indicatiestelling voor behandeling met een ziektemodulerend middel de volgende factoren:
 - Klinisch prognostische factoren:
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - Klinisch gunstige factoren:
 - 1 relapse in de eerste 5 jaar ziekte
 - EDSS-score ≤ 2 na 5 jaar follow-up
 - Diagnostische ongunstig prognostische factoren:
 - op MRI scan hersenen een groot aantal (10 of meer) of een groot volume van T2-laesies op voor MS karakteristieke locaties
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor
 - Vroeg starten met een ziektemodulerend middel is een gunstig prognostische factor voor ziektebeloop
 - Zwangerschapswens op korte termijn (binnen een jaar).
- Bespreek met de patiënt diens overwegingen voor het wel of niet starten van medicatie en kom samen tot een besluit.
- Bij afwachtend beleid monitor de patiënt klinisch en radiologisch met MRI hersenen bij 3 en 12 maanden.

Opmerking [JBd(60)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(61)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Referenties

- Barkhof et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997.
- Ben-Zacharia A, Adamson M, Boyd A, Hardeman P, Smrka J, Walker B, Walker T. Impact of Shared Decision Making on Disease-Modifying Drug Adherence in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2018 Nov-Dec;20(6):287-297.
- Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017 Apr 28;9:251-260.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing_remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, doubleblind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–665.
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing_remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545–556.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–256.
- 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.
- Debouverie M, Laforest L, Van Ganse E, Guillemin F; LORSEP Group. Earlier disability of the patients followed in Multiple Sclerosis centers compared to outpatients. *Mult Scler*. 2009 Feb;15(2):251-7.
- Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 907–912.
- Interferon beta-1b is effective in relapsing_remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 655–661.
- EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri [press release]. London, UK: European Medicines Agency, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/02/WC500202389.pdf. Issued February 26, 2016.

- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):260-74.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097.
- 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: 416–426.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-1604.
- Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2016; 23: 253–265.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–1107.
- Hobart, J. et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J*. 135245851880932 (2018). doi:10.1177/1352458518809326
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–294.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing_remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6: 255–266.
- Jokubaitis et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2015.
- Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1665-1680.
- 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.
- Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582–1591.
- Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing_remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944–953.
- Kasper J, Kopke S, Muhlhauser I, Nubling M, Heesen C. Informed shared decision making about immunotherapy for patients with multiple sclerosis (ISDIMS): a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2008;15:1345–1352
- Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21: 1025–1035.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing_remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705–713.
- Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405.
- Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:820–828.
- Merkel, B., et al. (2017). "Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review." *Autoimmunity Reviews* 16(6): 658-665.
- Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz E, Fernández-Del Olmo R, Roig Bonet M, Valdivia García M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2019 Feb 13;13:261-272.
- O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86: 920–930.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomised trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.
- 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.
- PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628–1636.
- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
- Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J, Nagels G, D'hooghe MB. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2017 May 13;7:37-43.
- Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO, 2003
- Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD001431.
- Tedeholm H, Skoog B, Lisovskaja V, Runmarker B, Nerman O, Andersen O. The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *J Neurol*. 2015 May;262(5):1148-63.

- Tettey P, Siejka D, Simpson S, Jr., et al. Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2016;46:106–113.
- Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21; 391 (10130) :1622-1636.
- Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Defining the natural history of MS: the need for complete data and rigorous definitions. *Mult Scler*. 2008 Sep;14(8):1142-3; author reply 1144-7.
- Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, Di Monte E, Portaccio E, Lepore V, Livrea P, Amato MP. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007 Apr;61(4):300-6.
- Tsivgoulis, G., et al. (2015). "The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis ." *PLoS ONE* 10(12): e0144538.
- Tur C, Moccia M, Barkhof F, Chataway J, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Ciccarelli O. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol*. 2018 Feb;14(2):75-93.
- Weideman, A. M., et al. (2017). "Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments." *Frontiers in neurology* 8: 577.
- Vollmer TL, Sorensen SP, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261: 773–783.
- Wattjes et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients, *Nat. Rev. Neurol* 2015.

5.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met relapsing remitting MS met een indicatie voor behandeling?

Inleiding

In 5.1 zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij relapsing remitting MS besproken, voor zover daarover RCTs zijn gepubliceerd. Ook zijn in 5.1 de factoren die meegewogen kunnen worden bij het wel of niet starten van ziektemodulerende middelen, behandeld. In deze paragraaf wordt nagegaan of er, voor zover er een indicatie voor het starten met behandelen met een ziektemodulerend middel aanwezig is, verschillen zijn in de netto-baten (balans van gewenste en ongewenste effecten) van de verschillende ziektemodulerende middelen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met relapsing remitting MS en met een indicatie voor ziektemodulerende behandeling, de relatieve netto-baten van de verschillende ziektemodulerende middelen:

- eerstelijns middelen:
 - o interferon- β /peginterferon- β
 - o glatirameeracetaat
 - o teriflunomide
 - o dimethylfumaraat
- tweedelijns middelen:
 - o fingolimod
 - o natalizumab
 - o ocrelizumab
 - o cladribine.
- derdelijns middelen
 - o alemtuzumab

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) - Lange termijn extensiestudies van geïncludeerde RCTs
Type patiënten	- Patiënten met relapsing remitting MS*
Interventie****	- Interferon- β /peginterferon- β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethylfumaraat - fingolimod - natalizumab - alemtuzumab - ocrelizumab - cladribine
Controle	- één of meer van bovenstaande middelen
Type uitkomstmaten**	<u>1. Effectiviteit - klinisch</u> - relapse (annualized relapse rate [ARR], % patiënten vrij van relap-

	<p>ses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) <p>2. Effectiviteit – niet klinisch</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies [NB: ook gerapporteerd als aantal patiënten vrij van nieuwe T2 laesies] - gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies - aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies - aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies [NB: ook wel gerapporteerd als Cumulative number of GdE lesions of cumulatieve gad-e T1 laesies] <p>3. Tolereerbaarheid en veiligheid</p> <ul style="list-style-type: none"> - stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen^{***} - studieuitval vanwege bijwerkingen^{***} - studieuitval om willekeurige reden^{***} - (ernstige) infecties - mortaliteit [NB: suïcides separaat vermeld] - kanker/maligniteit
Type setting	- ziekenhuis (2 ^e /3 ^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig

* M.b.t. relapsing remitting MS vermeldt de Europese richtlijn: 'clinically definite or laboratory-supported definite relapsing remitting MS according to Poser criteria in the oldest trials and according to the revised McDonald criteria (2001 or 2005) in the most recent trials. Any additional criteria of number of relapses in the years prior to inclusion is valid'. Hierin zijn dus nog niet de relapsing remitting MS patiënten nieuwe stijl vertegenwoordigd bij wie bijvoorbeeld het aanwezig zijn van unieke oligoclonale bandjes kan bijdragen aan de diagnose relapsing remitting MS

** Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs:

<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>.

***De Europese werkgroep heeft met betrekking tot 'stoppen' drie uitkomstmaten gehanteerd: discontinuation due to any reason, discontinuation due to side effects, discontinuation of medication due to side effects. In de tekst zijn deze termen vertaald als: studieuitval om willekeurige reden, studieuitval vanwege bijwerkingen, stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen. Studieuitval om willekeurige reden of vanwege bijwerkingen heeft dus betrekking op studie-uitvallers van wie geen follow-up gegevens beschikbaar zijn. Dit in tegenstelling tot stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen: hier zijn de follow-up gegevens wel beschikbaar. Meestal echter wordt 'discontinuation of medication due to side effects' niet en 'discontinuation due to side effects' wel gerapporteerd door de Europese werkgroep.

**** Mitoxantron is wel meegenomen in de netwerk meta-analyse met het oog op de vergelijkbaarheid met eerdere netwerk meta-analysen.

Bron voor de systematische literatuuranalyses was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen (adaptatie). De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane. De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>). De Europese werkgroep vond vier RCTs (Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009) waarin glatirameeracetaat en interferon- β werden vergeleken, twee RCTs (Vermersch et al., 2014; Cohen et al., 2010) waarin teriflunomide en fingolimod met interferon- β werden vergeleken, drie RCTs (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2008; Coles et al., 2012) waarin alemtuzumab met interferon- β werd vergeleken en twee RCTs (Hauser et al., 2017) waarin ocrelizumab met interferon- β werd vergeleken.

De Nederlandse werkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de Cochrane Database of Systematic Reviews, Medline en Embase naar systematische reviews waarin een netwerkmeta-analyse werd verricht. Er werden twee systematische reviews en netwerkmeta-analyses gevonden waarin de *relatieve* netto-baten van de MS-middelen werden onderzocht (Tramacere et al., 2015; Fogarty, E., et al., 2016). De review van Tramacere et al. (2015) is een Cochrane Review waarin een beoordeling van de kwaliteit van bewijs met GRADE plaatsvond maar cladribine en ocrelizumab ontbreken. Fogarty et al. (2016) bevat geen beoordeling met GRADE. De werkgroep heeft daarom zelf een netwerkmeta-analyse verricht met behulp van de in de Europese richtlijn samengevatte studies.

Leeswijzer

De tekst bestaat uit twee delen:

Deel 1 traditionele meta-analyse: samenvatting van de studies waarin twee ziektemodulerende middelen *direct* met elkaar worden vergeleken. De conclusies zijn per uitkomstmaat gegradeerd.

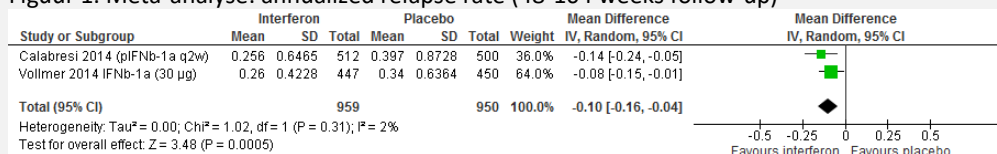
Deel 2 netwerkmeta-analyse: beschrijving van de resultaten en conclusies van de netwerkmeta-analyse.

Wat is het verschil tussen een traditionele meta-analyse en een netwerkmeta-analyse?:

Meta-analyse: de resultaten van klinisch homogene studies worden kwantitatief samengevoegd tot een overall resultaat (zie figuur 1: interferon versus placebo). Doel hiervan is een meer nauwkeurige schatting van het effect doordat meer data worden gebruikt voor een statistische toets.

Een van de nadelen van de traditionele meta-analyse is dat alleen vergelijking van twee middelen (paarsgewijze vergelijkingen) mogelijk is, bijvoorbeeld van interferon versus placebo of van alemtuzumab versus interferon (zie verder op).

Figuur 1. Meta-analyse: annualized relapse rate (48-104 weeks follow-up)

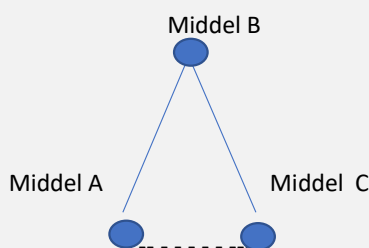


Netwerkmeta-analyse: dit is een uitbreiding van de traditionele meta-analyse. Vaak zijn voor een behandeling van een aandoening namelijk veel meer middelen beschikbaar dan alleen twee middelen. Idealiter zouden alle beschikbare middelen direct met elkaar vergeleken moeten zijn. Dit is echter lang niet altijd het geval. Sommige middelen zijn alleen met een placebo vergeleken,

sommige middelen zijn alleen onderling vergeleken, en sommige middelen zijn onderling en met een placebo vergeleken. Bij een netwerkmeta-analyse kunnen al deze vergelijkingen worden gecombineerd. Doel hiervan is om 1) een meer nauwkeurige schatting van het effect te verkrijgen en 2) een ranking te maken van welke middelen meer of minder effectief en/of veilig zijn.

Hoe werkt een netwerkmeta-analyse? Een hypothetisch, zeer versimpeld voorbeeld: er zijn drie middelen A, B en C (figuur 2). Een clinicus of patiënt wil weten welke van de drie het meest effectief is. Er zijn studies waarin middel A met middel B is vergeleken en er zijn studies waarin middel B met middel C is vergeleken, maar er zijn geen studies waarin middel A met middel C is vergeleken. Een netwerkmeta-analyse maakt gebruik van het feit dat in alle studies waarin middel B is gebruikt en men daardoor middel A en middel C indirect kan vergelijken: het effect van middel A versus middel C – in termen van bijvoorbeeld gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD_{AC}^{Indirect}) – kan worden geschat als het verschil van SMD_{AB}^{direct} - SMD_{BC}^{direct}. Als er wel studies zouden zijn waarin middel A met middel C is vergeleken dan kan SMD_{AC}^{Indirect} worden gecombineerd (en gewogen) met SMD_{AC}^{Direct} tot SMD_{AC}^{Mixed}. SMD_{AC}^{Mixed} is in principe een meer nauwkeurige schatting dan de directe en indirecte schatting.

Figuur 2. Hypothetisch voorbeeld van een netwerk



Voor de netwerkmeta-analyse in deel 2 zijn de placebo gecontroleerde vergelijkingen die in 5.1 zijn besproken, gecombineerd met de vergelijkingen tussen twee middelen die in het eerste deel van 5.2 zijn besproken. *Wie dat wenst, kan na deze zeer beknopte inleiding over netwerkmeta-analyse direct naar de conclusies gaan (pag. 171) en daarbij onderstaand ‘ten geleide’ gebruiken’.*

De conclusies van de netwerkmeta-analyse hebben betrekking op de volgende uitkomstmaten: annualized relapse rate, vrij van relapse, toename van invaliditeit en stoppen vanwege bijwerkingen. Per uitkomstmaat wordt een tabel gepresenteerd waarin de middelen geordend zijn naar de grootte van het effect en per middel wordt aangegeven wat de kwaliteit van bewijs hiervoor is. Naarmate er voor meer middelen (zeer) lage kwaliteit van bewijs bestaat, of de betrouwbaarheidsintervallen rond de effectschattingen elkaar meer overlappen, is deze ordening des te onzekerder.

Ter illustratie de tabel met betrekking tot de annualized relapse rate.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo WMD* (95% BI)*
Natalizumab	Redelijk	-0.50 (-0.63; -0.37)
Alemtuzumab	Redelijk	-0.35 (-0.45; -0.25)
Ocrelizumab	Redelijk	-0.23 (-0.31; -0.15)
Fingolimod	Redelijk	-0.22 (-0.27; -0.17)
Dimethylfumaraat	Redelijk	-0.19 (-0.24; -0.14)

Cladribine	Hoog	-0.19 (-0.24; -0.14)
Mitoxantron	Zeer laag	-0.18 (-0.30; -0.06)
Teriflunomide	Laag	-0.13 (-0.21; -0.04)
Glatirameeracetaat	Redelijk	-0.12 (-0.17; -0.08)
Interferon- β	Redelijk	-0.10 (-0.17; -0.04)

Note: * WMD: gewogen gemiddeld verschil. Een groter verschil wijst op een grotere vermindering van de 'annualized relapse rate' bij gebruik van een ziektemodulerend middel.

Opmerking: de getoonde rangorde is onzeker omdat diverse betrouwbaarheidsintervallen elkaar deels overlappen. Bij de beoordeling van de kwaliteit van bewijs is er rekening mee gehouden dat de placebogroepen in de loop der tijd gewijzigd (kunnen) zijn voor de uitkomst 'annualized relapse rate'. Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

Deel 1: samenvatting literatuur directe vergelijking ziektemodulerende middelen¹³

De klinische en niet-klinische effectiviteit evenals de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende middelen zijn met elkaar vergeleken. Voor de volgende middelen is volgens de Europese richtlijn direct bewijs voorhanden: glatirameeracetaat en interferon; teriflunomide en interferon; fingolimod en interferon; alemtuzumab en interferon en ocrelizumab en interferon.

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials en door de industrie gesponsord. De middelen glatirameeracetaat, teriflunomide, fingolimod, alemtuzumab en ocrelizumab werden vergeleken met interferon- β .

Studiepopulaties

De studiegroottes varieerde tussen de 75 en 1292. Meer vrouwen dan mannen werden geïncludeerd (% vrouwen varieerde van 66% tot 70%). De gemiddelde leeftijd van de studiedeelnemers varieerde van 32 tot 37 jaar. De gemiddelde initiële EDSS-score bij de start van het onderzoek varieerde van 1.9 tot 2.84. De gemiddelde follow-up duur in de studies varieerde van 52 tot 260 weken. Het percentage studiedeelnemers dat eerder een ziektemodulerend middel had gebruikt varieerde van 0 tot 74. De gemiddelde ziekteduur varieerde van 1.1 tot 7.3 jaar. Het gemiddelde aantal relapses in het voorgaande jaar varieerde van 1.2 tot 1.9.

De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 10 RCTs

	Inclusie- en exclusiecriteria
Cadavid et al., 2009	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • between 18 and 55 years of age inclusive • capable of giving written informed consent in English. Spanish speaking subjects who did not read English well gave written informed consent only if a relative or friend fluent in both English and Spanish was available to translate. • one of the two following forms of demyelinating disease: (1) Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) by revised McDonald's criteria plus evidence of recent disease activity as shown by the development of one or more clinical and/or MRI attacks during the 6 previous months. Or (2) a Clinically Isolated Syndrome (CIS) characteristic of CNS demyelination (optic neuritis or transverse myelitis or brainstem attack) confirmed on examination with onset within the 6 prior months plus evidence of dissemination in time and

¹³ Voor de wijze waarop de uitkomstmaten zijn gemeten, wordt verwezen naar de voetnoten van appendix 6 van de Europese richtlijn. (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

	<p>space. Evidence of dissemination in space required two or more brain MRI lesions at least one of which was ovoid and/or periventricular. Evidence of dissemination in time for acute CIS (≤ 1 month) required ≥ 1 non-enhancing brain lesion, and for non-acute CIS (> 1 month) required ≥ 1 enhancing brain lesions.</p> <ul style="list-style-type: none"> • At baseline all subjects had EDSS between 0-5.5 inclusive. • Females of childbearing potential agreed to practice adequate contraception and all females had a negative pregnancy blood test at screening and urine test at baseline. • Screening laboratory results confirmed adequate function of the bone marrow, kidneys, and liver. <p>Exclusion criteria Subjects were not enrolled in the study if they possessed any of the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • onset of a relapse between screening and study day 1; • history of any underlying conditions that could affect the CNS or interfere with the MRI results or any other evaluation in the study; • standard metallic devices or foreign bodies that are contraindications for MRI; • size or weight incompatible with the 3T dedicated head MRI unit; • pregnancy or breast-feeding; • known allergy or hypersensitivity to gadolinium chelates, albumin, interferons, GA, or mannitol; • uncontrolled or clinically significant heart disease; • history of unstable medical conditions that could be deemed clinically significant; • intolerance or any contraindication to acetaminophen, ibuprofen, or steroids; • inability, in the opinion of the principal investigator or staff, to be compliant with protocol requirements; • participation in any clinical trial within the past six months; • current addictions; • active peptic ulcer disease; • inability to administer subcutaneous injections either by self or by caregiver; • medical, psychiatric or other conditions that could compromise the subject's ability to understand study information, to give informed consent, to comply with the trial protocol, or to complete the study; • claustrophobia; • uncontrolled head movements; • treatment with any interferon or GA; • prior use of total body lymphoid irradiation, monoclonal antibodies (e.g. anti-CD25, anti-CD52, anti VLA-4, anti-CD20), mitoxantrone, cyclophosphamide, cladribine, azathioprine, mycophenolate, IVIG, or cyclosporine A; or • corticosteroids in the prior 21 days.
Calabrese et al., 2012	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosis of RRMS according to the McDonald/Polman diagnostic criteria for MS • age range 18–55 years and • an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≤ 5.0 <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients previously treated with immunosuppressive drugs were excluded from the study
Mikol et al., 2008	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients had at least one attack in the preceding 12 months and were clinically stable or neurologically improving during the 4 weeks before randomization <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • pregnancy or breastfeeding; • progressive MS; • treatment with steroids • (oral or systemic) or adrenocorticotrophic hormone within the previous 4 weeks;

	<ul style="list-style-type: none"> • previous treatment with interferon beta, glatiramer acetate, or cladribine; • total lymphoid irradiation; plasma exchange within the previous 3 months; • intravenous gamma globulin use within the previous 6 months; • cytokine or anticytokine therapy within the previous 3 months; • immunosuppressant use within the past 12 months.
O'Connor et al., 2009	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment-naive patients with relapsing remitting multiple sclerosis who met the 2001 McDonald and International Panel diagnostic criteria were enrolled. • Study participants were aged 18–55 years, • had had at least one relapse in the year before entry into the study, • had a baseline expanded disability status scale (EDSS) score of 0–5. • Women of childbearing capability had a negative pregnancy test and agreed to take adequate contraceptive measures during the trial. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • signs or symptoms that were better explained by a disease other than multiple sclerosis; • progressive forms of multiple sclerosis or heart disease; • treatment-experienced or had participated in previous trials of drugs for multiple sclerosis; • a history of severe depression, alcohol or drug misuse, or had made suicide attempts or had current suicidal ideations; • serious or acute liver, renal, or bone marrow dysfunction, • monoclonal gammaglobinopathy, or uncontrolled epilepsy; • intolerance, contraindication, or allergy to any of the drugs used in the study; • unable to have MRI; or • were unable to administer the study drug or have it administered by a care giver
Vermersch et al., 2014	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients 18 years of age and older who met McDonald criteria for MS, • had a relapsing clinical course with or without progression, and • an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 5.5 at screening • relapse free for 30 days prior to randomization <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • prior use of subcutaneous (SC) IFNβ-1a, teriflunomide, or leflunomide; • prior or ongoing use of natalizumab, cladribine, mitoxantrone, or other immunosuppressants or use of other interferons, glatiramer acetate, intravenous immunoglobulins, or cytokine therapy within 3 months. • Patients had other relevant systemic illnesses, were pregnant and/or breast-feeding, or planning to conceive.
Cohen et al., 2010	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • age between 18 and 55 years of age, • a diagnosis of multiple sclerosis that met the revised McDonald criteria, • disease with a relapsing–remitting course, • at least one documented relapse during the previous year or at least two documented relapses during the previous 2 years, and • a score of 0 to 5.5 on the Expanded Disability Status Scale <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • documented relapse or corticosteroid treatment within 30 days before randomization, • active infection, macular edema, immunosuppression (either drug- or disease-induced), • clinically significant coexisting systemic disease <p>Previous recent therapy with either any type of interferon-β or glatiramer acetate was not a criterion for exclusion.</p>

Cohen et al., 2012	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • aged 18–50 years • relapsing-remitting multiple sclerosis fulfilling the 2005 McDonald criteria, • a disease duration of up to 5 years, • at least two relapses in the previous 2 years and at least one in the previous year, • expanded disability status scale (EDSS) scores of 3.0 or lower, and • cranial abnormalities on MRI attributable to multiple sclerosis. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressive disease course, • previous multiple sclerosis disease therapy (apart from corticosteroids), • previous immunosuppressive, investigational, or monoclonal antibody therapy, and • clinically significant autoimmunity other than multiple sclerosis.
Coles et al., 2008	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosis of relapsing–remitting multiple sclerosis (on the basis of the McDonald criteria) with an onset of symptoms no more than 36 months before the time of screening; • at least two clinical episodes during the previous 2 years; • a score of 3 or less on the Expanded Disability Status Scale (EDSS); and • one or more enhancing lesions, as seen on at least one of up to four monthly cranial magnetic resonance imaging (MRI) scans. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous disease modifying treatments; • a history of clinically significant autoimmunity; or • the presence of serum antithyrotropin-receptor antibodies.
Coles et al., 2012	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18–55 years, with the following clinical characteristics: • relapsing-remitting multiple sclerosis fulfilling the 2005 McDonald diagnostic criteria; • disease duration of 10 years or less; • at least two attacks in the previous 2 years with at least one in the previous year; • at least one relapse while on interferon beta or glatiramer after at least 6 months of treatment; • expanded disability status scale (EDSS) scores of 5.0 or less; and • cranial and spinal MRI lesions fulfilling protocol-defined criteria. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressive forms of multiple sclerosis; • previous cytotoxic drug use or investigational therapy; • treatment within the previous 6 months with natalizumab, methotrexate, azathioprine or ciclosporin; and • a history of clinically significant autoimmunity other than multiple sclerosis.
Hauser et al., 2017 (2 RCTs)	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • an age of 18 to 55 years; • a diagnosis of multiple sclerosis (according to the 2010 revised McDonald criteria); • an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0 to 5.5 at screening; • at least two documented clinical relapses within the previous 2 years or one clinical relapse within the year before screening; • magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showing abnormalities consistent with multiple sclerosis; and • no neurologic worsening for at least 30 days before both screening and baseline (day 1 trial visit) <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • a diagnosis of primary progressive multiple sclerosis; • previous treatment with any B-cell–targeted therapy or other immunosuppressive medi-

	cation as defined in the protocol; and <ul style="list-style-type: none"> • a disease duration of more than 10 years in combination with an EDSS score of 2.0 or less at screening.
--	--

Voor de toegepaste dosering, toedieningsweg en follow-up duur in de hiervoor genoemde studies zie bijlage 1.

Review 1. Interferon- β versus glatirameeracetaat

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

Een RCT rapporteerde over de ARR (Calabrese et al., 2012; twee interferon- β -1a armen: subcutaan en intramusculair met een dosering van 44 μ g [3x/week] respectievelijk 30 μ g [1x/week]). Interferon- β verminderde -gemiddeld voor beide doseringen en toedieningsroutes- in vergelijking met glatirameeracetaat de ARR met 0.05 per persoon per jaar (95% BI: 0.21 minder tot 0.11 meer). De dosis van 30 μ g gaf geen reductie, die van 44 μ g gaf een reductie van 0.10 relapses per persoon per jaar. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van relapse

Drie RCTs (Cadavid et al., 2009 ; Mikol et al., 2008; O’Connor et al., 2009) rapporteerden over de proportie patiënten die na 96-104 weken vrij van een relapse waren gebleven. Interferon- β was in deze studies iets minder effectief dan glatirameeracetaat: RR=0.98 (95% BI: 0.90-1.06), of in absolute termen: 12 minder per 1000 (95% BI: 61 minder tot 36 meer). De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Eén RCT (O’Connor et al., 2009) rapporteerde over toenemende invaliditeit. Volgens deze studie vertraagde interferon- β toenemende invaliditeit iets minder dan glatirameeracetaat: RR=1.04 (95% BI: 0.83-1.31), of in absolute termen: 8 patiënten meer per 1000 met toenemende invaliditeit (95% BI: 34 minder tot 62 meer) bij gebruik van interferon- β vergeleken met glatirameeracetaat.

❖ Effectiviteit niet-klinisch

Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

Een RCT (Mikol et al., 2008) rapporteerde over het aantal patiënten met nieuwe T2-laesies. Volgens deze studie ging gebruik van interferon- β met minder nieuwe laesies gepaard dan met glatirameeracetaat: RR=1.08 (95% BI: 0.86-1.36) of in absolute termen: 30 patiënten meer zonder nieuwe laesies per 1000 (95% BI: 52 minder tot 135 meer) met interferon- β dan met glatirameeracetaat.

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies

Een RCT (Mikol et al., 2008) rapporteerde over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van interferon- β gepaard met een groter aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies dan gebruik van glatirameeracetaat: RR=1.21 (95% BI: 1.08-1.35), of in absolute termen: 141 patiënten meer per 1000 (95% BI: 54 tot 234 meer).

Aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies

Een RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over het aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van interferon- β gepaard met minder nieuwe gadolinium aankleurende laesies dan glatirameeracetaat: gemiddeld 0.15 minder (95% BI: 0.48 minder tot 0.17 meer).

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-104 weken

Vier RCTs (Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen. Op grond van de gecombineerde uitkomsten van deze studies was er nauwelijks verschil tussen interferon- β en glatirameeracetaat: RR =1.15 (95% BI: 0.75-1.77), of in absolute termen: 5 patiënten meer per 1000 (95% BI: 9 minder tot 28 meer) die stopten bij gebruik van interferon- β in vergelijking met glatirameeracetaat. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 208 weken

Eén RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen na een follow-up duur van 208 weken. Volgens deze studie liet gebruik van interferon- β een groter risico op studieuitval zien dan glatirameeracetaat: RR=1.78 (95% BI: 0.62-5.16), of in absolute termen: 56 patiënten meer per 1000 (95% BI: 27 minder tot 297 meer) die stopten vanwege bijwerkingen.

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-104 weken

Vier RCTs (Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009) rapporteerden over studieuitval om een willekeurige reden. Op grond van de gecombineerde uitkomsten van deze studies had gebruik van interferon- β meer risico op studieuitval dan glatirameeracetaat: RR=1.30 (95% BI: 0.68-2.47), of in absolute termen: 29 patiënten meer per 1000 (95% BI: 31 minder tot 142 meer) die stopten. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken

Eén RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 208 weken. Volgens deze studie was er nauwelijks verschil tussen interferon- β en glatirameeracetaat: RR=1.02 (95% BI: 0.55-1.88), of in absolute termen: 4 patiënten meer per 1000 (95% BI: 96 minder tot 189 meer) die stopten bij gebruik van interferon.

(Ernstige) infecties

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Mortaliteit

Eén RCT (O'Connor et al., 2009) rapporteerde over mortaliteit. Volgens deze studie was er geen verschil tussen interferon- β en glatirameeracetaat: RR=1.0 (95% BI: (1.0-1.01)).

Neoplasmata/maligniteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

❖ Kwaliteit van bewijs

"Annualized Relapse Rate" (ARR)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie en blinding, vertekening door veel ontbrekende uitkomsten) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Proportie vrij van relapse

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie in alle studies en in sommige studies veel ontbrekende uitkomsten of onduidelijke blinding).

Toenemende invaliditeit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie, ontbrekende uitkomsten, onduidelijke blinding).

Nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor risk of bias (hoog risico op performance bias) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor risk of bias (hoog risico op performance bias) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie, onduidelijk risico op performance bias, veel ontbrekende data) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-104 weken en stoppen om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie in alle studies en in sommige studies veel ontbrekende uitkomsten of onduidelijke blinding) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijke randomisatie, ontbrekende uitkomsten, onduidelijke blinding) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor risk of bias (hoog risico op performance bias) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Conclusies

Laag GRADE	Klinische effectiviteit interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
	<i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 96-104 weken</i> Gebruik van interferon- β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken voor de annualized relapse rate -gemiddeld voor beide doseringen en toedieningsroutes- 0.05 relapse minder (95% BI: 0.21 minder tot 0.11 meer) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect). Bron: Calabrese et al., 2012

<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 96-104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96-104 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een vermindering van het relatieve effect zien met 2% (RR: 0.98; 95% BI: 0.90-1.06 en een risicoverschil van 12 patiënten vrij van relapse minder per 1000 (95% BI: 61 minder tot 36 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cadavid et al., 2009 ; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009</p>
<p>Redelijk</p> <p>GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een toename van het relatieve risico zien met 4% (RR: 1.04; 95% BI: 0.83-1.31) en een risicoverschil van 8 patiënten meer met toenemende invaliditeit (95% BI: 34 minder tot 62 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>
<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Niet-klinische effectiviteit interferon-β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten zonder nieuwe of groter wordende T2 laesies een toename van het relatieve effect zien met 8% (RR: 1.08; 95% BI: 0.86-1.36) en een risicoverschil van 30 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 52 minder tot 135 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Mikol et al., 2008</p>

Laag GRADE	Niet-klinische effectiviteit interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebbruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies een toename van het relatieve effect zien met 21% (RR: 1.21; 95% BI: 1.08-1.35) en een risicoverschil van 141 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 54 meer tot 234 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Mikol et al., 2008</p>

Laag GRADE	Niet-klinische effectiviteit interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Aantal nieuwe gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebbruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal nieuw gadolinium aankleurende laesies een vermindering met gemiddeld 0.15 laesies zien (95% BI: 0.48 minder tot 0.17 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-104 weken</i></p> <p>Gebbruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 15% (RR: 1.15; 95% BI: 0.75-1.77) en een risicoverschil van 5 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 9 minder tot 28 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag GRADE	<p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 208 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 208 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 78% (RR: 1.78; 95% BI: 0.62-5.16) en een risicoverschil van 56 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 27 minder tot 297 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag GRADE	<p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48-104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48-104 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een toename van het relatieve risico zien met 30% (RR: 1.30; 95% BI: 0.68-2.47) en een risicoverschil van 29 patiënten meer met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 31 minder tot 142 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cadavid et al., 2009; Calabrese et al., 2012; Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag GRADE	<p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 208 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een toename van het relatieve risico zien met 2% (RR: 1.02; 95% BI: 0.55-1.88) en een risicoverschil van 4 patiënten meer met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 96 minder tot 189 meer) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon- β vs. glatirameeracetaat bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 1.0-1.01) in vergelijking tot glatirameeracetaat (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: O'Connor et al., 2009</p>

Review 2. Teriflunomide versus interferon

❖ Klinische effectiviteit

"Annualized Relapse Rate" (ARR)

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over de ARR. Teriflunomide verminderde in vergelijking met interferon- β de ARR niet, er was een verschil van + 0.04 relapses per persoon per jaar (95% BI: 0.17 minder tot 0.25).

Proportie vrij van relapse

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over de proportie patiënten die *na 48 weken* vrij van een relapse waren gebleven. Teriflunomide was in deze studie minder effectief dan interferon- β : RR = 0.68 (95% BI: 0.57-0.82), of in absolute termen: 271 patiënten minder per 1000 (95% BI: 152 tot 364 minder).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Effectiviteit niet-klinisch

Over geen van de MRI-uitkomsten werd gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen. In deze studie liet teriflunomide in vergelijking met interferon- β een kleiner risico op studieuitval vanwege bijwerkingen zien: RR=0.51 (95% BI: 0.27-0.98), of in absolute termen: 104 patiënten minder per 1000 (95% BI: 4 tot 154 minder).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 weken

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 48 weken. Volgens deze studie ging gebruik van teriflunomide in vergelijking met interferon- β gepaard met een kleiner risico op studieuitval: RR=0.69 (95% BI: 0.42-1.11), of in absolute termen: 89 patiënten minder per 1000 (95% BI: 167 minder tot 32 meer) die stopten om een willekeurige reden.

(Ernstige) infecties

Een RCT (Vermersch et al., 2014) rapporteerde over infecties. Volgens deze studie ging gebruik van teriflunomide in vergelijking met interferon- β gepaard met een enigszins verhoogd risico op infecties: RR=1.08 (95% BI: 0.81-1.43), of in absolute termen: 36 patiënten meer per 1000 (95% BI: 86 minder tot 194 meer).

Mortaliteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Neoplasmata/maligniteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Kwaliteit van bewijs

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Proportie vrij van relapse

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon- β was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij follow-up duur 48-104 weken en stoppen om willekeurige reden bij follow-up duur 48-104 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon- β was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden bij een follow-up duur van 208 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon- β was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Infecties

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (interferon- β was open-label, verschil in percentage uitvaller tussen beide groepen, onduidelijke randomisatieprocedure) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Conclusies

Laag GRADE	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor de annualized relapse rate 0.04 relapse meer (95% BI: 0.17 minder tot 0.25 meer) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vermersch et al., 2014</p>
Laag GRADE	<p>Klinische effectiviteit teriflunomide vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48 weken</i></p> <p>Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een vermindering van het relatieve effect zien met 32% (RR: 0.68; 95% BI: 0.57-0.83 en een risicoverschil van 271 patiënten vrij van relapse minder per 1000 (95% BI: 152 minder tot 364 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Vermersch et al., 2014</p>
-----	<p>Niet-klinische effectiviteit teriflunomide vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p>Er werden geen MRI-uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag	<i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48 weken</i> Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met 49% (RR: 0.51; 95% BI: 0.27-0.98 en een risicoverschil van 104 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 4 minder tot 154 minder) in vergelijking tot interferon- β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).
GRADE	
	Bron: Vermersch et al., 2014

	Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag	<i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 48 weken</i> Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor studieuitval om willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 31% (RR: 0.69; 95% BI: 0.42-1.11 en een risicoverschil van 89 patiënten minder met studieuitval om willekeurige reden per 1000 (95% BI: 167 minder tot 32 meer) in vergelijking tot interferon- β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).
GRADE	
	Bron: Vermersch et al., 2014

	Tolereerbaarheid en veiligheid teriflunomide vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag	<i>Infecties bij een follow-up duur van 48 weken</i> Gebruik van teriflunomide door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 48 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 8% (RR: 1.08; 95% BI: 0.81-1.43) en een risicoverschil van 36 patiënten meer met infecties per 1000 (95% BI: 86 minder tot 194 meer) in vergelijking tot interferon- β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).
GRADE	
	Bron: Vermersch et al., 2014

Review 3. Fingolimod versus interferon- β

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over de ARR. Fingolimod verminderde in vergelijking met interferon- β de ARR met 0.17 relapses per persoon per jaar (95% BI: 0.26 tot 0.08 minder).

Proportie vrij van relapse

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over de proportie patiënten die na 52 weken vrij van een relapse waren gebleven. Fingolimod was in deze studie effectiever dan interferon- β : RR=1.19 (95% BI: 1.11-1.29), of in absolute termen: 131 patiënten meer per 1000 (95% BI: 76 tot 201 meer) die vrij waren gebleven van een relapse.

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over toenemende invaliditeit. Volgens deze studie vertraagde fingolimod toenemende invaliditeit iets meer dan interferon- β : RR=0.74 (95% BI: 0.45- 1.22), ofwel in absolute termen: 21 patiënten minder per 1000 (95% BI: 43 minder tot 17 meer) bij gebruik van fingolimod vergeleken met interferon- β .

❖ Effectiviteit niet-klinisch

Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het aantal patiënten met nieuwe of groter wordende T2-laesies. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod gepaard met minder nieuwe T2 laesies gepaard dan met interferon- β : RR=1.20 (95% BI: 1.04-1.39), ofwel in absolute termen: 91 patiënten meer per 1000 (95% BI: 18 tot 178 meer) met fingolimod dan met interferon- β .

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies laesies

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod gepaard met een groter aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies dan gebruik van interferon- β : RR=1.12 (95% BI: 1.05-1.19), ofwel in absolute termen 97 meer per 1000 (95% BI: 40 tot 154 meer).

Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het gemiddelde aantal gadolinium aankleurende laesies. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod gepaard met een kleiner aantal gadolinium aankleurende laesies dan interferon- β : gemiddeld 0.28 minder (95% BI: 0.50 tot 0.06 minder).

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over studieuitval vanwege bijwerkingen. Volgens deze studie ging gebruik van fingolimod in vergelijking met interferon- β gepaard met een groter risico op studieuitval vanwege bijwerkingen: RR=1.41 (95% BI: 0.92-2.18), ofwel in absolute termen 30 studie-uitvallers vanwege bijwerkingen meer per 1000 (95% BI: 6 minder tot 88 meer) met fingolimod dan met interferon- β .

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over studieuitval om een willekeurige reden na een follow-up duur van 52 weken. Volgens deze studie liet gebruik van fingolimod een kleiner risico op studieuitval om willekeurige reden zien dan interferon- β : RR=0.69 (95% BI: 0.45-1.07) ofwel

in absolute termen, 32 studie uitvallers om willekeurige reden minder per 1000 (95% BI: 57 minder tot 7 meer) met fingolimod dan met interferon- β .

(Ernstige) infecties bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over infecties. Volgens deze studie was er geen verschil in het optreden van infecties tussen fingolimod en interferon- β : RR=1.00 (95% BI: 0.86-1.17).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 52 weken

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

Neoplasmata/maligniteit bij een follow-up duur van 52 weken

Een RCT (Cohen et al., 2010) rapporteerde over het optreden van een neoplasma. Noch in de fingolimod-groep noch in de interferon- β -groep werd het optreden van een neoplasma waargenomen.

❖ Kwaliteit van bewijs

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Proportie vrij van relapse bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Toenemende invaliditeit bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval sluit zowel verwaarloosbaar als aanmerkelijk effect in).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij follow-up duur van 52 weken en om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Infecties

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Neoplasmata/Maligniteit bij een follow-up duur van 52 weken

De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten), met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 52 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk vindt voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Conclusies

	Klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Redelijk GRADE	<p><i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor de annualized relapse rate 0.17 relapse minder (95% BI: 0.26 minder tot 0.08 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

	Klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Redelijk GRADE	<p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 19% (RR: 1.19; 95% BI: 1.11-1.29 en een risicoverschil van 131 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 76 meer tot 201 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Laag GRADE	Klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 26% (RR: 0.74; 95% BI: 0.45-1.22) en een risicoverschil van 21 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 43 minder tot 17 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Redelijk GRADE	Niet-klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Aantal patiënten zonder nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het aantal patiënten zonder nieuwe of groter wordende T2 laesies een toename van het relatieve effect zien met 20% (RR: 1.20; 95% BI: 1.04-1.39) en een risicoverschil van 91 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 18 meer tot 178 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Redelijk GRADE	Niet-klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies een toename van het relatieve effect zien met 12% (RR: 1.12; 95% BI: 1.05-1.19) en een risicoverschil van 97 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 40 meer tot 154 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Laag GRADE	Niet-klinische effectiviteit fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor het gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies een vermindering met gemiddeld 0.28 laesies zien (95% BI: 0.50 minder tot 0.06 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een toename van het relatieve risico zien met 41% (RR: 1.41; 95% BI: 0.92-2.18) en een risicoverschil van 30 patiënten meer met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 6 minder tot 88 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 31% (RR: 0.69; 95% BI: 0.45-1.07) en een risicoverschil van 32 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 57 minder tot 7 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Infecties bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 52 weken voor infecties geen verschil zien (RR: 1.0; 95% BI: 0.86-1.17) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Zeer laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Maligniteit bij een follow-up duur van 52 weken</i></p> <p>Gebruik van fingolimod door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor maligniteit geen verschil zien (RR: niet berekend vanwege niet optreden van een maligniteit) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bron: Cohen et al., 2010</p>

Review 4. Alemtuzumab versus interferon-β

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij een follow-up duur (104-156, 260 weken)

Twee RCTs (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012) rapporteerden over de ARR bij een follow-up duur van 104-156 weken. Een RCT (Camms223, 2008) rapporteerde ARR bij een follow-up duur van 260 weken. Alemtuzumab verminderde in vergelijking met interferon-β de ARR met 0.25 (95% BI: 0.33 tot 0.18 minder) relapses per persoon per jaar bij een follow-up duur van 104-156 weken. Bij een follow-up duur van 260 weken bleef dit verschil gehandhaafd: 0.23 (95% BI: 0.3 tot 0.16 minder) relapses per persoon per jaar minder met alemtuzumab in vergelijking met interferon-β. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur (104-156 weken, 260 weken)

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over de proportie patiënten die *na 104-156 weken* vrij van een relapse waren gebleven. Alemtuzumab was in deze studies effectiever dan interferon- β : RR=1.38 (95% BI: 1.26-1.51), of in absolute termen, 198 patiënten meer per 1000 (95% BI: 136 tot 266 meer) die vrij waren gebleven van een relapse. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) was dit verschil nog uitgesprokener: RR= 1.67 (95% BI: 1.29-2.17), ofwel in absolute termen, 272 patiënten meer per 1000 (95% BI: 118 tot 474 meer) die vrij van een relapse bleven met alemtuzumab in vergelijking met interferon- β . De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur (104-156, 260 weken)

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over toenemende invaliditeit *na 104-156 weken*. Alemtuzumab was in deze studies effectiever dan interferon- β : RR=0.59 (95% BI: 0.4-0.86) ofwel in absolute termen, 69 patiënten minder per 1000 (95% BI: 24 tot 101 minder) bij wie sprake was van toenemende invaliditeit met alemtuzumab in vergelijking met interferon- β .

Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) was dit verschil nog uitgesprokener: RR=0.43 (95% BI: 0.24-0.78), ofwel in absolute termen, 154 patiënten minder per 1000 (95% BI: 59 tot 205 minder) bij wie sprake was van toenemende invaliditeit met alemtuzumab in vergelijking met interferon- β . De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

❖ Effectiviteit niet-klinisch

Aantal patiënten met nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies

Twee RCTs (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012) rapporteerden over het aantal patiënten met nieuwe of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 104 weken. Volgens deze studies ging gebruik van alemtuzumab met minder nieuwe of groter wordende T2 laesies gepaard dan met interferon- β : RR=0.77 (95% BI: 0.60-1.00), ofwel in absolute termen, 139 patiënten per 1000 (95% BI: 242 minder tot 0 minder) bij wie sprake was van nieuwe of groter wordende T2 laesies bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon- β . De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Overige MRI-uitkomsten (*aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies*) werden niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen *na 104-156 weken*. Volgens deze studies kwam studieuitval vanwege bijwerkingen minder vaak voor onder patiënten bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon- β : RR=0.31 (95% BI: 0.17-0.55), ofwel in absolute termen, 54 studie uitvallers

minder per 1000 (95% BI: 35 tot 65 minder) wanneer alemtuzumab in plaats van interferon- β werd gebruikt. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) bleef dit verschil gehandhaafd: RR=0.35 (95% BI: 0.13-0.95), ofwel in absolute termen, 85 patiënten minder per 1000 (95% BI: 7 tot 114 minder) wanneer alemtuzumab in plaats van interferon- β werd gebruikt. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 104-156 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over studieuitval om willekeurige reden *na 104-156 weken*. Volgens deze studies verminderde alemtuzumab in vergelijking met interferon- β het risico op studieuitval om willekeurige reden: RR=0.36 (95% BI: 0.25-0.52), ofwel in absolute termen, 178 studie uitvallers minder per 1000 (95% BI: 133 tot 208 minder) wanneer zij alemtuzumab gebruikten in plaats van interferon- β . De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

(Ernstige) infecties bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over infecties. Volgens deze studies hadden bij een follow-up duur van 104-156 weken meer patiënten een infectie met alemtuzumab in vergelijking met interferon- β : RR=1.32 (95% BI: 1.10-1.58), ofwel in absolute termen, 174 patiënten meer per 1000 (95% BI: 54 tot 315 meer) met een infectie bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon- β . Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) bleef dit verschil gehandhaafd: RR=1.41 (95% BI: 1.13-1.76), ofwel 207 patiënten meer per 1000 (95% BI: 66 tot 384 meer) met een infectie bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon- β .

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156 weken. Volgens deze studies kwamen er vier sterfgevallen op 919 patiënten voor die alemtuzumab gebruikten en geen sterfgevallen in de interferon- β -groep (n=496). In de RCT die over 260 weken rapporteerde (Camms223, 2008) kwam in zowel de alemtuzumab-groep (n=108) als de interferon- β -groep (n=107) één sterfgeval voor.¹⁴ De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Neoplasmata/maligniteit bij een follow-up duur van 104-156 weken

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over maligniteit bij een follow-up duur van 104-156 weken. In de alemtuzumab-groep was de incidentie van een maligniteit 0.4%, in de interferon-groep 0.6%, hetgeen suggereert dat er geen verschil is in risico op een maligniteit tussen alemtuzumab en interferon- β .¹⁵

Auto-immuunziekten (immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura [ITP]) (104-156, 260 weken)

¹⁴ In de besproken studies werden geen suïcides gezien.

¹⁵ De Europese werkgroep berekende geen relatief risico of risicoverschil en verwijst naar een commentaar dat echter niet te vinden is.

Drie RCTs (Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008) rapporteerden over immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura bij een follow-up duur van 104-156 weken. Alemtuzumab verhoogt in vergelijking met interferon- β het risico op ITP enigszins: RR=2.68 (95% BI: 0.56-12.9), ofwel in absolute termen, 3 patiënten meer per 1000 (95% BI: 1 minder tot 24 mee) met ITP wanneer alemtuzumab in vergelijking met interferon- β werd gebruikt. Bij een follow-up duur van 260 weken (Camms223, 2008) bleef dit verschil gehandhaafd: 9 patiënten meer per 1000 (95% BI: 8 minder tot 192 meer) met ITP bij gebruik van alemtuzumab in vergelijking met interferon- β . Dit is de enige auto-immuungemedieerde bijwerking die in de Europese richtlijn gerapporteerd wordt. Zie verder in paragraaf Professioneel perspectief van dit hoofdstuk waar ook andere auto-immuungemedieerde bijwerkingen in relatie tot alemtuzumab worden genoemd.

❖ Kwaliteit van bewijs

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd).

“Annualized Relapse Rate” (ARR) bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<400 patiënten).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd).

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (open label studie) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Infecties bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (onduidelijk of blinding van uitkomstenbeoordelaar heeft plaatsgevonden, groot risico op selectieve rapportage van uitkomsten) en met één niveau vanwege ernstige inconsistentie (een van de studies verschilt sterk in grootte effect van de twee andere studies; $I^2=71\%$; p-waarde χ^2 -toets op heterogeniteit: 0.03).

Infecties bij een follow-up duur van 104-156 weken

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige risk of bias (alle studies waren open label; uitkomstenbeoordelaars waren in twee studies niet geblindeerd) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156 weken, 260 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Maligniteit bij een follow-up duur van 260 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Auto-immuunziekten (immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura [ITP]) bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Conclusies

<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate (follow-up 104-156 weken)</i> Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor de annualized relapse rate 0.25 relapse minder (95% BI: 0.33 minder tot 0.18 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012</p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Annualized Relapse Rate (follow-up 260 weken)</i> Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 260 weken voor de annualized relapse rate 0.23 relapse minder (95% BI: 0.30 minder tot 0.16 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Camms223, 2008</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 104-156 weken</i> Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 38% (RR: 1.38; 95% BI: 1.26-1.51) en een risicoverschil van 198 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 136 meer tot 266 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>

	Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag GRADE	<p><i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 260 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 67% (RR: 1.67; 95% BI: 1.29-2.17 en een risicoverschil van 272 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 118 meer tot 474 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>

	Klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag GRADE	<p><i>Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken)</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 41% (RR: 0.59; 95% BI: 0.40-0.86) respectievelijk 57% (RR: 0.43; 95% BI: 0.24-0.78) en een risicoverschil van 8 patiënten minder (95% BI: 34 minder tot 62 minder) respectievelijk 154 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 59 minder tot 205 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>

	Niet-klinische effectiviteit alemtuzumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Redelijk GRADE	<p><i>Aantal patiënten met nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies bij een follow-up duur van 104 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor het aantal patiënten met nieuwe of groter wordende T2 laesies een vermindering van het relatieve risico zien met 23% (RR: 0.77; 95% BI: 0.60-1.00) en een risicoverschil van 139 patiënten minder met laesies per 1000 (95% BI: 242 minder tot 0 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012</p>

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen een vermindering van het relatieve risico zien met 69% (RR: 0.31; 95% BI: 0.17-0.55) respectievelijk 65% (RR:0.35; 95% BI: 0.13-0.95) en een risicoverschil van 54 patiënten minder (95% BI: 35 minder tot 65 minder) respectievelijk 85 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 7 minder tot 114 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Dit is echter een artefact omdat alemtuzumab in een veel lagere frequentie wordt toegediend dan interferon-β.</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>
--	--

<p>Laag</p> <p>GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 104-156 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor studieuitval om een willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 64% (RR: 0.36; 95% BI: 0.25-0.52) en een risicoverschil van 178 patiënten minder met studieuitval om een willekeurige reden per 1000 (95% BI: 133 minder tot 208 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Dit is echter een artefact omdat alemtuzumab in een veel lagere frequentie wordt toegediend dan interferon-β.</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>
--	--

	Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Laag GRADE	<p><i>Infecties bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 32% (RR: 1.32; 95% BI: 1.10-1.58) respectievelijk 41% (RR:1.41; 95% BI: 1.13-1.76) en een risicoverschil van 174 patiënten meer (95% BI: 53 meer tot 315 meer) respectievelijk 207 patiënten meer infecties per 1000 (95% BI: 66 meer tot 384 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Redelijk GRADE	<p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 weken voor mortaliteit een risicoverschil zien van 4 overleden patiënten meer per 1000 (95% BI: 11 minder tot 4 meer) en bij een follow-up duur van 260 weken geen verschil (RR 1; 95% BI: 0.97-1.03) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p> <p>*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.</p>

	Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Redelijk GRADE	<p><i>Maligniteit bij een follow-up duur van 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 260 weken voor maligniteit een risicoverschil van 2 patiënten met een maligniteit minder per 1000 zien in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008</p>

Redelijk GRADE	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Auto-immuunziekten (immuun-gemedieerde trombocytopenische purpura)** bij een follow-up duur van 104-156, 260 weken</i></p> <p>Gebruik van alemtuzumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 104-156 en 260 weken voor auto-immuunziekten een toename van het relatieve risico zien met 168% (RR: 2.68; 95% BI: 0.56-12.90) respectievelijk 98% (RR:1.98; 95% BI: 0.18-21.53) en een risicoverschil van 3 patiënten meer (95% BI: 1 minder tot 24 meer) respectievelijk 9 patiënten meer per 1000 (95% BI: 8 minder tot 192 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bronnen: Coles et al., 2012; Cohen et al., 2012; Camms223, 2008*</p>
-----------------------	---

*Dit is de enige studie die ook voor een follow-up van 260 weken rapporteerde.

** Dit is de enige auto-immuungemedieerde bijwerking die in de Europese richtlijn gerapporteerd wordt. Zie verder in paragraaf Professioneel perspectief van dit hoofdstuk waar ook andere auto-immuungemedieerde bijwerkingen in relatie tot alemtuzumab worden genoemd.

Review 5. ocrelizumab versus interferon- β

❖ Klinische effectiviteit

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over de ARR na een follow-up van 96 weken. Ocrelizumab verminderde in vergelijking met interferon- β de ARR met 0.13 (95% BI: 0.18 tot 0.08 minder) relapses per persoon per jaar. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Proportie vrij van relapse

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en bijbehorende bijlagen. De werkgroep droeg vanwege het belang van deze uitkomstmaat voor de netwerkmeta-analyse een studie aan die na de publicatie van de Europese richtlijn verscheen en waarin wel data over de proportie vrij van relapse werden gepubliceerd (Havrdová et al., 2018). Deze data zijn gebaseerd op de OPERA I and OPERA II studies. De follow-up duur hiervan was 96 weken.

Ocrelizumab was in deze studies effectiever dan interferon- β : RR=1.19 ((95% BI: 1.12–1.26), of in absolute termen, 128 patiënten meer per 1000 (95% BI: 81 meer tot 175 meer) die vrij waren gebleven van een relapse.

Verbetering invaliditeit (uitgedrukt in EDSS) bevestigd na 12 en na 24 weken

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over verbetering van invaliditeit.

Voor patiënten met een initiële EDSS score van ≥ 2.0 en ≤ 5.5 , werd verbetering gedefinieerd als een reductie van de EDSS score met ≥ 1.0 punt in vergelijking met de initiële EDSS score. Voor patiënten met een initiële EDSS score van > 5.5 , werd verbetering gedefinieerd als een reductie van de EDSS score met ≥ 0.5 punt.

Ocrelizumab was in deze RCT effectiever dan interferon- β : RR=1.32 (95% BI: 1.04-1.68), ofwel in absolute termen, 50 patiënten meer per 1000 (95% BI: 6 tot 106 meer) met verbeterde invaliditeit, bevestigd na 12 weken. Voor zover het verbeterde invaliditeit na 24 weken bevestigd betrof, was ocrelizumab eveneens effectiever dan interferon- β : RR=1.35 (95% BI: 1.02-1.79), ofwel

in absolute termen, 40 patiënten meer per 1000 (95% BI: 2 tot 91 meer) met verbeterde invaliditeit. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over toenemende invaliditeit na 96 weken. Toenemende invaliditeit werd gedefinieerd als een toename van de EDSS score met >0.5 punt na 96 weken ten opzichte van de initiële EDSS score.

Ocrelizumab was in deze studies effectiever dan interferon- β : RR=0.6 (95% BI: 0.46 -0.8), ofwel in absolute termen, 67 patiënten minder per 1000 (95% BI: 90 tot 33 minder) bij wie sprake was van toenemende invaliditeit met ocrelizumab in vergelijking met interferon- β .

De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

❖ Effectiviteit niet-klinisch

MRI-uitkomsten (o.a. aantal patiënten zonder gadolinium aankleurende laesies, gemiddeld aantal gadolinium aankleurende laesies, aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies) werden niet gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd in de Europese richtlijn en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 96 weken

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over studieuitval vanwege bijwerkingen na 96 weken. Volgens deze studies is bij patiënten die ocrelizumab gebruiken minder vaak sprake van studieuitval vanwege bijwerkingen dan onder patiënten die interferon- β gebruiken: RR=0.46 (95% BI: 0.3-0.7), ofwel in absolute termen, 42 patiënten minder per 1000 (95% BI: 54 tot 23 minder) wanneer ocrelizumab in plaats van interferon- β werd gebruikt. De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

Studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken

Twee RCTs (beide gerapporteerd in Hauser et al., 2017) rapporteerden over studieuitval om willekeurige reden na 96 weken. Volgens deze studies verminderde ocrelizumab in vergelijking met interferon- β het risico op studieuitval om willekeurige reden: RR=0.60 (95% BI: 0.48-0.75), ofwel in absolute termen, 80 studie uitvallers om willekeurige reden minder per 1000 (95% BI: 104 tot 50 minder) wanneer zij ocrelizumab gebruikten in plaats van interferon- β . De forest plots zijn opgenomen in appendix 6 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

(Ernstige) infecties

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over infecties en binnengedrongen parasieten ('infestations'). Volgens deze studie hadden bij een follow-up duur van 96 weken meer patiënten infecties en parasieten met ocrelizumab in vergelijking met interferon- β : RR=1.11 (95% BI: 1.02-1.22), ofwel in absolute termen, 58 patiënten meer per 1000 (95% BI: 10 tot 115 meer) met een (parasitaire) infectie bij gebruik van ocrelizumab in vergelijking met interferon- β .

Mortaliteit

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken. Volgens deze studie kwam er één sterfgeval op 825 patiënten voor die ocrelizumab gebruikten en twee sterfgevallen in de interferon- β -groep (n=826) hetgeen een relatief risico geeft van 0.5 (95% BI: 0.05-5.51), ofwel in absolute termen, 1 patiënt minder per 1000 (95% BI: 8 minder tot 5 meer) die overleden na gebruik van ocrelizumab in vergelijking met interferon- β .¹⁶

Neoplasma/maligniteit bij een follow-up duur van 96 weken

Een RCT (Hauser et al., 2017) rapporteerde over maligniteiten bij een follow-up duur van 96 weken. In de ocrelizumab-groep was de incidentie van een maligniteit 0.5%, in de interferon- β -groep 0.2%, hetgeen een relatief risico geeft van 2.0 (95% BI: 0.37-10.90), ofwel in absolute termen, 2 patiënten meer per 1000 (95% BI: 5 minder tot 10 meer) met een maligniteit bij gebruik van ocrelizumab ten opzichte van interferon- β .¹⁷

❖ Kwaliteit van bewijs

“Annualized Relapse Rate” (ARR)

De kwaliteit van bewijs is hoog.¹⁸

Proportie vrij van relapse

De kwaliteit van bewijs is hoog.

Verbetering invaliditeit bevestigd na 12 en 24 weken

De kwaliteit van bewijs is redelijk.¹⁹ Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Toenemende invaliditeit

De kwaliteit van bewijs is redelijk.²⁰ Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden

De kwaliteit van bewijs is redelijk.²¹ Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

¹⁶ De Europese werkgroep vermeldt in bijlage een RR van 1.0. Dit is evident onjuist. RR en risicoverschil zijn door de werkgroep opnieuw berekend.

¹⁷ De Europese werkgroep vermeldt in bijlage een RR van 1.0. Dit is evident onjuist. RR en risicoverschil zijn door de werkgroep opnieuw berekend.

¹⁸ Er is een discrepantie tussen de richtlijntekst en bijlage 5 wat betreft de kwaliteit van bewijs. In de richtlijntekst wordt deze als hoog gekwalificeerd. In bijlage 5 wordt ARR niet vermeld maar voor de andere uitkomstmaten wordt ernstige risk of bias vastgesteld. M.a.w., de kwaliteit van bewijs zou dan eerder redelijk in plaats van hoog moeten zijn. Echter, uit bijlage kan worden opgemaakt dat ten tijde van het schrijven van de Europese richtlijntekst de volledige tekst (Hauser et al., 2017) nog niet beschikbaar was. De betreffende passage in bijlage 5 luidt: “Unclear risk of selection bias, attrition bias, detection bias and selective outcome reporting (full report not available). Ook lezing van Hauser et al. (2017) bevestigt dat er geen ernstig risico op bias bestaat vanwege selectiebias of selectieve uitkomstrapportage.

¹⁹ Er is een discrepantie tussen de Europese richtlijntekst en bijlage 5 wat betreft de kwaliteit van bewijs. In de richtlijntekst wordt deze als redelijk, en in bijlage 5 als laag gekwalificeerd. De waarschijnlijke oorzaak hiervan wordt in voetnoot 14 toegelicht.

²⁰ In bijlage 5 van de Europese richtlijn wordt de kwaliteit van bewijs als laag gekwalificeerd. Zie voetnoot 5 voor nadere toelichting.

²¹ In bijlage 5 van de Europese richtlijn wordt de kwaliteit van bewijs als laag gekwalificeerd. Zie voetnoot 5 voor nadere toelichting.

(Parasitaire) infecties

De kwaliteit van bewijs is hoog.²²

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).²³

Maligniteit bij een follow-up duur van 60 maanden

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events) en met één niveau voor indirect bewijs: de follow-up duur van 96 weken was aanzienlijk korter dan de minimale follow-up duur van 60 maanden die de Nederlandse werkgroep noodzakelijk vindt voor een beoordeling van het risico op het optreden van maligniteiten.

Conclusies

	Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Hoog GRADE	<i>Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 96 weken</i> Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de annualized relapse rate 0.13 relapse minder (95% BI: 0.18 minder tot 0.08 minder) zien per patiënt per jaar in vergelijking tot interferon- β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect). Bron: Hauser et al., 2017

	Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
Hoog GRADE	<i>Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 96 weken</i> Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 19% (RR: 1.19; 95% BI: 1.12-1.26 en een risicoverschil van 128 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 81 meer tot 175 meer) in vergelijking tot interferon- β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect). Bron: Havrdová et al., 2018

²² In bijlage 5 van de Europese richtlijn wordt de kwaliteit van bewijs als redelijk gekwalificeerd. Zie voetnoot 5 voor nadere toelichting.

²³ In bijlage 5 van de Europese richtlijn werd ten onrechte niet afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 events).

Redelijk GRADE	Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Verbetering invaliditeit bevestigd na 12 en 24 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat voor verbetering invaliditeit een toename van het relatieve effect zien met 35% (RR: 1.35; 95% BI: 1.02-1.79) en een risicoverschil van 40 patiënten meer met verbetering invaliditeit (95% BI: 2 meer tot 91 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>

Redelijk GRADE	Klinische effectiviteit ocrelizumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Toenemende invaliditeit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 40% (RR: 0.60; 95% BI: 0.46-0.80) en een risicoverschil van 67 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 90 minder tot 33 minder) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>

Redelijk GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid ocrelizumab vs. interferon- β bij patiënten met relapsing remitting MS
	<p><i>Studieuitval vanwege bijwerkingen en studieuitval om willekeurige reden bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>.Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor studieuitval vanwege bijwerkingen en om willekeurige reden een vermindering van het relatieve risico zien met 54% (RR: 0.46; 95% BI: 0.30-0.70) respectievelijk 40% (RR: 0.60; 95% BI: 0.48-0.75) en een risicoverschil van 42 patiënten minder met studieuitval vanwege bijwerkingen per 1000 (95% BI: 54 minder tot 23 minder) respectievelijk 80 patiënten minder (95% BI: 50 minder tot 104 minder) vanwege studieuitval om willekeurige reden in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>

<p>Hoog GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid ocrelizumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>(Parasitaire) infecties bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor infecties een toename van het relatieve risico zien met 11% (RR: 1.11; 95% BI: 1.02-1.22) en een risicoverschil van 58 patiënten met infecties meer per 1000 (95% BI: 10 meer tot 115 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit een halvering van het relatieve risico zien (RR: 0.50; 95% BI: 0.05-5.51) en een risicoverschil van 1 overleden patiënt minder per 1000 (95% BI: 8 minder tot 5 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid alemtuzumab vs. interferon-β bij patiënten met relapsing remitting MS</p> <p><i>Maligniteit bij een follow-up duur van 96 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met relapsing remitting MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor maligniteit een verdubbeling van het relatieve risico zien (RR: 2.00; 95% BI: 0.37-10.90) en een risicoverschil van 2 patiënten meer met een maligniteit per 1000 (95% BI: 5 minder tot 10 meer) in vergelijking tot interferon-β (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p>Bron: Hauser et al., 2017</p>

Deel 2: netwerkmeta-analyse

Inleiding

Bij een netwerkmeta-analysen kunnen de volgende kanttekeningen worden gemaakt:

- een netwerkmeta-analyse heeft altijd betrekking op een individuele uitkomstmaat;
- het gebruik van netwerkmeta-analyse voor informatie over klinische besluitvorming berust op de relatieve effecten van ieder paar interventies én de kwaliteit van bewijs van iedere relatieve effect;

- noch de grootte van de relatieve effecten noch de kwaliteit van bewijs is op zichzelf voldoende om conclusies te trekken. Immers de suggestie dat de ene behandeling beter is dan de andere kan berusten op zowel hoge als lage kwaliteit van bewijs. Hoge kwaliteit van bewijs kan er ook zijn voor het ontbreken van verschil in effectiviteit van een behandeling;
- zelden zal met een netwerkmeta-analyse vastgesteld kunnen worden dat één behandeling duidelijk superieur is aan de andere behandelingen.

Met andere woorden, er kunnen *categorieën* van interventies worden beschreven: interventies die superieur aan andere zijn, interventies met intermediaire effectiviteit en interventies die inferieur aan andere zijn. Het categoriseren berust op zowel de relatieve effecten als de kwaliteit van bewijs.

Methode

De netwerkmeta-analyses waarvan de resultaten hieronder worden gepresenteerd, werden uitgevoerd met MetaXL Version 5.3.²⁴ De statistische technieken die hierin zijn geïmplementeerd, zijn beschreven in Doi & Barendregt (2018). MetaXL gebruikt in plaats van een Bayesiaanse, een frequentistische benadering. Deze benadering wordt aanbevolen wanneer sprake is van een netwerk met veel minder dan het aantal mogelijke vergelijkingen ['sparse network'] (Brignardello-Petersen et al., 2019).²⁵ In geval van MS en ziektemodulerende middelen is er evident sprake van een 'sparse network'.

De netwerkmeta-analyse is gebaseerd op de studies en uitkomsten zoals vermeld in de Europese richtlijn en bijbehorende bijlagen, met uitzondering van mitoxantron, hiervoor is de oorspronkelijke studie (Millefiorini et al., 1997) geraadpleegd. In enkele gevallen waren uitkomsten niet opgenomen in de Europese richtlijntekst en werd Tramacere et al. (2015) en zo nodig de oorspronkelijke studies geraadpleegd waarnaar in Tramacere et al. (2015) werd verwezen.²⁶

Het beoordelen van de kwaliteit van bewijs van netwerkmeta-analyses met de GRADE-benadering is beschreven in Puhan et al. (2014). Kort samengevat:

- presenteer directe en indirecte schattingen van het effect van behandelingen voor iedere vergelijking in het netwerk;
- beoordeel de kwaliteit van bewijs van iedere directe en indirecte effectschatting;
- presenteer de netwerkmeta-analyse (NMA) effectschatting voor iedere vergelijking in het netwerk;
- beoordeel de kwaliteit van bewijs van iedere NMA effectschatting.

Voor een indirecte vergelijking (bijvoorbeeld A vs. B) geldt dat het laagste niveau van de kwaliteit van bewijs van twee directe vergelijkingen (bijvoorbeeld A vs. placebo en B vs. placebo) de kwaliteit van bewijs van een indirecte vergelijking bepaalt voor een bepaalde uitkomstmaat.

²⁴ De website http://www.epigear.com/index_files/publications.html bevat een lijst van 34 wetenschappelijke studies waarbij van MetaXL gebruik is gemaakt.

²⁵ Het aantal mogelijke vergelijkingen in een netwerk wordt weergegeven door de binomiaal coëfficiënt $n!/(k!(n-k)!)$. Bijvoorbeeld: bij 3 ziektemodulerende middelen zijn er $(3*2*1)/(2*1) = 3$ paarsgewijze vergelijkingen, bij 5 ziektemodulerende middelen zijn er $(5*4*3*2*1)/(2*1*3*2*1) = 10$ paarsgewijze vergelijkingen. Bij 9 ziektemodulerende middelen zijn er $(9*8)/(2*1)=36$ paarsgewijze vergelijkingen.

²⁶ Hierdoor wijken soms de getallen in bij de netwerkmeta-analyse behorende tabellen van de getallen gepresenteerd in 5.1/2.

Voor het bepalen van de kwaliteit van bewijs van de directe vergelijkingen gelden de gebruikelijke GRADE-factoren. Er is echter een additioneel onderwerp: intransiviteit. Als de trials die de basis zijn voor een indirecte effectschatting in belangrijke mate van elkaar verschillen (zoals trials van A vs. C en van B vs. C) kan er sprake zijn van intransiviteit, en moet de kwaliteit van bewijs afgewaardeerd worden.

Wanneer alleen direct of indirect bewijs voor een bepaalde vergelijking beschikbaar is, wordt de kwaliteit van bewijs voor de NMA-effectschatting gebaseerd op de ene of de andere beschikbare effectschatting.

Wanneer zowel direct als indirect bewijs beschikbaar is, bepaalt het hoogte niveau van de kwaliteit van bewijs van een van beide de kwaliteit van bewijs van de NMA-effectschatting. De rationale hiervan is:

- als de directe en indirecte effectschattingen coherent zijn ('gelijk' zijn), dan kan de lagere kwaliteit van bewijs van de ene effectschatting de hogere kwaliteit van bewijs van de andere effectschatting alleen maar ondersteunen;
- de effectschatting met de hogere kwaliteit van bewijs is in het algemeen de nauwkeurigere schatting, die het geheel van de evidence dan ook domineert.

Het is mogelijk dat directe en indirect effectschattingen incoherent zijn ('ongelijk' zijn). In dat geval zijn er twee mogelijke opties: (1) keuze van de effectschatting met de hoogste kwaliteit van bewijs beschouwen als de beste effectschatting, en dus afzien van een NMA-effectschatting, (2) de NMA-effectschatting gebruiken maar de kwaliteit van bewijs ervan afwaarderen vanwege incoherentie.

De mate van coherentie kan naast het vergelijken van de schattingen van het directe en indirecte effect worden beoordeeld door na te gaan in welke mate de betrouwbaarheidsintervallen overlappen.

Of er van ernstige onnauwkeurigheid van een NMA-effectschatting sprake is, daarvoor wordt de volgende regel gehanteerd:

- sluit het betrouwbaarheidsinterval een relatief risico in van 0.75 of van 1.25 (c.q. een afname respectievelijk toename van het relatieve effect met 25%) in, dan wordt afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Een relatief risico van 0.75 of 1.25 wordt als grenswaarde gehanteerd voor een klinisch relevant effect. Valt een waarde van 0.75 of 1.25 in het betrouwbaarheidsinterval, dan zou zowel een klinisch relevant als een klinisch niet-relevant effect nog tot de mogelijkheden behoren, hetgeen de onzekerheid over de effectschatting vergroot;
- voor continue uitkomstmaten wordt een aantal van 400 patiënten aangehouden als minimale studieomvang om niet af te waarderen.

De 25% toe- of afname correspondeert met de volgende absolute verschillen voor de uitkomstmaten waarvoor een NMA-effectschatting wordt gemaakt:

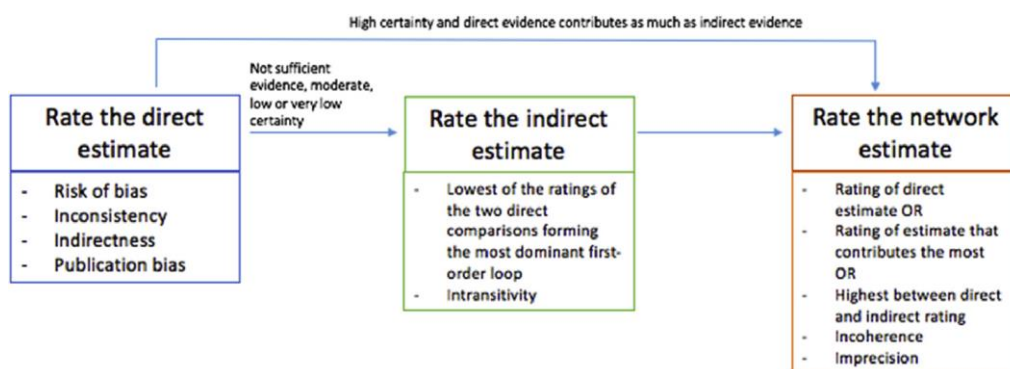
Uitkomstmaat	Mediane aantal in de placebogroep*	Absoluut effect bij een relatief effect van 25%	Vershil
'vrij zijn van relapses'	460 per 1000	580 per 1000	120 per 1000
'toenemende invaliditeit'	230 per 1000	170 per 1000	60 per 1000
'studieuitval vanwege bijwerkingen'	20 per 1000	25 per 1000	5 per 1000

*gebaseerd op de aantallen zoals gerapporteerd door de Europese richtlijnwerkgroep in bijlage 5.

Onlangs zijn enkele modificaties voorgesteld (Brignardello-Petersen et al., 2018):

- het is niet nodig om de GRADE-factor ernstige onnauwkeurigheid toe te passen bij het beoordelen van de kwaliteit van bewijs van directe en indirecte effectschattingen. Alleen de nauwkeurigheid van de NMA-effectschatting hoeft te worden beoordeeld. Dit impliceert dat voor de directe en indirecte effectschatting vier GRADE-factoren (risk of bias; inconsistentie; indirect bewijs en publicatiebias) worden beoordeeld;
- het is niet nodig om de kwaliteit van indirect bewijs te beoordelen wanneer de kwaliteit van direct bewijs hoog is en het meeste bijdraagt aan de NMA-effectschatting. De effectschatting met het smalste betrouwbaarheidsinterval draagt het meeste bij aan de NMA-effectschatting;
- een statistische test van globale incoherentie van het netwerk is niet betrouwbaar voor het vaststellen van incoherentie van directe en indirecte effectschattingen. Beter is eenvoudig de mate van overeenkomst tussen indirecte en directe effectschatting na te gaan.

In schema:



Figuur 1. Process for rating the certainty of the network estimate for each pairwise comparison in an NMA (Briardello-Petersen et al., 2018)

De GRADE Working Group adviseert de volgende aanpak voor het trekken van conclusies ten aanzien van een netwerkmeta-analyse:

- stel vast welke 'comparator' (veelal placebo) het meest frequent voorkomt in een netwerk van vergelijkingen van interventies, en gebruik deze als referentie;
- stel vast wat een acceptabele effectgrootte is voor een klinisch relevant effect of 'minimal important difference';
- classificeer de behandelingen met de meest frequente 'comparator' als referentie naar gelang het wel of geen klinisch relevant effect betreft. Dit levert meestal 2 categorieën op: behandelingen die niet klinisch relevant zijn [categorie 0] en behandelingen die klinisch relevant zijn [categorie 1];
- probeer te differentiëren binnen categorie 1 op basis van (a) effectgrootte en (b) hoge/redelijke kwaliteit van bewijs. Als een behandeling beter is dan de andere én er is hoge/redelijke kwaliteit van bewijs, dan komt de behandeling in een volgende categorie [categorie 2] terecht;
- verdeel categorieën 0 en 1 in twee subcategorieën: hoge/redelijke kwaliteit van bewijs versus lage/zeer lage kwaliteit van bewijs;
- presenteer in dalende volgorde van effectiviteit de uitkomsten van elke behandeling per categorie kwaliteit van bewijs [hoog/redelijk versus laag/zeer laag], en per categorie kwaliteit van bewijs naar meest effectief, intermediair, en minst effectief.

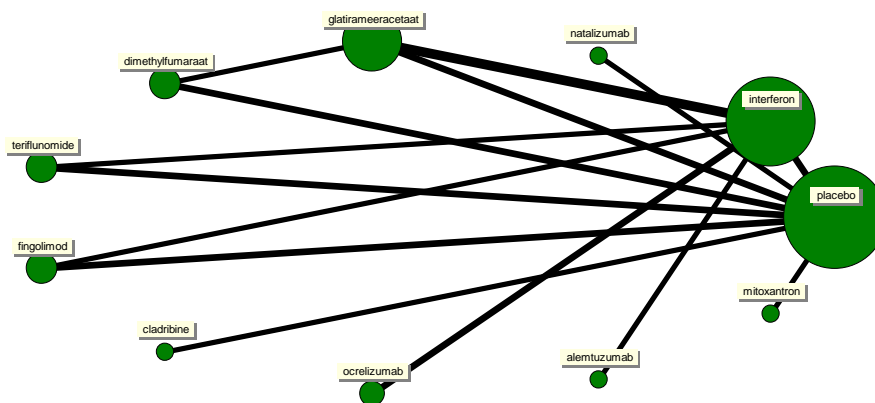
De werkgroep heeft dit advies slechts deels overgenomen. Zij meent dat bij frequent aanwezig zijn van lage kwaliteit van bewijs en/of sterk overlappende betrouwbaarheidsintervallen de indeling naar meest effectief, intermediair en minst effectief en het vergelijken van structureel verschillende trial populaties te veel zekerheid over het effect suggereert.

Resultaten

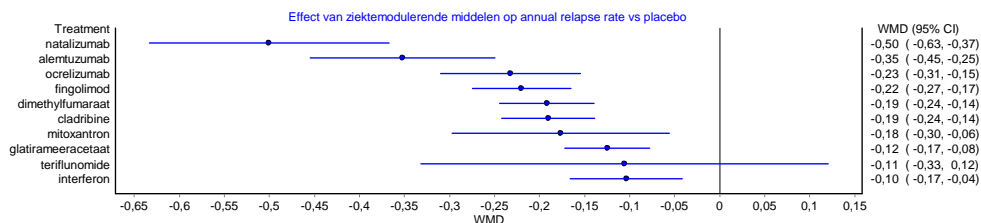
❖ Klinische effectiviteit

Annualized Relapse Rate bij een follow-up duur van 48-108 weken

De meest frequente 'comparator' is placebo (figuur 2).²⁷ Alle ziektemodulerende middelen zullen in de netwerkmeta-analyse daarom worden vergeleken met placebo.²⁸ Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat annualized relapse rate wordt gepresenteerd in figuur 3. Met name alemtuzumab en natalizumab lijken tot de meest effectieve middelen te behoren. Zie verder onder conclusies.



Figuur 2. Netwerk-plot voor uitkomstmaat annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-108 weken



²⁷ Elke interventie, inclusief de comparator, wordt afgebeeld als een cirkel. Interventies die direct zijn vergeleken in de studies zijn met een lijn met elkaar verbonden. De breedte van een lijn is evenredig met het aantal studies die de twee interventies hebben vergeleken. De grootte van de cirkel is evenredig aan het aantal armen in de studies waarin de interventie voorkomt. In deze plot komen placebo en verschillende typen interferon, gevolgd door glatirameeracetaat, dus het meest voor.

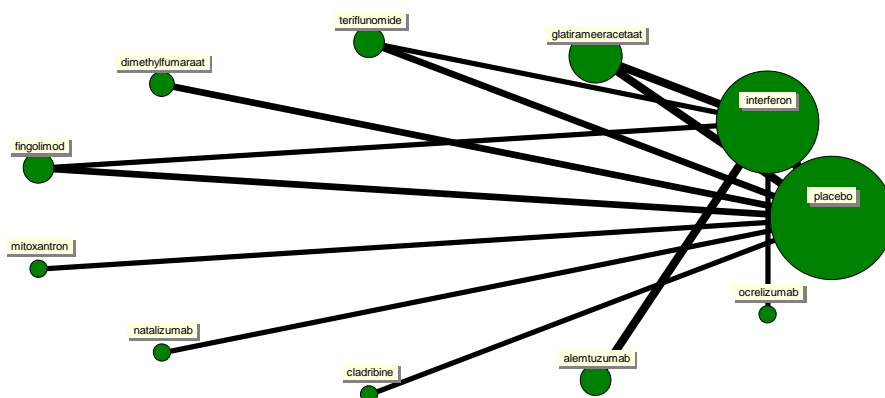
²⁸ Mitoxantron is meegenomen ter wille van een vergelijking met de uitkomsten van eerdere netwerk-meta-analyse (Tramecere et al., 2015).

Figuur 3. Effect van ziektemodulerende middelen op de annualized relapse rate bij een follow-up duur van 48-108 weken

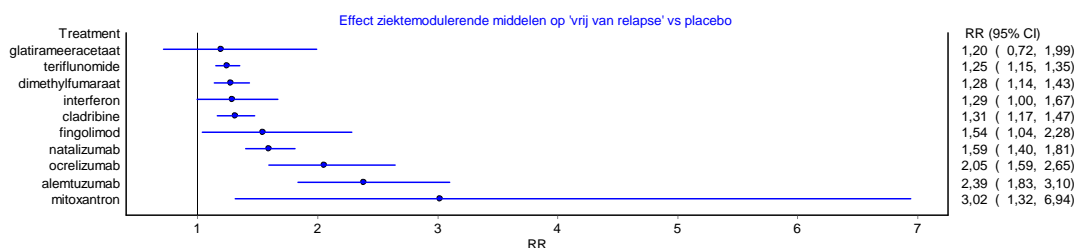
Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Proportie vrij van relapse bij een follow-up duur van 48-156 weken

De meest frequente 'comparator' is placebo (figuur 4). Alle ziektemodulerende middelen zullen in de netwerkmeta-analyse daarom worden vergeleken met placebo. Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat annualized relapse rate wordt gepresenteerd in figuur 5. Met name alemtuzumab en mitoxantron lijken tot de meest effectieve middelen te behoren. Zie verder onder conclusies.



Figuur 4. Netwerk-plot voor uitkomstmaat 'vrij zijn van relapse bij een follow-up duur van 48-156 weken

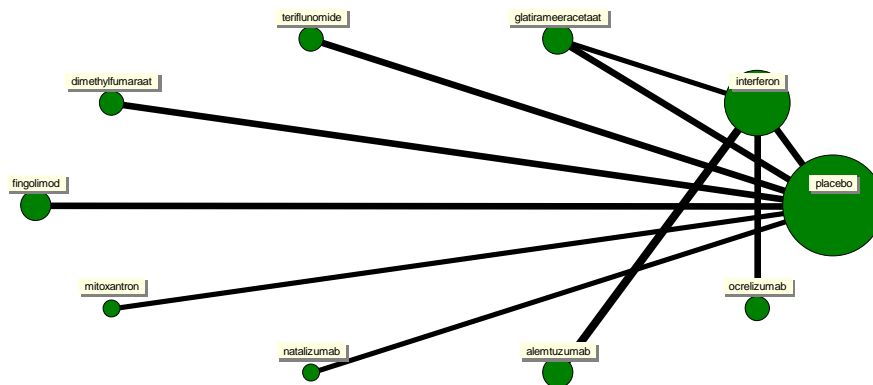


Figuur 5. Effect van ziektemodulerende middelen op 'vrij zijn van relapse' bij een follow-up duur van 48-156 weken

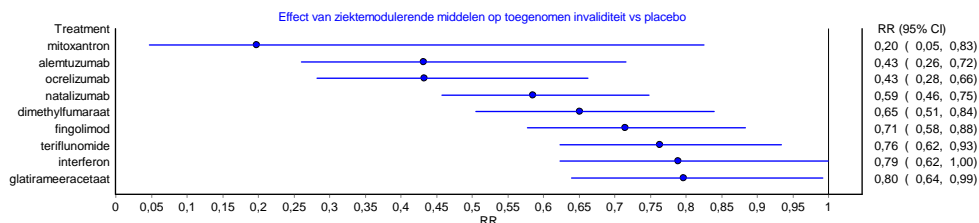
Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Toegenomen invaliditeit bij een follow-up duur van 48-156 weken

De meest frequente 'comparator' is placebo (figuur 6). Alle ziektemodulerende middelen zullen in de netwerkmeta-analyse daarom worden vergeleken met placebo. Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat toegenomen invaliditeit wordt gepresenteerd in figuur 7. Met name alemtuzumab en ocrelizumab lijken tot de meest effectieve ziektemodulerende middelen te behoren. Zie verder onder conclusies.



Figuur 6. Netwerk plot voor uitkomstmaat toegenomen invaliditeit bij follow-up duur van 48-156 weken



Figuur 7. Effect van ziektemodulerende middelen op toegenomen invaliditeit bij follow-up duur van 48-156 weken

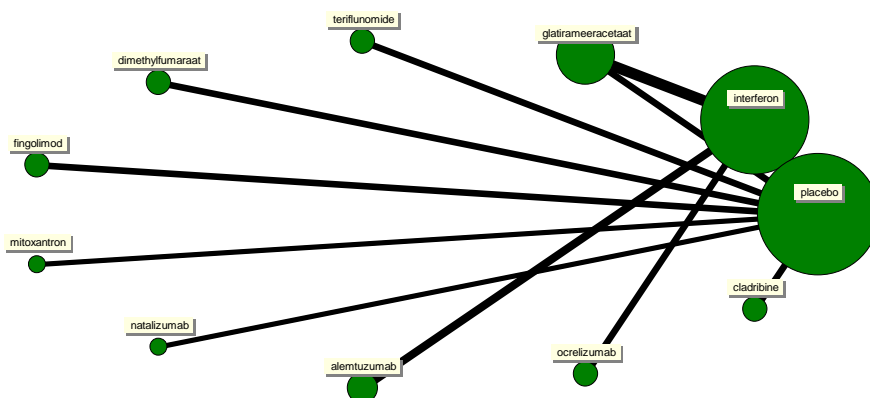
Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties. Cladribine ontbreekt omdat Giovannoni et al. (2010) anders dan de studies over andere middelen, als effectmaat een hazard ratio gebruikt in plaats van een risk ratio of relatief risico. Een hazard ratio kan niet worden geconverteerd naar een risk ratio.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

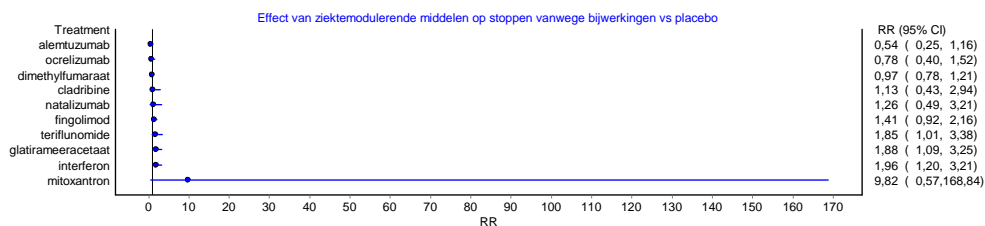
Studieuitval vanwege bijwerkingen

De meest frequente 'comparators' zijn placebo en interferon-β (figuur 8). Vanwege de eerdere keuzes voor placebo zal ook voor deze uitkomstmaat placebo als 'comparator' worden gebruikt. Het resultaat van de netwerkmeta-analyse voor de uitkomstmaat studieuitval vanwege bijwerkingen wordt gepresenteerd in figuur 9. Met name alemtuzumab en ocrelizumab lijken het minste te leiden tot studieuitval vanwege bijwerkingen. Dit is echter een artefact omdat deze midde-

len in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen. Zie verder onder conclusies.



Figuur 8. Netwerk plot voor studieuitval vanwege bijwerkingen bij een follow-up duur van 48-108 weken



Figuur 9. Effect van ziektemodulerende middelen op studieuitval vanwege bijwerkingen bij follow-up duur van 48-108 weken

Nota bene: dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties, en door verschil in toedieningsfrequentie.

❖ **Kwaliteit van bewijs**

Hierbij is uitgegaan van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs door de Europese richtlijnwerkgroep voor de GRADE-factoren risk of bias, inconsistentie, indirect bewijs en publicatiebias. Echter, de Europese richtlijnwerkgroep heeft geen rekening gehouden met het gegeven dat in de loop der tijd de placebogroepen veranderd zijn, wat consequenties kan hebben voor de beoordeling van de GRADE-factor 'indirectness'. Zie bijlage 2 voor veranderingen in de placebogroepen. Voor een netwerkmeta-analyse is het van belang zich hiervan rekenschap te geven. Om deze reden kan de kwaliteit van bewijs van directe effectschattingen (d.w.z. hier in vergelijking met placebo) soms afwijken van de kwaliteit van bewijs zoals vermeld in 5.1. Daarnaast is aanvullende 'guidance' gebruikt, zoals vermeld in de methode sectie.

Annualized relapse rate

Voor alle ziektemodulerende middelen behalve voor mitoxantron en teriflunomide is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op de annualized relapse rate is (tabel 2).

Tabel 2. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'annualized relapse rate' (aantal relapses per patiënt per jaar)

Ziektemodulerend middel vs. placebo	Directe effect-schatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effect-schatting (95% BI) [†]	Kwaliteit van bewijs	NMA-effect-schatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Natalizumab	-0.50 (-0.63; -0.37)	Redelijk ⁵	NA	-----	-0.50 (-0.63; -0.37)	Redelijk
Alemtuzumab	NA	-----	-0.35 (-0.45; -0.25)	Redelijk ¹	-0.35 (-0.45; -0.25)	Redelijk
Ocrelizumab	NA	-----	-0.23 (-0.31; -0.15)	Redelijk ¹	-0.23 (-0.31; -0.15)	Redelijk
Fingolimod	-0.21 (-0.26; -0.15)	Redelijk ¹	-0.27 (-0.38; -0.16)	Redelijk ¹	-0.22 (-0.27; -0.17)	Redelijk
Dimethylfumaraat	-0.19 (-0.25; -0.13)	Redelijk ¹	-0.21 (-0.32; -0.10)	Redelijk ¹	-0.19 (-0.24; -0.14)	Redelijk
Cladribine	-0.19 (-0.24; -0.14)	Hoog	NA	-----	-0.19 (-0.24; -0.14)	Hoog
Mitoxantron*	-0.18 (-0.30; -0.06)	Laag ¹	NA	-----	-0.18 (-0.30; -0.06)	Zeer Laag ⁴
Glatirameeracetaat	-0.14 (-0.21; -0.07)	Redelijk ¹	-0.11 (-0.17; -0.05)	Laag ^{1,2}	-0.12 (-0.17; -0.08)	Redelijk
Teriflunomide	-0.13 (-0.21; -0.04) ³	Redelijk ¹	0.09 (-0.16; 0.34)	Redelijk ¹	-0.11 (-0.33; 0.12)	Laag ³
Interferon-β	-0.10 (-0.16; -0.04)	Redelijk ¹	-0.11 (-0.17; -0.03)	Laag ^{1,2}	-0.10 (-0.17; -0.04)	Redelijk

Legenda:

[†]van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

NA=niet aanwezig.

*Niet opgenomen in Europese richtlijn tekst; wel vermeld als excluded studie; omwille van volledigheid overgenomen, evenals is gedaan door Tramacere et al. (2015).

1) bij vrijwel alle studies was sprake van ernstige risk of bias om een of meer van de volgende redenen: geen blinding behandelaar en/of uitkomstenbeoordelaar en/of patiënt, verschillende redenen voor (substantieel aantal) uitvallers, selectieve rapportage van uitkomsten.

2) inconsistentie vanwege grote spreiding tussen effect-schattingen

3) NMA-effect-schatting is onnauwkeuriger dan de directe effect-schatting (aanname van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig). Directe effect-schatting draagt het meeste bij aan de netwerk-schatting (smaller betrouwbaarheidsinterval. Directe effect-schatting is geloofwaardiger en wordt gebruikt voor conclusies.

4) Afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid (<400 patiënten)

5) Deze 'oudere' studie (Polman 2006) heeft een placebogroep met een veel hogere annualized relapse rate dan in de meer recente studies. Zie ook bijlage 2. Er is daarom met één niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs.

'Vrij zijn van relapses'

Alleen voor cladribine, alemtuzumab en natalizumab is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op 'vrij zijn van relapses' is (tabel 3).

Tabel 3. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'vrij zijn van relapse' (relatieve effecten)†

Ziektemodulerend middel vs. placebo	Directe effect-schatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effect-schatting (95% BI)†	Kwaliteit van bewijs	NMA-effect-schatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Mitoxantron*	3.02 (1.32; 6.94)	Zeer laag ^{3,13}	NA		3.02 (1.32; 6.94)	Zeer laag ⁸
Alemtuzumab	NA		2.39 (1.84; 3.10)	Laag ^{1,11}	2.39 (1.84; 3.10)	Laag
Interferon-β	1.73 (1.35; 2.21) ⁷	Laag ^{1,7,12}	1.15 (1.03; 1.27) ⁶	Redelijk ¹	1.22 (0.76; 1.96)	Laag ⁵
Natalizumab	1.59 (1.40; 1.81)	Hoog	NA		1.59 (1.40; 1.81)	Hoog
Ocrelizumab	NA	NA	2.05 (1.59; 2.64)	Redelijk ¹¹	2.05 (1.59; 2.64)	Redelijk
Fingolimod	1.44 (1.28; 1.63)	Redelijk ¹	NA		1.44 (1.28; 1.63)	Redelijk
Cladribine	1.31 (1.17; 1.47)	Hoog	NA		1.31 (1.17; 1.47)	Redelijk ⁹
Dimethylfumaraat	1.28 (1.14; 1.43)	Laag ^{1,2}	NA		1.28 (1.14; 1.43)	Laag ¹⁰
Teriflunomide	1.25 (1.16; 1.36)	Redelijk ¹	NA		1.25 (1.16; 1.36)	Laag ⁹
Glatirameeracetaat	1.17 (1.10; 1.25) ^{4,7}	Laag ^{1,13}	1.76 (1.36; 2.29)	laag ^{1,14}	1.120 (0.72; 2.00)	Laag ⁵

Legenda:

† van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

NA=niet aanwezig.

† gedefinieerd als percentage 'vrij van relapse' in ziektemodulerend middel-groep gedeeld door percentage 'vrij van relapse' in placebogroep.

*Niet opgenomen in Europese richtlijntekst; wel vermeld als excluded studie; omwille van volledigheid overgenomen, evenals is gedaan door Tramacere et al. (2015).

1) afgewaardeerd met één niveau vanwege issues met risk of bias

2) Inconsistentie; $I^2 = 55\%$ (dimethylfumaraat)

3) afgewaardeerd met twee niveaus vanwege zeer ernstige risk of bias

4) NMA-effect-schatting is onnauwkeuriger dan de directe effect-schatting (aannee van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig. De directe effect-schatting is nauwkeuriger (smaller betrouwbaarheidsinterval) dan de indirecte effect-schatting en komt overeen met de NMA-effect-schatting.

5) afgewaardeerd vanwege incoherentie. De directe effect-schatting is geloofwaardiger en wordt gebruikt voor de conclusies.

6) NMA-effect-schatting is onnauwkeuriger dan de directe effect-schatting (aannee van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig) en wordt daarom niet gebruikt voor de conclusies.

7) voor het onderling vergelijken van de ziektemodulerende middelen en voor de conclusies wordt de directe effect-schatting gebruikt.

8) afgewaardeerd met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (het betreft één studie met niet meer dan 21 'events').

9) betrouwbaarheidsinterval doorkruist een RR van 1.25.

10) niet afgewaardeerd voor ernstige onnauwkeurigheid; reeds afgewaardeerd voor inconsistente directe effect-schatting.

11) Afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs om de volgende reden: vier van de zeven studies die bijdragen aan de netwerk-effect-schatting dateren uit de periode 1993-1997 en hebben een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan meer recente studies. Zie ook bijlage 2.

12) Afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs om de volgende reden: alle vier studies waarin interferon direct vergeleken is met placebo dateren uit de periode 1993-1997 en hebben een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan meer recente studies. Zie ook bijlage 2.

13) De 'oudere' studies (Johnson 1995 [glatirameeracetaat]; Millefiorini 1997 [mitoxantron]) hebben een placebogroep met een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan de placebogroep in meer recente studies. Zie ook bijlage 2. Er is daarom met één niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs.

14) Afgewaardeerd met één niveau vanwege indirect bewijs om de volgende reden: vier studies die bijdragen aan de netwerk-effectschatting dateren uit de periode 1993-1997 en hebben een veel lager percentage 'vrij van relapse' dan meer recente studies. Zie ook bijlage 2.

'Toenemende invaliditeit'

Voor alemtuzumab, ocrelizumab en natalizumab is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op 'toenemende invaliditeit' betreft (tabel 4).

Tabel 4. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'toenemende invaliditeit' (relatieve effecten)[†]

Ziektemodulerend middel vs. placebo	Directe effect-schatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effect-schatting (95% BI) ^{††}	Kwaliteit van bewijs	NMA-effectschatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Mitoxantron*	0.20 (0.04; 0.83)	Laag ³	NA	-	0.20 (0.05; 0.83)	Zeer laag ²
Alemtuzumab	NA	-	0.43 (0.26; 0.72)	Redelijk ¹	0.43 (0.26; 0.72)	Redelijk
Ocrelizumab	NA	-	0.43 (0.28; 0.66)	Redelijk ¹	0.43 (0.28; 0.66)	Redelijk
Natalizumab	0.59 (0.46; 0.75)	Hoog ⁴	NA	-	0.59 (0.46; 0.75)	Hoog
Dimethylfumaraat	0.65 (0.51; 0.84)	Redelijk ¹	NA	-	0.65 (0.51; 0.84)	Laag ²
Fingolimod	0.71 (0.58; 0.88)	Redelijk ¹	NA	-	0.71 (0.58; 0.88)	Laag ²
Teriflunomide	0.76 (0.62; 0.93)	Redelijk ¹	NA	-	0.76 (0.62; 0.93)	Laag ²
Interferon-β	0.71 (0.51; 0.98)	Redelijk ¹	0.89 (0.63; 1.26)	Redelijk ¹	0.79 (0.62; 1.00)	Laag ²
Glatirameeracetaat	0.86 (0.66; 1.11)	Redelijk ¹	0.68 (0.46; 1.01)	Redelijk ¹	0.80 (0.64; 0.992)	Laag ²
Cladribine	NA	-	NA	-	-	-

Legenda:

NA=niet aanwezig.

† gedefinieerd als percentage 'toenemende invaliditeit' in ziektemodulerend middel-groep gedeeld door percentage 'toenemende invaliditeit' in placebogroep.

†† van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

1) afgewaardeerd met één niveau vanwege issues met risk of bias.

2) afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval doorkruist RR van 0.75).

3) afgewaardeerd met twee niveaus vanwege zeer ernstige risk of bias.

4) Ofschoon Polman 2006 een oudere studie is, lijkt het percentage 'toenemende invaliditeit' in de placebogroep niet significant te verschillen van dat in de placebogroep in meer recente studies. Zie bijlage 2.

'Studieuitval vanwege bijwerkingen'

Voor alemtuzumab, dimethylfumaraat, cladribine en natalizumab is er redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs wat het effect op 'studieuitval vanwege bijwerkingen' betreft (tabel 5).

Tabel 5. Resultaten netwerkmeta-analyse en kwaliteit van bewijs voor 'studieuitval vanwege bijwerkingen' (relatieve effecten)[†]

Ziektemodulerend middel vs. placebo	Directe effect-schatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs	Indirecte effect-schatting (95% BI) ^{††}	Kwaliteit van bewijs	NMA-effect-schatting (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
Alemtuzumab	NA		0.54 (0.25; 1.16)	Redelijk ¹	0.54 (0.25; 1.16)	Redelijk
Ocrelizumab	NA		0.78 (0.40; 1.52)	Redelijk ¹	0.78 (0.40; 1.52)	Laag ³
Dimethylfumaraat	0.97 (0.78; 1.21)	Redelijk ¹	NA		0.97 (0.78; 1.21)	Redelijk
Cladribine	1.13 (0.43; 2.95)	Hoog	NA		1.13 (0.43; 2.95)	Redelijk ³
Natalizumab	1.26 (0.49; 3.21)	Hoog	NA		1.26 (0.49; 3.21)	Redelijk ³
Fingolimod	1.41 (0.92; 2.16)	Laag ^{1,2}	NA		1.41 (0.92; 2.16)	Laag ^{3,5}
Teriflunomide	1.85 (1.01; 3.38)	Laag ^{1,2}	NA		1.85 (1.01; 3.38)	Laag ³
Glatirameeracetaat	2.63 (1.18; 5.90)	Redelijk ¹	1.50 (0.77; 2.91)	Redelijk ¹	1.88 (1.09; 3.25)	Laag ³
Interferon-β	1.72 (1.04; 2.86)	Laag ^{1,3}	3.03 (1.21; 7.57)	Redelijk ¹	1.96 (1.20; 3.21)	Laag ^{3,6}
Mitoxantron	9.82 (0.57; 168.84)	Laag ⁴	NA		9.82 (0.57; 168.84)	Zeer laag ³

Legenda:

NA=niet aanwezig.

[†] gedefinieerd als percentage 'studieuitval vanwege bijwerkingen' in ziektemodulerende-groep gedeeld door percentage 'studieuitval vanwege bijwerkingen' in placebogroep.

^{††} van een indirecte vergelijking is in deze tabel sprake als een middel niet direct met een placebo is vergeleken. Zie verdere toelichting in de leeswijzer.

1) afgewaardeerd met één niveau vanwege issues met risk of bias.

2) afgewaardeerd voor inconsistentie; $I^2=63\%$ (fingolimod); $I^2=72\%$ (teriflunomide).

3) afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval doorkruist RR van 1.25).

4) afgewaardeerd met twee niveaus vanwege zeer ernstige risk of bias.

5) niet verder afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid.

6) NMA-effect-schatting is onnauwkeuriger dan de directe effect-schatting (aannee van identieke heterogeniteit tussen studies is ongeldig) en wordt daarom niet gebruikt voor de conclusies. Directe effect-schatting wordt gebruikt voor conclusies.

Conclusies

'Annualized relapse rate'

Middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op de 'annualized relapse rate' zijn natalizumab en alemtuzumab (tabel A). Glatirameeracetaat en interferon-β zijn middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief geringe impact op de 'annualized relapse rate' (tabel A).

Tabel A. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar afnemende effectgrootte voor de uitkomst 'annualized relapse rate'. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo WMD (95% BI)*
Natalizumab	Redelijk	-0.50 (-0.63; -0.37)
Alemtuzumab	Redelijk	-0.35 (-0.45; -0.25)
Ocrelizumab	Redelijk	-0.23 (-0.31; -0.15)
Fingolimod	Redelijk	-0.22 (-0.27; -0.17)
Dimethylfumaraat	Redelijk	-0.19 (-0.24; -0.14)
Cladribine	Hoog	-0.19 (-0.24; -0.14)
Mitoxantron	Zeer laag	-0.18 (-0.30; -0.06)
Teriflunomide	Laag	-0.13 (-0.21; -0.04)
Glatirameeracetaat	Redelijk	-0.12 (-0.17; -0.08)
Interferon- β	Redelijk	-0.10 (-0.17; -0.04)

Noot: * WMD: gewogen gemiddeld verschil. Een groter verschil wijst op een grotere vermindering van de 'annualized relapse rate' bij gebruik van een ziektemodulerend middel.

Opmerking: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

'Vrij zijn van relapses'

Redelijk tot hoge kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op de uitkomst 'vrij van relapses' is er voor ocrelizumab (tabel B). Er is redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs dat natalizumab, fingolimod en cladribine in vergelijking met een placebo een 30 tot 60 procent grotere kans geven op 'vrij zijn van relapses' (tabel B).

Tabel B. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar afnemende effectgrootte voor de uitkomst 'vrij van relapses'. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo Relatief risico (95% BI)*
Mitoxantron	Zeer laag	3.02 (1.32; 6.94)
Alemtuzumab	Laag	2.39 (1.84; 3.10)
Ocrelizumab	Redelijk	2.05 (1.59; 2.65)
Interferon- β	Laag	1.73 (1.35; 2.21)
Natalizumab	Hoog	1.59 (1.40; 1.81)
Fingolimod	Redelijk	1.44 (1.28; 1.63)
Cladribine	Redelijk	1.31 (1.17; 1.47)
Dimethylfumaraat	Laag	1.28 (1.14; 1.43)
Teriflunomide	Laag	1.25 (1.16; 1.36)
Glatirameeracetaat	Laag	1.17 (1.10; 1.25)

Noot: * RR > 1 wijst op een grotere mate van vrij zijn van relapses bij gebruik van een ziektemo-

dulerend middel.

Opmerking: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

'Toenemende invaliditeit'

Middelen met een redelijke tot hoge kwaliteit van bewijs voor een relatief grote impact op 'toenemende invaliditeit' zijn ocrelizumab, alemtuzumab en in wat mindere mate natalizumab (tabel C).

Tabel C. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar afnemende effectgrootte voor de uitkomst 'toenemende invaliditeit'. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties. Met de kwaliteit van bewijs wordt bedoeld: de mate van zekerheid ten aanzien van de grootte van het effect.

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo Relatief risico (95% BI)*
Mitoxantron	Zeer laag	0.20 (0.05; 0.83)
Ocrelizumab	Redelijk	0.43 (0.28; 0.66)
Alemtuzumab	Redelijk	0.43 (0.26; 0.72)
Natalizumab	Hoog	0.59 (0.46; 0.75)
Dimethylfumaraat	Laag	0.65 (0.51; 0.84)
Fingolimod	Laag	0.71 (0.58; 0.88)
Teriflunomide	Laag	0.76 (0.62; 0.93)
Interferon- β	Laag	0.79 (0.62; 1.00)
Glatirameeracetaat	Laag	0.80 (0.64; 0.99)

Noot: * RR<1 wijst op een geringere toename van invaliditeit bij gebruik van een ziektemodulerend middel.

Opmerkingen: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

'Studieuitval vanwege bijwerkingen'

Dimethylfumaraat en in mindere mate natalizumab zijn middelen met een redelijke kwaliteit van bewijs voor een relatief geringe impact op 'studieuitval vanwege bijwerkingen' (tabel D). Voor alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine geven de uitkomsten een vertekend beeld omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen (tabel D).

Tabel D. Ziektemodulerende middelen gerangschikt naar toenemend risico voor de uitkomst 'studieuitval vanwege bijwerkingen'. Dit betreft een ranking die naast verschillen in effectiviteit tussen onderzochte ziektemodulerende middelen ook beïnvloed wordt door verschillen tussen de onderzochte studiepopulaties, en door verschil in toedieningsfrequentie

Ziektemodulerend middel	Kwaliteit van bewijs	Middel vs. placebo Relatief risico (95% BI)*
Alemtuzumab**	Redelijk	0.54 (0.25; 1.16)
Ocrelizumab**	Laag	0.78 (0.40; 1.52)
Dimethylfumaraat	Redelijk	0.97 (0.78; 1.21)
Cladribine**	Redelijk	1.13 (0.43; 2.95)
Natalizumab	Redelijk	1.26 (0.49; 3.21)
Fingolimod	Laag	1.41 (0.92; 2.16)
Interferon-β	Laag	1.72 (1.04; 2.86)
Teriflunomide	Laag	1.85 (1.01; 3.38)
Glatirameeracetaat	Laag	1.88 (1.09; 3.25)
Mitoxantron	Zeer laag	9.82 (0.57; 168.8)

Noten: * RR<1 wijst op minder risico op studieuitval bij gebruik van een ziektemodulerend middel; ** Het relatief geringe risico op studieuitval is een artefact omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen.

Opmerkingen: Zie voor details van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs de paragraaf 'kwaliteit van bewijs'.

* Het relatief geringe risico op studieuitval is een artefact omdat deze middelen in een veel lagere frequentie worden toegediend dan de andere middelen.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Er is volgens de richtlijncommissie grote variatie in de voorkeuren van patiënten wat betreft keuze uit verschillende behandelingen. Shared-decision making is dan ook aangewezen. Shared-decision making is een overlegmodel waarin de behandelend arts patiënten helpt te bepalen wat de beste therapie is die hun waarden en voorkeuren belichaamt (Berger & Markowitz, 2018).

Kwalitatief onderzoek (Schlegel et al., 2018) suggereert dat patiënten een rol in de keuze van medicament op prijs stellen, maar er wel een grote rol van de neuroloog in het omkaderen van afweging van met name doeltreffendheid en veiligheid is. De commissie vindt dat er een grote rol voor de clinicus is weggelegd voor het in kaart brengen van prognostische factoren, en aan de hand hiervan een triage van mogelijke ziektemodulerende middelen uit te voeren (Rotstein & Montalban, 2019). Patiëntgebonden voorkeuren wat betreft veiligheid en doeltreffendheid zullen hierin meegewogen worden, evenals voorkeuren t.a.v. toedieningswijze, doseringsfrequentie en intensiteit van monitoring (Rotstein & Montalban, 2019). Hierbij is het profiel t.a.v. de mate waarin een patiënt risico's aanvaardt bijvoorbeeld minder groot bij hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht en een hogere sociaal economische status. Een geïnformeerde keuze kan wellicht tot

een betere compliantie leiden. In een recent reviewpaper concluderen Ben-Zacharia et al. (2018) dat er redelijk bewijs is uit vragenlijsten en cohortstudies dat shared-decision making therapie-trouw in MS bevordert.

Professioneel perspectief

Eerste- en tweedelijns ziektemodulerende middelen, toedieningsweg en ziekteprogressie

Over het algemeen geldt dat meer doeltreffende ziektemodulerende middelen ook een relatief groter risico op complicaties laten zien (Merkel et al. 2017). Derhalve vindt de commissie dat bij gunstige prognostische factoren en niet-zeer actieve MS, behandeling met een veiliger middel dat wat minder effectief is, een doeltreffende behandeling is.

Prognostische factoren voor het beloop van MS zijn recent gereviewed door Rotstein & Montalban.

Hoewel er variatie tussen individuele studies is, zijn met een ernstiger ziektebeloop geassocieerd:

- oudere leeftijd bij eerste klachten
- mannelijk geslacht,
- roken
- lage circulerende 25-hydroxyvitamine D waarden
- niet-Europese afkomst
- veel comorbiditeit
- hoge relapse frequentie
- korte 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.

Hierbij is de mate van ziekteactiviteit radiologisch en klinisch de belangrijkste voorspeller van prognose. Verder zijn er een aantal nieuwe biomarkers beschreven die een ongunstig beloop voorspellen, zoals lichte keten neurofilament en chitinase, en atrofie van de *retinal nerve fiber layer* bij *optical coherence tomography* (OCT). Deze nieuwe biomarkers hebben hun weg naar de klinische praktijk echter nog niet geheel gevonden (Rotstein & Montalban, 2019).

Bij de stratificatie van ziektemodulerende middelen wordt in de dagelijkse klinische praktijk de onderverdeling eerste en tweedelijns therapie gemaakt, ofwel middelen die gemiddeld genomen minder effectief zijn met lager risicoprofiel of doeltreffender ziektemodulerende middelen met een relatief groter risico profiel (Merkel et al. 2017) . Hoewel dit arbitraire keuzes zijn, worden met de eerstelijns middelen in het algemeen de interferonen- β , glatirameeracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat bedoeld. Als tweedelijns middelen worden fingolimod, cladribine, ocrelizumab, natalizumab en alemtuzumab genoemd (Merkel et al., 2017 et al., 2019; Rotstein & Montalban, 2019).

Deze overwegingen worden vooral gemaakt op basis van arbitraire vergelijkingen in doeltreffendheid en veiligheid zoals gerapporteerd in verschillende studies, en zoals vergeleken in de netwerk meta-analyse (zie deel 2 netwerkmeta-analyse; Klotz et al., 2019).

Tsvigoulis et al. (2015) hebben in subgroep analyses laten zien dat eerste- en tweedelijnslijsmiddelen niet verschillen in hun effect op ziekteprogressie, vastgesteld na 3 maanden: RR = 0.72 (95% BI: 0.65–0.80) respectievelijk RR = 0.72 (95% BI: 0.57–0.91). Ook de toedieningsweg (injectie vs. oraal) liet geen verschil zien: RR = 0.75 (95% BI: 0.64–0.87) respectievelijk RR = 0.74 (95% BI: 0.66–0.83). Tsvigoulis et al. (2015) voegden hieraan toe: *“Either considerable (5–20%) or significant (>20%) rates of loss to follow-up were reported in many study protocols, while financial and/or other support from pharmaceutical industries with a clear conflict of interest on the study outcomes was documented in all included studies”*.

Bij een zeer actieve MS (zie bovenstaande definities in tabel 1.6) kan overwogen worden om direct met een *high-efficacy* ziektemodulerende therapie te starten. De doeltreffendheid van deze interventie is beperkt onderzocht. Merkel et al. (2017) onderzochten voor drie middelen (alemtuzumab, natalizumab en fingolimod) of vroeg of laat starten een verschillend effect had op relapses, invaliditeit en MRI-uitkomsten. Zij concludeerden: *“Earlier treatment with high-efficacy, higher-risk therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis leads to better control of relapse activity than their later initiation. (...) The evidence reported for disability and MRI outcomes is inconclusive”*.

In 2019 heeft alemtuzumab een herbeoordeling van de EMA ondergaan na meldingen van ernstige cardiovasculaire reacties, auto-immuun hepatitis en hemofagocytair lymfocytair lymfocytose (HLH). De EMA adviseert nu om alemtuzumab alleen voor te schrijven aan mensen met zeer actieve relapsing-remitting MS ondanks gebruik van een ziektemodulerend middel. Alemtuzumab mag niet worden voorgeschreven aan mensen met aandoeningen van het hart, bloedsomloop, stollingsstoornissen of andere autoimmuunaandoeningen. Alemtuzumab mag alleen voorgeschreven worden in een ziekenhuis met de juiste IC faciliteiten en artsen die goed op de hoogte zijn van potentiële ernstige bijwerkingen.²⁹

De indicatie voor mitoxantron wordt door de EMA gedefinieerd als *“Mitoxantrone is indicated for treatment of patients with highly active relapsing multiple sclerosis associated with rapidly evolving disability where no alternative therapeutic options exist”*. De reden hiervoor zijn de ernstige bijwerkingen van mitoxantron, zoals de behandlings-geassocieerde acute lymfatische leukemie en cardiotoxiciteit. De commissie is derhalve van mening dat patiënten met MS gezien veelvuldige alternatieven niet met mitoxantron behandeld dienen te worden.³⁰

²⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>

³⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_en.pdf. Actueel: 31 juli 2019.

Overzicht van ziektemodulerende middelen met contra-indicaties, risico's en adviezen voor monitoring

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring en adviezen
Alemtuzumab	HIV-infectie; Actieve infectie; Cardiovasculaire voorgeschiedenis; Stollingsstoornissen; Autoimmuunaandoeningen anders dan MS; Gebruik immuunsuppressiva	Infecties: Dragerschap HBV en of HCV; Dragerschap HPV bij vrouwen; Actieve en latente tuberculose; Geen VZV hebben doorgeemaakt en niet gevaccineerd; Hyper- en hypothyroïdie Bestaande en/of actieve maligniteit maligniteit	Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak) : Infusiereacties; (Ernstige) virusinfecties Secundaire autoimmuunziekten: Hyper- en hypothyroïdie; Immuungemedieerde thrombocytopenie; Autoimmuun nefropathieën; Autoimmuun hepatitis; Hemofagocytair lymfocytose Zeldzame bijwerkingen: Maligniteiten; Listeria meningitis; Ernstige cardiovasculaire reacties	Monitoring: Frequente bloedcontroles; Urineonderzoek; Driemaandelijks TSH; Vrouwen jaarlijks uitstrijkje: cytologie en HPV Rondom infusies: Profylaxe tegen allergische reacties; Profylaxe tegen herpes infectie Adviezen: Listeria-vrij dieet Vaccinaties: Tenminste 6 weken voor behandeling tot na behandeling geen levende vaccins toedienen; Overweeg VZV-vaccinatie bij antilichaamnegatieve patiënten
Cladribine	Immuungecompromiteerd door: HIV-infectie; Immuungepromiteerd anderszins Infecties: Actieve tuberculose; Actieve hepatitis; Actieve chronische infecties anderszins	Latente tuberculose; Dragerschap HBV en of HCV; Matig-ernstige; leverfunctiestoornissen	Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Lymfopenie; HZV infecties; Huiduitslag, alopecia Zeer zeldzame bijwerkingen: Tuberculose Frequenter optreden maligniteiten gemeld	Monitoring: Bloedcontroles Vaccinaties: Niet starten behandeling binnen 6 weken na vaccinatie met een levend vaccin en geen levende vaccins toedienen tijdens behandeling en zolang lymfopenie aanwezig. VZV-vaccinatie bij antilichaam-

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring en adviezen
	Actieve maligniteit Matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min)			negatieve patiënten Adviezen: Standaardscreeningsrichtlijnen voor kanker volgen
Dimethylfumaraat		Voorzichtigheid bij: Ernstige gastrointestinale klachten; Lymfopenie	Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): "Flushing"; Gastrointestinale klachten; Lymfopenie Optreden gemeld: Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)	Monitoring: Frequente bloedcontroles Adviezen: Inname met voedsel; Overweeg tijdelijk voorschrijven carbasalaatcalcium bij hinderlijke "flushing" Vaccinaties: Tijdens gebruik levend verzwakt vaccin vermijden
Fingolimod	Immuuncompromiteerd door: HIV-infectie; Gebruik immuunsuppressiva; Immuuncompromiteerd anderszins Infecties: Tuberculose; Ernstig actieve en/of actieve chronische infecties anderszins Actieve maligniteit Ernstige hartaritmieën Ernstige leverfunctiestoornissen	Geen VZV hebben doorgemaakt en niet gevaccineerd; Lichte tot matige leverfunctiestoornissen; Ernstige respiratoire aandoeningen; COPD	Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Vertraging hartgeleiding bij eerste inname; Lymfopenie; Stijging leverenzymwaarden; Herpes infectie; Basaalcelcarcinoom; Hypertensie Bijwerkingen (soms): Macula oedeem; Melanoom Optreden gemeld: PML	Voor eerste gift: ECG; Cardiologisch consult indien geïndiceerd; VZV serologie en vaccinatie indien negatief; Overweeg vaccinatie tegen HPV; Oogheelkundige analyse indien geïndiceerd Cardiale eerst dosis monitoring Monitoring: Frequente bloedcontroles Adviezen:

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring en adviezen
				<p>Inspectie huid op basaalcelcarcinoom en andere huidtumoren voor start behandeling en tijdens behandeling.</p> <p>Vaccinaties: Levend verzwakt vaccin vermijden tijdens behandeling.</p>
Glatirameeracetaat		Hartafwijkingen; Nierfunctiestoornissen; Cosmetische bezwaren huidinduratie	Frequente bijwerkingen: Huidreacties op de injectieplaats; 'Onmiddellijke Post-injectie-reactie'	<p>Monitoring: Controleer bij nierinsufficiëntie de nierfunctie</p> <p>Adviezen: Educatie injectie techniek; Informatie over 'Onmiddellijke Post-injectie-reactie'</p>
Interferon-β	Ernstige depressie en/of suïcidale gedachten	Ernstige leverinsufficiëntie	<p>Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Griepachtige verschijnselen; Huidreacties op de injectieplaats; Stijging leverenzymwaarden; Leukopenie; Trombocytopenie; Hoofdpijn; Depressie</p> <p>Zeldzame bijwerkingen: Trombotische microangiopathie</p>	<p>Monitoring: Bloedcontroles</p> <p>Neutraliserende antilichamen controle in jaar 1 en 2</p> <p>Adviezen: Bij griepachtige verschijnselen overweeg paracetamol of NSAIDs. Bij algehele malaise, hoofdpijn en anemie: meet de bloeddruk (cave Trombotische microangiopathie)</p>

Middel	Contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties	Bijwerkingen	Monitoring en adviezen
Natalizumab	Immuungecompromiteerd door: Gebruik immuunsuppressiva; Immuungepromiteerd anderszins Infecties: PML Combinatie met andere ziektemodulerende behandelingen Actieve maligniteit anders dan basaalcelcarcinoom	Patiënten met een hoog uitgangrisico op PML	Bijwerkingen (zeer vaak): Infusiegerelateerde bijwerkingen; Infecties Belangrijke bijwerking: PML	Monitoring: Frequente bloedcontroles; Aanwezigheid en titer van anti-JVC-antilichamen Indien anti-JVC-antilichamen positief: Intensievere klinische en MRI hersenen monitoring
Ocrelizumab	Ernstig immuungecompromiteerd Infecties: Actieve HBV, HBC en/of VZV infectie Actieve infecties anderszins Actieve maligniteit		Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Infusiereacties; (Herpes) infecties	Monitoring: Bloedcontroles voor volgende gift Rondom infusies: Premedicatie tegen allergische reacties; Infusie reactie controle Vaccinaties: Geen vaccinaties met levende of verzwakte vaccin tijdens en na behandeling totdat B-celrepletie is bereikt

Deze tabel is bedoeld om en aantal patiëntkarakteristieken en voorkeuren aan te halen die een rol kunnen spelen in de keuze voor een ziektemodulerend middel. De leden van de richtlijn commissie zijn zich er van bewust dat ze met deze lijst niet compleet zijn. Beleid bij MS en zwangerschap in relatie tot de verschillende ziektemodulerende middelen worden behandeld in [hoofdstuk 8](#) van deze richtlijn. De lezer wordt voor een volledig overzicht verwezen naar het Farmacotherapeutisch kompas, de SmPC-teksten van de individuele middelen en lokale protocollen. De ziektemodulerende middelen zijn in alfabetische volgorde weergegeven.

Opmerking [JBd(62): [Hyperlink naar hfstk 8](#)

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Vanwege veiligheidsaspecten van tweedelijnsmiddelen is starten met een eerstelijnsmiddel de eerste optie.

Bij een zeer actieve MS (zie bovenstaande definities) kan overwogen worden om direct met een *high-efficacy* ziektemodulerende therapie te starten. Eerdere behandeling met een effectiever (maar minder veilig) middel kan leiden tot een betere controle van relapse activiteit.

Kosten en middelen

Er zijn bij de werkgroep geen voor Nederland toepasbare kosteneffectiviteitsstudies bekend waarin alle besproken ziektemodulerende middelen een plaats hebben.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Fingolimod en cladribine, beide tweedelijns middelen, worden niet vergoed als zij direct als eerste middel bij zeer actieve ziekte worden ingezet. Fingolimod en cladribine worden alleen vergoed als eerst een ander middel niet effectief is gebleken. Voor patiënten is dit niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat alle tweedelijns middelen direct inzetbaar moeten kunnen zijn bij patiënten met zeer actieve MS.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen zijn de beschikbare gegevens per middel. Gezien de twijfel over de vergelijkbaarheid van trialpopulaties komt de commissie niet tot specifieke voorkeuren per middel in de categorie eerstelijnsmiddelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameracetaat, teriflunomide en dimethylfumaraat) en tweedelijnsmiddelen (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab en cladribine).

Aanbevelingen

- Bespreek met patiënt de keuzeopties voor een ziektemodulerend middel. In de afwegingen dienen de volgende factoren meegenomen te worden:
 - patiënt voorkeuren
 - prognostische factoren:
 - *klinisch prognostische factoren zijn:*
 - aantal relapses in het afgelopen jaar
 - ernst van relapse
 - mate van herstel
 - symptomen herleidbaar tot lokalisaties infratentorieel of myelum
 - *diagnostische prognostische factoren zijn:*
 - op MRI scan het aantal en grootte van T2 laesies op voor MS karakteristieke lokalisatie en aantal lokalisaties.
 - prognostisch ongunstig zijn:
 - gadolinium aankleurende laesies
 - laesies infratentorieel en/of myelum
 - unieke oligoclonale banden in liquor.
 - comorbiditeit
 - huidige of toekomstige zwangerschapswens
 - veiligheid van een behandeling
- Overweeg bij patiënten met een actieve relapsing remitting MS in het afgelopen jaar te

Opmerking [JBd(63)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(64)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

starten met een over het algemeen veiliger maar minder effectief ziektemodulerende middel, ofwel een **eerstelijns** middel. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.

- Overweeg bij patiënten met een **zeer actieve relapsing remitting MS** direct te starten met een meer effectief maar meer risicovoll ziektemodulerend middel, ofwel een **tweedelijns** middel. Bespreek hierbij met de patiënt welke behandeldoelen en voorkeuren voor hem/haar het meest relevant zijn en neem deze mee in de uiteindelijke beslissing.
- Behandel patiënten met alemtuzumab alleen in een centrum met uitgebreide expertise in MS behandeling. Alemtuzumab mag alleen voorgeschreven worden aan mensen met **zeer actieve relapsing remitting MS** ondanks gebruik van een ziektemodulerend middel of bij patiënten met snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting MS
- Behandel MS patiënten *niet* met mitoxantron tenzij het verwachte resultaat opweegt tegen de potentiële ernstige risico's en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Opmerking [JBd(65)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(66)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(67)]: hyperlink

Opmerking [JBd(68)]: hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(69)]: hyperlink

Opmerking [JBd(70)]: hyperlink naar 1.6

Referenties

- Ben-Zacharia A, Adamson M, Boyd A, Hardeman P, Smrtka J, Walker B, Walker T. Impact of Shared Decision Making on Disease-Modifying Drug Adherence in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2018 Nov-Dec;20(6):287-297.
- Bonner A, Alexander PE, Brignardello-Petersen R, Furukawa TA, Siemieniuk RA, Zhang Y, Wiercioch W, Florez ID, Fei Y, Agarwal A, Yepes-Nuñez JJ, Beyene J, Schünemann H, Guyatt GH. Applying GRADE to a network meta-analysis of antidepressants led to more conservative conclusions. *J Clin Epidemiol*. 2018 Oct;102:87-98.
- Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, Hazlewood GS, Alhazzani W, Mustafa RA, Murad MH, Puhan MA, Schünemann HJ, Guyatt GH; GRADE Working Group. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jan;93:36-44.
- Brignardello-Petersen R, Murad MH, Walter SD, McLeod S, Carrasco-Labra A, Rochweg B, Schünemann HJ, Tomlinson G, Guyatt GH; GRADE Working Group. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: avoiding spurious judgments of imprecision in sparse networks. *J Clin Epidemiol*. 2019 Jan;105:60-67.
- Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976–1983.
- Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 418–424.
- Doi SAR, Barendregt JJ. A generalized pairwise modelling framework for network meta-analysis. *Int J Evid Based Healthc*. 2018 Dec;16(4):187-194.
- Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:23-30.
- Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2018 Feb;10(2):88-105.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
- Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, Riveros BS, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Sep;32(9):813-826.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903–914.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 lg or 500 lg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–897.
- Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, Kessels AG, Guyatt GH; GRADE Working Group. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Sep 24;349:g5630.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J* 2014; 20: 705–716.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.

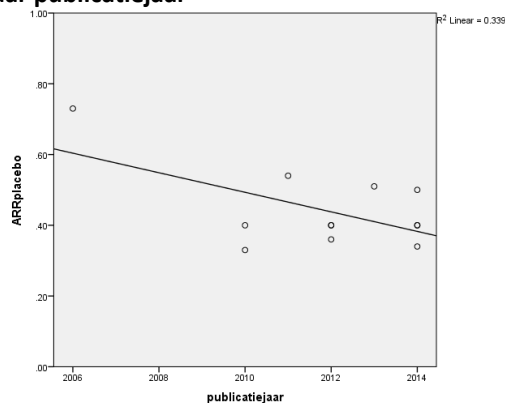
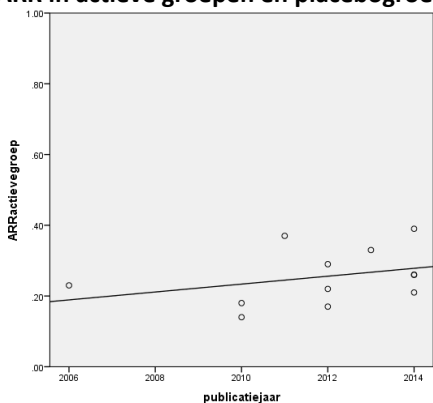
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
- Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Lublin F, Selmaj K, Traboulsee A, Belachew S, Bennett I, Buffels R, Garren H, Han J, Julian L, Napieralski J, Hauser SL, Giovannoni G. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 Mar 12;4(1):2055217318760642.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–234.
- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019.
- Schlegel V, Leray E. From Medical Prescription to Patient Compliance: A Qualitative Insight into the Neurologist-Patient Relationship in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2018 Nov-Dec;20(6):279-286.

Bijlage 1

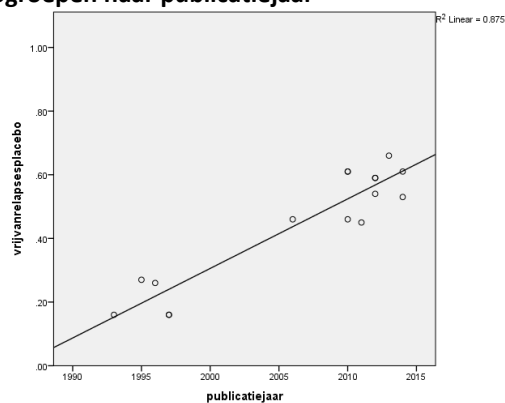
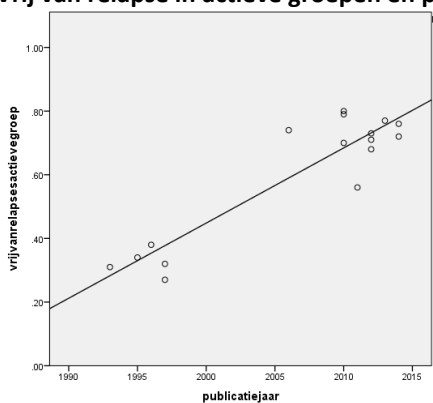
Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Interventie/controle			Follow-up duur
	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	
Cadavid et al., 2009	1. Interferon β -1a 2. Glatirameeracetaat	1. subcutaan 2. subcutaan	1. 250 μ g (om de dag) 2. 20mg/dag	104 weken
Calabresi 2012	1. Interferon β -1a 2. Interferon β -1a 3. Glatirameeracetaat	1. subcutaan 2. intramusculair 3. subcutaan	1. 44 μ g (3x/week) 2. 30 μ g (1x/week) 3. 20mg/dag	104 weken
Mikol et al., 2008	1. Interferon β -1a 2. Glatirameeracetaat	1. subcutaan 2. subcutaan	1. 44 μ g (3x/week) 2. 20mg/dag	96 weken
O'Connor et al., 2009	1. Interferon β -1a 2. Glatirameeracetaat	1. subcutaan 2. subcutaan	1. 250 μ g (om de dag) 2. 20mg/dag	104 weken
Vermersch et al., 2014	1. Teriflunomide 2. Interferon β -1a	1. oraal 2. subcutaan	1. 14mg/dag 2. 44 μ g (3x/week)	48 weken
Cohen et al., 2010	1. Fingolimod 2. interferon β -1a	1. oraal 2. intramusculair	1. 0.5mg/dag 2. 30 μ g (1x/week)	52 weken
Cohen et al., 2012	1. Alemtuzumab 2. Interferon β -1a	1. intraveneus 2. subcutaan	1. 12mg (1x/dag gedurende 5 dagen bij start van trial en 1x/dag gedurende 3 dagen na 12 maanden) 2. 44 μ g (3x/week)	104 weken
Coles et al., 2008	1. Alemtuzumab 2. Interferon β -1a	1. intraveneus 2. subcutaan	1. 12mg 1x/dag gedurende 5 dagen bij start van trial en 1x/dag gedurende 3 dagen na 12 maanden en na 24 maanden indien CD4+ T-cell $\geq 100 \times 10^6$ cells/liter) 2. 44 μ g (3x/week)	260 weken
Coles et al., 2012	1. Alemtuzumab 2. Interferon β -1a	1. intraveneus 2. subcutaan	1. 12mg (1x/dag gedurende 5 dagen bij start van trial en 1x/dag gedurende 3 dagen na 12 maanden) 2. 44 μ g (3x/week)	104 weken
Hauser et al., 2017 (2 trials)	1. Ocrelizumab 2. Interferon β -1a	1. intraveneus 2. subcutaan	1. 600mg (1x/6 maanden) 2. 44 μ g (3x/week)	96 weken

Bijlage 2. Uitkomstmaten naar publicatiejaar van studies opgenomen in de netwerkmeta-analyse

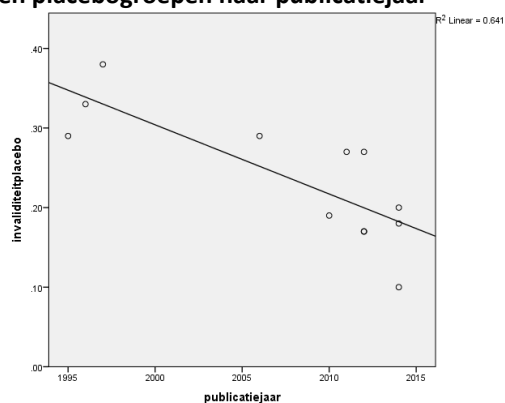
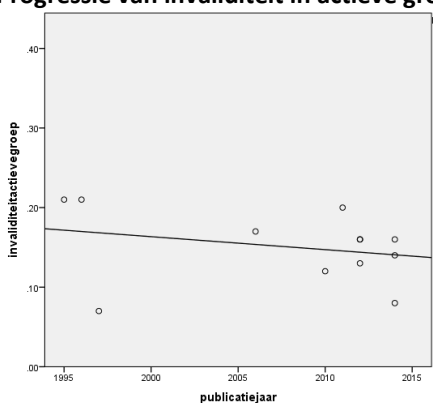
ARR in actieve groepen en placebogroepen naar publicatiejaar



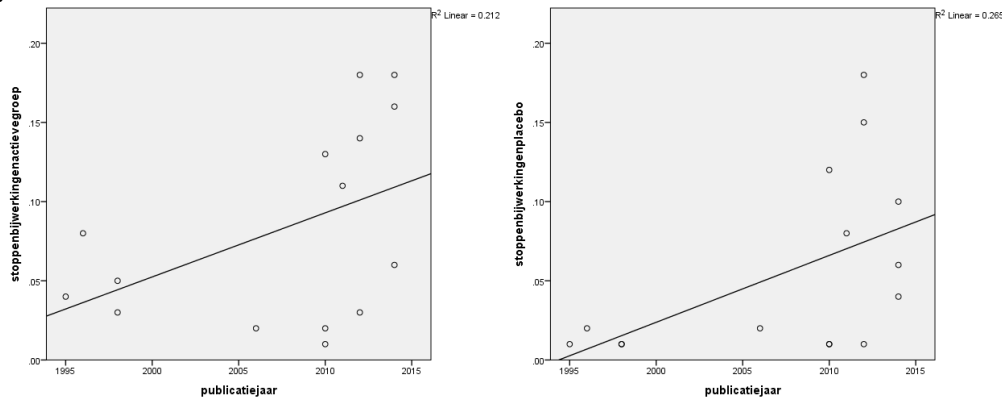
Vrij van relapse in actieve groepen en placebogroepen naar publicatiejaar



Progressie van invaliditeit in actieve groepen en placebogroepen naar publicatiejaar



Studieuitval vanwege bijwerkingen in actieve groepen en placebogroepen naar publicatiejaar



Zie ook Inusah et al. (2010), Nicholas et al. (2011), Steinvorth et al. (2013) en Röver et al. (2015), over het temporele effect van de placebogroepen op ARR en toenemende invaliditeit, waardoor een vergelijking van recente en minder recente trials een vertekende uitkomst kan geven.

Referenties

- Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasainagendra V, Cutter GR. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Dec;16(12):1414-21;
- Nicholas R, Straube S, Schmidli H, Schneider S, Friede T. Trends in annualized relapse rates in relapsing-remitting multiple sclerosis and consequences for clinical trial design. *Mult Scler.* 2011 Oct;17(10):1211-7.
- Röver C, Nicholas R, Straube S, Friede T. Changing EDSS Progression in Placebo Cohorts in Relapsing MS: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS One.* 2015 Sep 1;10(9):e0137052;
- Stevnworth SM, Röver C, Schneider S, Nicholas R, Straube S, Friede T. Explaining temporal trends in annualised relapse rates in placebo groups of randomised controlled trials in relapsing multiple sclerosis: systematic review and meta-regression. *Mult Scler.* 2013 Oct;19(12):1580-6.

5.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de respons op de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS onvoldoende is?

Inleiding

Bij patiënten bij wie met ziektemodulerende therapie gestart wordt, zal deze niet bij alle patiënten tot vrijheid van ziekteactiviteit leiden. Monitoring gericht op het detecteren van voortdurende ziekteactiviteit ondanks adequate behandeling met een ziektemodulerende therapie is daarom aangewezen.

Dit hoofdstuk geeft aanbevelingen voor behandelbeslissingen bij ziekteactiviteit tijdens behandeling met een ziektemodulerende therapie.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

De doeltreffendheid van therapie wordt door behandelaars vaak gedefinieerd als de afwezigheid van klinische relapses en ziekteactiviteit op MRI. Hierbij wordt de volledige afwezigheid van ziekteactiviteit, dus zowel klinisch als radiologisch als een goede uitkomst gezien. Er is tot nu toe geen onderzoek gedaan hoe betekenisvol deze uitkomst is vanuit het perspectief van de patiënt met MS. Relevante uitkomsten als vermoeidheid, depressie, cognitieve klachten, pijn en slaapproblemen zijn in klinische studies niet meegenomen, en het effect van ziektemodulerende therapieën op deze uitkomsten is ook nauwelijks onderzocht.

➤ *Professioneel perspectief*

Geen enkel ziektemodulerend middel is geassocieerd met een volledige afwezigheid van klinische en radiologische ziekteactiviteit. Dit wordt aangeduid met de term “no evidence of disease activity” op 3 domeinen (afkorting: NEDA-3). Namelijk: 1. geen relapses, 2. geen EDSS progressie en 3. geen nieuwe of actieve afwijkingen op MRI-hersenen. De proportie patiënten met NEDA-3 na 2 jaar behandeling was in de klinische studies 47% voor natalizumab (AFFIRM), 44% voor cladribine met een behandeling van 3,5 mg/kg lichaamsgewicht (CLARITY; Giovannoni et al. 2011), 32-39% voor alemtuzumab (CARE-MS I+II), 33% voor fingolimod (FREEDOMS), 28% voor dimethylfumaraat (DEFINE), en 23% voor teriflunomide (TEMSO). Deze proporties zijn tussen de verschillende middelen matig tot niet vergelijkbaar vanwege verschillen tussen de studie opzet, maar geven aan dat ziekteactiviteit in geen enkele studie volledig afwezig was.

Het aanwezig blijven van ziekteactiviteit na start van een ziektemodulerende behandeling is een ongunstige voorspeller voor langetermijn prognose. Dobson *et al.* lieten in een meta-analyse van interferon- β klinische studies zien dat het ontstaan van >2 nieuwe T2 laesies of gadolinium aankleurende laesies op MRI hersenen 6-24 maanden na starten behandeling geassocieerd zijn met een hoger risico op relapses en EDSS progressie (Dobson et al., 2014). Verschillende kleinere studies hebben associaties laten zien tussen de aanwezigheid van nieuwe MRI laesies en relapses tijdens de eerste 12 maanden van interferon- β behandeling, en een hoger risico op EDSS

progressie. Deze bevindingen hebben geleid tot algoritmes zoals de gemodificeerde Rio-score, waarin de aanwezigheid van relapses (0, 1, 2) en het wel (score: 1) of niet aanwezig zijn van ≥ 5 nieuwe laesies op MRI hersenen (score: 0) de eerste 12 maanden na start behandeling tot een bepaalde score leidt. Score 0 is geassocieerd met een 23% risico op EDSS-progressie over 3 jaar follow-up, score 1 met 33% progressie, en score 2 of hoger met 65% risico op progressie (Sormani et al., 2013). Als alternatief is de MAGNIMS score voorgesteld, waarin op 12 maanden < 3 nieuwe MRI laesies en geen relapsen met een 19% risico op EDSS-progressie over 2 jaar follow-up, ≥ 3 nieuwe MRI laesies zonder relapsen of < 3 laesies met 1 relapse met een 28% risico op EDSS-progressie, en ≥ 3 nieuwe laesies en een relapse of ≥ 2 relapsen met een hoog risico op EDSS progressie geassocieerd zijn (Sormani et al., 2016).

Of deze gegevens in interferon- β behandelde patiënten direct extrapoleerbaar zijn naar andere MS ziektemodulerende middelen is onduidelijk. Deze gegevens suggereren dat voor de klinische praktijk het streven naar NEDA-3 niet realistisch is, en dat met *minimal evidence of disease activity* wellicht genoeg genomen moet worden. In een longitudinale studie in de klinische praktijk werd NEDA-3 tijdens een follow-up periode van 7 jaar maar 7.9% van de meer dan 200 MS patiënten bereikt (Rotstein et al., 2015). Verschillende factoren moeten hierbij in het achterhoofd gehouden worden:

- Niet alle ziektemodulerende middelen werken direct vanaf het moment van starten, sommigen hebben een aantal maanden nodig voordat deze werkzaam zijn. Op een herhaalde MRI-hersenen 12 maanden na starten van een therapie kunnen dus ook nog nieuwe laesies te zien zijn die ontstaan zijn toen het middel nog niet werkzaam was. Bij de behandeling met natalizumab in de AFFIRM studie bereikte bijvoorbeeld in het eerste jaar van behandeling 51% van de deelnemers NEDA, vergeleken met 70% in het tweede jaar (Havrdova et al., 2009). Verschillende auteurs breken een lans voor het maken van een re-baselining MRI-hersenen na starten van een ziektemodulerende therapie (Giovannoni et al., 2015). De timing hiervoor hangt af van de snelheid van werking van een ziektemodulerende middel. De commissie adviseert in de klinische praktijk een re-baselining scan 3-12 maanden na starten van medicatie, waarbij de timing per middel kan verschillen afhankelijk van het werkingsmechanisme. Hierbij wordt de aanwezigheid van gadolinium-aankleurende laesies op deze scans gezien als teken van ziekteactiviteit en hiermee falen van ziektemodulerende middelen (Giovannoni et al., 2015).
- Interferon- β behandelde patiënten kunnen neutraliserende antilichamen maken tegen IFN- β . De frequentie van optreden hiervan werd in de klinische trials met verschillende interferon- β preparaten ingeschat op 3.3-42%. De aanwezigheid van deze antilichamen is geassocieerd met een hogere relapse rate, snellere EDSS progressie, meer ziekteactiviteit op MRI hersenen, en escalatie naar tweedelijns therapie (van der Voort et al., 2010). De commissie raadt aan om 1 en 2 jaar na starten met interferon- β therapie de afwezigheid van deze antilichamen te controleren. Indien antilichamen tegen interferon- β therapie worden aangetoond, is de commissie van mening dat behandeling met interferon- β gestaakt dient te worden. Ook bij therapie met natalizumab is de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen beschreven. De klinische relevantie hiervan staat minder vast.
- Het correcte gebruik van ziektemodulerende middelen is een voorwaarde voor werkzaamheid. Burks et al. (2017) rapporteerden in een Amerikaanse studie zowel bij orale als geïnjecteerde immunomodulerende behandelingen een therapietrouw van 73%, waarbij therapietrouw geassocieerd was met een 42% lagere kans op relapsen, en 53%

lagere kans op ziekenhuisopnames. In een Spaans cohort (Morillo Verdugo et al., 2019) werd in vergelijkbare therapietrouw van 71% gerapporteerd. Hierbij moet onvoldoende doeltreffendheid als reden van therapieontrouw in de interpretatie van deze data meegenomen worden. Deze orde van grootte sluit aan bij cijfers van de WHO (Sabate, 2003), waarbij een gemiddelde therapietrouw van 80% voor chronische medicatie en 20% voor leefstijladviezen wordt gerapporteerd. Behandelaars van mensen met MS schatten in studies bijwerkingen in als de voornaamste reden om medicatie niet in te nemen (86%), terwijl mensen met MS in verschillende “real-world studies” een scala aan reden rapporteren, waaronder vergeten van inname, bijwerkingen, ‘behandelmoeheid’, praktische bezwaren m.b.t. injectie, de perceptie van onvoldoende doeltreffendheid, en niet-realistische verwachtingen m.b.t. positieve effecten op symptomen van MS. De commissie vindt dat bij aanwijzingen voor ziekteactiviteit therapietrouw gemonitord moet worden, evenals de oorzakelijke factoren hierin bij de individuele patiënt. Indien deze factoren niet met motivering en begeleiding te ondervangen zijn, valt een switch naar een middel met vergelijkbare doeltreffendheid maar andere bijwerkingen/ gebruik karakteristieken te overwegen.

- Gegevens van randomized controlled trials en real-world observationele studies suggereren dat escalatie naar tweedelijns middelen na falen van eerstelijns therapieën geassocieerd is met een betere controle van ziekteactiviteit vergeleken met eerstelijns middelen (Trojano et al., 2017; Khatri et al., 2011; Coles et al., 2012; Spelman et al., 2015; Spelman et al., 2016; He te al., 2015; Kalincik et al., 2015; Baroncini et al., 2016; Barbin et al., 2016; Koch-Henriksen et al., 2017; Chalmer et al., 2019;). De commissie adviseert derhalve bij onvoldoende doeltreffendheid van een eerstelijns therapie bij adequaat gebruik, op te schalen naar een therapie met een betere effectiviteit. Indien ziektemoduleerende middelen onderbroken worden, moet de snelheid van omzetten afgestemd worden op de halfwaardetijd en biologische beschikbaarheid van het gestopte middel. Bij een aantal middelen kan direct zonder pauze omgezet worden, bij andere middelen zal gewacht moeten worden tot bijvoorbeeld het lymfocytengetal binnen de normaalwaarden valt. De meeste centra hebben hiervoor lokale protocollen, of de samenvatting van producteigenschappen (SmPC) of farmacotherapeutisch kompas kunnen nageslagen worden. In het geval van natalizumab en fingolimod is rebound-ziekteactiviteit na stoppen van medicatie beschreven. De meeste literatuur bestaat uit een veelvoud een individuele casuïstiek en patiënten series, waarbij rebound activiteit wordt gedefinieerd als het ontstaan van en grotere ziekteactiviteit klinische en op MRI-scan dan aanwezig bij de patiënt voor het starten van het geneesmiddel dat gestopt is. In het geval van natalizumab, was een jongere leeftijd, hoger aantal relapses en gadolinium aankleurende laesies voor start behandeling, en minder natalizumab infusies geassocieerd met een hoger risico op ziekte reactivatie na stoppen van natalizumab (Prosperini et al., 2019). Het binnen 6 weken starten met fingolimod was in relapsing remitting MS patiënten die stoppen met natalizumab geassocieerd met minder ziekteactiviteit vergeleken met starten na 8 weken (Leurs et al., 2018). In een patiënten serie van 46 patiënten trad bij 10.9% van alle patiënten waarbij met fingolimod werd gestopt 4-16 weken na staken ernstige relapses met radiologische ziekteactiviteit op (Hatcher et al., 2016).

➤ *Balans van gewenste en ongewenste effecten*

Aangezien er ook een groep mensen met een goedaardig beloop van MS is, is er een gevaar voor overbehandeling van minimale ziekteactiviteit. Meer effectieve ziektemoduleerende therapieën hebben in de regel ook een relatief hoger risico op ernstigere bijwerkingen (Merkel et al., 2017).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbevelingen*

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Deze aanbevelingen leggen vooral de nadruk op het zoveel mogelijk voorkomen van onderbehandeling van relevante voortdurende ziekteactiviteit, maar ook het voorkomen van overbehandeling van beperkt relevante ziekteactiviteit. De rol van *shared decision making* in deze afweging en hieruit volgende behandelbeslissingen wordt benadrukt.

Aanbevelingen

Bij klinische en / of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit in het afgeopen jaar onder ziektemodulerende therapie

- Evalueer of de ziekteactiviteit ontstaan kan zijn voordat het middel werkzaam was.
- Evalueer therapietrouw:
 - Motiveer patiënten met gebrekkige therapietrouw tot betere therapietrouw of overweeg een switch naar een ander ziektemodulerend middel met vergelijkbare doeltreffendheid.
- Bied patiënten onder adequate behandeling met ziektemodulerende therapie een meer doeltreffende behandeling aan bij:
 - klinisch duidelijke relapse in het afgelopen jaar op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;
 - 3 of meer nieuwe T2 laesies binnen een jaar t.o.v. de MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn;
 - gadolinium aankleurende laesies op een MRI-scan die gemaakt is op het moment dat het middel werkzaam zou moeten zijn.

Opmerking [JBd(71): Hyperlink naar 1.6

Bij minimale geïsoleerde radiologische ziekteactiviteit (1-2 nieuwe T2 laesies) onder ziektemodulerende middel in het afgelopen jaar of minimaal klinische ziekteactiviteit mogelijk passend bij een relapse in het afgelopen jaar zonder radiologische ziekteactiviteit of ziekteactiviteit na een langdurig stabiel interval:

- Continueer de ziektemodulerende therapie of switch naar een andere therapie met vergelijkbare doeltreffendheid.
- Monitor de ziekteactiviteit met MRI hersenen na 6 maanden.

Opmerking [JBd(72): Hyperlink naar 1.6

Algemeen

- Houd bij switchen van natalizumab of fingolimod naar een andere ziektemodulerende middelen rekening met de mogelijkheid van terugkerende ziekteactiviteit of “rebound”.
- Bespreek altijd met patiënt de verschillende keuze opties van ziektemodulerende middelen.

Referenties

- Barbin, L., C. Rousseau, N. Jousset, R. Casey, M. Debouverie, S. Vukusic, J. De Seze, D. Brassat, S. Wiertlewski, B. Brochet, J. Pelletier, P. Vermersch, G. Edan, C. Lebrun-Frenay, P. Clavelou, E. Thouvenot, J. P. Camdessanche, A. Tourbah, B. Stankoff, A. Al Khedr, P. Cabre, C. Papeix, E. Berger, O. Heinzlef, T. Debroucker, T. Moreau, O. Gout, B. Bourre, A. Creange, P. Labauge, L. Magy, G. Defer, Y. Foucher, D. A. Laplaud, Cfsep and O. groups. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 2016. 86(8): 771-778.
- Baroncini, D., A. Ghezzi, P. O. Annovazzi, B. Colombo, V. Martinelli, G. Minonzio, L. Moiola, M. Rodegher, M. Zaffaroni and G. Comi. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler* 2016. 22(10): 1315-1326.
- Chalmer TA, Kalincik T, Laursen B, Sorensen PS, Magyari M; Members of Danish Multiple Sclerosis Group. Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy. *J Neurol*. 2019 Feb;266(2):306-315.
- Coles, A. J., C. L. Twyman, D. L. Arnold, J. A. Cohen, C. Confavreux, E. J. Fox, H. P. Hartung, E. Havrdova, K. W. Selmaj, H. L. Weiner, T. Miller, E. Fisher, R. Sandbrink, S. L. Lake, D. H. Margolin, P. Oyuela, M. A. Panzara, D. A. Compston and C.-M. I. investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012. 380(9856): 1829-1839.
- Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon- β : is there a role for MRI? *Neurology*. 2014 Jan 21;82(3):248-54.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329-37
- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33.
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol*. 2016 Jul 1;73(7):790-4.
- Havrdova E1, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254-60.
- He, A., T. Spelman, V. Jokubaitis, E. Havrdova, D. Horakova, M. Trojano, A. Lugaresi, G. Izquierdo, P. Grammond, P. Duquette, M. Girard, E. Pucci, G. Iuliano, R. Alroughani, C. Oreja-Guevara, R. Fernandez-Bolanos, F. Grand'Maison, P. Sola, D. Spitaleri, F. Granella, M. Terzi, J. Lechner-Scott, V. Van Pesch, R. Hupperts, J. L. Sanchez-Menoyo, S. Hodgkinson, C. Rozsa, F. Verheul, H. Butzkueven, T. Kalincik and M. S. S. Group. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015. 72(4): 405-413.
- Kalincik, T., D. Horakova, T. Spelman, V. Jokubaitis, M. Trojano, A. Lugaresi, G. Izquierdo, C. Rozsa, P. Grammond, R. Alroughani, P. Duquette, M. Girard, E. Pucci, J. Lechner-Scott, M. Slee, R. Fernandez-Bolanos, F. Grand'Maison, R. Hupperts, F. Verheul, S. Hodgkinson, C. Oreja-Guevara, D. Spitaleri, M. Barnett, M. Terzi, R. Bergamaschi, P. McCombe, J. Sanchez-Menoyo, M. Simo, T. Csepany, G. Rum, C. Boz, E. Havrdova, H. Butzkueven and M. S. S. 9 Group. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015. 77(3): 425-435.
- Khatri, B., F. Barkhof, G. Comi, H. P. Hartung, L. Kappos, X. Montalban, J. Pelletier, T. Stites, S. Wu, F. Holdbrook, L. ZhangAuberson, G. Francis, J. A. Cohen and T. S. Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011. 10(6): 520-529.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
- Koch-Henriksen, N., M. Magyari, F. Sellebjerg and P. Soelberg Sorensen. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult Scler* 2017. 23(2): 234-241.
- Leurs Cyra E, Zoé LE van Kempen, Iris Dekker, Lisanne J Balk, Mike P Wattjes, Theo Rispens, Bernard MJ Uitdehaag, Joep Killestein. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler*. 2018 Oct; 24(11): 1453-1460.
- Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):658-665.
- Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 29;12:1756286419837809.
- Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):152-8.
- Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Gallo A, Kappos L, Marrosu MG, Martinelli V, Prosperini L, Rocca MA, Rovira A, Sprenger T, Stromillo ML, Tedeschi G, Tintorè M, Tortorella C, Trojano M, Montalban X, Pozzilli C, Comi G, De Stefano N; MAGNIMS study group. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 2016 Jul 12;87(2):134-40.
- Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Stromillo MI, Montalban X, De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):605-12.

- Spelman, T., L. Mekhael, T. Burke, H. Butzkueven, S. Hodgkinson, E. Havrdova, D. Horakova, P. Duquette, G. Izquierdo, F. Grand'Maison, P. Grammond, M. Barnett, J. Lechner-Scott, R. Alroughani, M. Trojano, A. Lugaresi, F. Granella, E. Pucci, S. Vucic and M. S. S. Group. Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016. 23(4): 729-736.
- Spelman, T., T. Kalincik, A. Zhang, F. Pellegrini, H. Wiendl, L. Kappos, L. Tsvetkova, S. Belachew, R. Hyde, F. Verheul, F. Grand-Maison, G. Izquierdo, P. Grammond, P. Duquette, A. Lugaresi, J. Lechner-Scott, C. Oreja-Guevara, R. Hupperts, T. Petersen, M. Barnett, M. Trojano and H. Butzkueven. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015. 2(4): 373-387.
- Trojano, M., M. Tintore, X. Montalban, J. Hillert, T. Kalincik, P. Iaffaldano, T. Spelman, M. P. Sormani and H. Butzkueven. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(2): 105-118.
- van der Voort LF, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010 Apr;67(4):402-7.

5.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met relapsing remitting MS in het geding is?

Inleiding

Alle geregistreerde ziektemodulerende middelen voor relapsing remitting MS kunnen gepaard gaan met bijwerkingen en ongewenste neveneffecten, waarbij door de bank genomen middelen met een grotere effectiviteit op het onderdrukken van ziekteactiviteit ook een groter risico op schadelijke neveneffecten met zich meebrengen (Klotz et al., 2019). Zelfs bij langdurige behandeling met een middel als interferon- β is redelijk recent een zeldzame bijwerking, namelijk trombotische microangiopathie, bij langdurig behandelde patiënten gerapporteerd (Vosouhgi et al., 2014). Naast waakzaamheid voor ziekteactiviteit tijdens behandeling met een ziektemodulerend middel, is dus ook waakzaamheid geboden voor bekende en onbekende ongewenste neveneffecten.

Deze neveneffecten vereisen soms het staken van een ziektemodulerende middel, en opstarten van een andere ziektemodulerende middel.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Binnen het proces van “shared-decision making” gaan patiënt en zorgverlener in gesprek om samen de balans tussen mogelijke voordelen en risico’s van een behandeling voor de individuele patiënt in kaart te brengen. Hierbij schatten in een Duitse studie (Heesen et al., 2010, 2017) patiënten het risico van bijvoorbeeld een progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) hoger in dan neurologen, maar vinden ze ook een hoger risico acceptabel. In een online-onderzoek met gevalideerde vragenlijst in meerdere Europese landen, werden risico’s door 41% van deelnemers correct ingeschat, waarbij een correcte inschatting vooral gegeven werd door deelnemers met een hoger opleidingsniveau, eerder gebruik van een ziektemodulerende therapie, en niet-rolstoel gebonden deelnemers (Giordano et al., 2018). De mate waarin patiënten deelnemen aan veiligheids-monitoring programma’s is beperkt onderzocht.

Professioneel perspectief

Bijna alle ziektemodulerende middelen voor MS zijn geassocieerd met onderdrukking van het immuunsysteem. Dit betekent praktisch dat deze behandelingen geassocieerd zijn met (1) lymfopenie of functionele beperking van lymfocyt werking, (2) opportunistische of toegenomen infecties, (3) hoger risico op secundaire maligniteit welke met infecties geassocieerd zijn, (4) verminderde respons op vaccinaties, en (5) ook een hoger risico op toegenomen auto-immuniteit door onderdrukking van regulerende mechanismen (Klotz et al., 2019). Deze risico’s verschillen tussen individuele ziektemodulerende middelen, en voor al deze middelen geldt dat een monitorprogramma op maat deze risico’s zo veel mogelijk moet beheersen (“*risk mitigation strategies*”). Een screening voor starten op veel voorkomende risico’s is gebruikelijk, zoals controle van vaccinatiestatus (en eventueel vaccinatie voor varicella zoster virus en hepatitis B). Controle op

relevante infecties als tuberculose. Bij vrouwelijke patiënten wordt bijvoorbeeld een jaarlijkse screening op het humaan papillomavirus aanbevolen bij gebruik van alemtuzumab. Hierbij geldt dat de meeste monitoringsprogramma's gevormd zijn naar veiligheidsdata verzameld in studies die over het algemeen 2 jaar duurden, en extensie studies. De omvang van sommige risico's werd pas bekend in de post-marketing studies, zoals letale ontstekingsreacties bij daclizumab waardoor dit middel voor MS niet meer beschikbaar is, en cardiovasculaire complicaties bij alemtuzumab. Mogelijke risico's van ziektemodulerende middelen op de zeer lange termijn zijn nog beperkt in kaart gebracht. Als voorbeeld kan hier dienen dat een verhoogd risico op verschillende maligniteiten bij iatrogene immuunsuppressie bij ontvangers van donororganen en patiënten met HIV/AIDS ook pas op hele lange termijn zichtbaar werden (Gruhlich et al., 2007). Voor risicobeheersing van bekende risico's hebben de meeste individuele centra werkafspraken, en worden richtlijnen geboden in het farmacotherapeutisch kompas en de SmPC-teksten.

Indien de risico's niet beheerst kunnen worden met aanvullende maatregelen of tijdelijke onderbreking van een middel, kan switch naar een andere ziektemodulerende middel overwogen worden. Tevens kan indien veiligheid in het geding is en geen aanwijzingen zijn voor ziekteactiviteit dit zelfs als additioneel argument voor het staken van een ziektemodulerende middel gezien worden (zie hoofdstuk 5.5). Hierbij dienen veranderende omstandigheden, zoals kinderwens of ziekteactiviteit op MRI geïnventariseerd te worden, om doelmatig een nieuwe therapie in te stellen. De keuze van een ziektemodulerende middel zal met dezelfde overwegingen plaatsvinden als het starten van een ziektemodulerende middel (zie hoofdstuk 5.2).

Bij het omzetten van een ziektemodulerend middel zal de timing hiervan afhangen van de aard van de bijwerking, en van het werkingsmechanisme en de halfwaardetijd van het middel dat gestopt wordt. Hiervoor hebben de meeste centra eigen richtlijnen en werkafspraken, die beperkt evidence based zijn. In de praktijk wordt er meestal gevaren op de variabelen duur van onderbreking, en herstel van een lymfopenie als correlaat van werkzaamheid voorgaande behandeling. Hierbij moet rekening gehouden worden met 'rebound' ziekteactiviteit in het geval van natalizumab en fingolimod. Het interval tussen twee opeenvolgende middelen mag dus niet te lang zijn, maar ook niet te kort. Een ernstige complicatie van behandeling met natalizumab is reactivatie van het JC polyomavirus, wat kan leiden tot een mogelijk letale progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (Ho et al., 2017). In het geval van natalizumab is switch naar een andere ziektemodulerend middel ook geassocieerd met een hoger risico op "carry-over PML" (ofwel, PML die in eerste maanden na staken van natalizumab is ontstaan). Om dit te voorkomen wordt een interval tussen twee opeenvolgende behandelingen geadviseerd, met – vooral bij switch naar middelen met een irreversibel werkingsmechanisme – herhalen van beeldvorming en liquor PCR op JCV DNA, kort voor start van de alternatieve therapie waarbij aandacht moet zijn dat vals-negatieve liquor PCR uitslagen op JCV DNA zeker bij kleinere PML laesies voorkomen (Wijburg et al. 2018). Sommige auteurs adviseren in plaats daarvan overbruggende therapieën (Giovannoni et al., 2016).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Intensieve monitoring programma's kunnen door patiënten als belastend ervaren worden. Hierbij dient het risico op een ongewenst neveneffect en de mogelijke ernst hiervan tegen de belasting van deze programma's afgewogen te worden.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Deze aanbevelingen leggen de nadruk op het bewaken van de veiligheid van patiënt, zonder dat er uitgebreid wordt stilgestaan bij de belasting hiervan. De rol van “shared-decision making” in de aanvaardbaarheid van eventuele veiligheidsrisico’s wordt benadrukt. Specifieke therapiegebonden risico’s en strategieën worden niet besproken, hiervoor worden zorgverleners naar de SmPC-teksten verwezen.

Aanbevelingen

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Monitor de bijwerkingen van individuele middelen volgens de SmPC, Farmacotherapeutisch kompas en lokale protocollen.
- Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens
- Stem de timing van het stoppen en starten af op de complicaties van het te snel starten (carry-over PML, opportunistische infecties) versus complicaties van het te laat starten (rebound ziekteactiviteit fingolimod en natalizumab).

Referenties

- Giordano Andrea, Katrin Liethmann, Sascha Köpke, Jana Poettgen, Anne Christin Rahn, Jelena Drulovic, Yesim Beckmann, Jaume Sastre-Garriga, Ian Galea, Marco Heerings, Peter Joseph Jongen, Eik Vettorazzi, Alessandra Solari, Christoph Heesen, on behalf of the AutoMS group. Risk knowledge of people with relapsing-remitting multiple sclerosis – Results of an international survey. PLoS One. 2018; 13(11): e0208004. Published online 2018 Nov 29. doi: 10.1371/journal.pone.0208004
- Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnanapavan S, Schmierer K. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. Pract Neurol. 2016 Oct;16(5):389-93
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. 2007 Jul 7;370(9581):59-67.
- Heesen C, Kleiter I, Nguyen F, Schäffler N, Kasper J, Köpke S, Gaissmaier W. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. Mult Scler. 2010 Dec;16(12):1507-12.
- Heesen C, Kleiter I, Meuth SG, Krämer J, Kasper J, Köpke S, Gaissmaier W. Benefit-risk perception of natalizumab therapy in neurologists and a large cohort of multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 2017 May 15;376:181-190.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol. 2017 Nov;16(11):925-933.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
- Vosoughi R, Marriott JJ. Thrombotic microangiopathy in Interferon Beta treated multiple sclerosis patients: Review of literature and report of two new cases. Mult Scler Relat Disord. 2014 May;3(3):321-5.
- Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, de Vos M, Warnke C, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Killestein J, Wattjes MP. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2018 Jul 1;75(7):827-833.

5.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met relapsing remitting MS eruit te zien?

Inleiding

Er zijn veel studies gedaan over wanneer er gestart moet worden met immunomodulerende middelen. Er zijn daarentegen geen gerandomiseerde studies gedaan over het moment waarop gestopt zou kunnen worden met behandeling. De interferonen- β zijn beschikbaar gekomen in de jaren 90 en er zijn dus mensen die de medicatie meer 20 jaar gebruiken. Het is onduidelijk of het zinvol is om dit door te gebruiken.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Professioneel perspectief

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat met het langer duren van de ziekte en met het stijgen van de leeftijd de inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt (Tremlett et al., 2008; Tortorella et al., 2005). Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is het dus de vraag of het zinvol is om deze medicijnen te blijven gebruiken indien patiënten ouder zijn en langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit meer hebben laten zien.

Daarnaast is er een subgroep van patiënten met MS waarvan het natuurlijk beloop mild is. Het zou goed kunnen dat patiënten die langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit hebben laten zien tot deze groep behoren en dus ook zonder behandeling het goed zouden doen.

Aan de andere kant is MS een chronische ziekte waar je niet van kan genezen. Er is de mogelijkheid dat door het stoppen van de ziektemodulerende therapie een nieuwe relapse optreedt waardoor patiënten achteruit gaan. Mogelijk dat er ook snellere achteruitgang van ziekteprogressie kan zijn - los van relapses - in mensen die stopten met ziektemodulerende therapie ten opzichte van de mensen die doorgingen met behandeling (Kister et al. 2016).

Er zijn meerdere observationele studies verricht over de mate van optreden van ziekteactiviteit na stoppen van ziektemodulerende middelen. Het gaat hier voornamelijk over het stoppen met de middelen interferon- β en glatirameeracetaat.

Olival et al (2013) beschrijven 40 patiënten met relapsing remitting MS die gedurende 5 jaar stabiel waren en stopten met hun behandeling. Bij een follow-up van 13 tot 86 maanden kregen 4 patiënten (10%) een relapse en daarnaast 2 patiënten (5%) radiologische ziekte activiteit.

Kister et al (2016) keken in MSbase naar de gevolgen van stoppen. 485 stoppers werden vergeleken met 854 patiënten die de behandeling continueerden. Alle patiënten mochten de afgelo-

pen 5 jaar geen relapse gehad hebben. 36% van de patiënten die stopten kreeg een relaps, vergeleken met 38% van de patiënten die de behandeling continueerden. Tijd tot het optreden van een relapse was voor beide groepen vergelijkbaar. Een jongere leeftijd was geassocieerd met een grotere kans op het optreden van een relaps. Patiënten die stopten hadden een iets hogere kans op het optreden van progressie (aHR=1.4). Een hogere leeftijd gaf een hogere kans op het optreden van progressie. Nadeel van deze studie is dat het bij meer dan de helft van de patiënten de reden van stoppen onbekend was.

In de studie van Bsteh et al (2017) kreeg 44% van 221 relapsing remitting MS patiënten een relapse na stoppen met een ziektemodulerende middel. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 38 jaar en zij hadden gemiddeld 4.2 jaar behandeling gehad. De meest voorkomende reden om te stoppen met het middel was het optreden van bijwerkingen. Een leeftijd van ouder dan 44 jaar en meer dan 3 jaar geen relapse tijdens een ziektemodulerende middel waren geassocieerd met een sterk verlaagde kans op het optreden van een relapse na stoppen met een ziektemodulerende middel.

Fagius et al (2017) beschrijven 55 patiënten die stopten met eerstelijns therapie en vergeleken deze met 15 patiënten die stopten met natalizumab. In de natalizumab groep trad bij 2/3 ziekteactiviteit op, bij ongeveer de helft van de stoppers was dit forse activiteit. Bij stoppen met eerstelijnsmedicatie trad bij 1/3 milde ziekte activiteit op.

Birnbaum et al (2017) beschrijven 77 patiënten met secundair progressieve MS en 17 patiënten met relapsing remitting MS die stopten met een ziektemodulerende middel nadat zij minimaal 2 jaar geen inflammatoire ziekte activiteit hadden. 12% van de secundair progressieve MS en 59% van de relapsing remitting MS had terugkeer van ziekteactiviteit binnen 2 jaar na stoppen. Een lagere leeftijd was geassocieerd met meer kans op het optreden van ziekte activiteit.

In de Verenigde Staten hebben Hua et al (2018) 178 patiënten die ouder zijn dan 60 jaar en gestopt zijn met een ziektemodulerende middel bekeken. Er trad slechts bij 1 patiënt een relapse op, 10% besloot toch weer te starten met ziektemodulerende middelen.

In het onderzoek van Yano et al (2019) werden 69 patiënten met relapsing remitting MS die stopten met een ziektemodulerende middel vergeleken met 69 patiënten die een ziektemodulerende middel continueerden. Patiënten moesten minimaal 2 jaar stabiel zijn voor stop van het ziektemodulerende middel. Er was geen verschil in de tijd tot het optreden van een relapse of radiologische ziekte activiteit. Patiënten jonger dan 45 jaar hadden meer kans op het optreden van inflammatoire ziekte activiteit.

Bij het stoppen met natalizumab en fingolimod is een sterke terugkeer van ziekte activiteit beschreven (Killestein et al., 2010; Hatcher et al., 2016).

In observationele studies krijgt meer dan 50% van patiënten die stoppen met ziektemodulerende therapie weer hernieuwde ziekteactiviteit (Kister et al., 2016), maar deze ziekteactiviteit was vergelijkbaar bij mensen die het middel continueerden. Wel hadden mensen die stopten meer achteruitgang in beperkingen, gemeten op de EDSS. Over het algemeen genomen werden succesvolle stoppers gekenmerkt door de afwezigheid van relapses en MRI laesies voorafgaande aan het stoppen, waarbij ook een hogere leeftijd geassocieerd was met minder kans op terugkerende ziekteactiviteit (Kister et al., 2016; Birnbaum et al., 2017; Bsteh et al., 2017). Hierbij zijn

drempelwaarden van 45-60 jaar voorgesteld, waarbij Vaughn et al. in een recent review 60 jaar propageren (Vaughn et al., 2019).

De werkgroep is van mening dat de kans op het optreden van inflammatoire ziekte activiteit na stoppen van een ziektemodulerend middel te onzeker is en vindt derhalve dat terughoudendheid geboden is bij het stoppen van een ziektemodulerend middel. Dit geldt zeker voor de middelen natalizumab en fingolimod.

Wel vindt de werkgroep dat stoppen overwogen kan worden als de ziekte langere tijd geen inflammatoire ziekte activiteit heeft laten zien onder eerstelijns middelen. Er is gekozen voor een termijn van 5 jaar. Uit bovenstaande observationele studies komt naar voren dat leeftijd een belangrijke voorspellende factor is voor het opnieuw optreden van inflammatoire ziekte activiteit. Er wordt daarom geadviseerd om terughoudend te zijn bij het stoppen van een ziektemodulerend middel bij patiënten jonger dan 45 jaar en het stoppen van ziektemodulerende middelen bij patiënten ouder dan 60 jaar sterk te overwegen.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Uit de bespreking volgt dat er bij wel of niet continueren van ziektemodulerende middelen een zo optimaal mogelijk balans gevonden dient te worden voor de individuele patiënt met relapsing remitting MS tussen continueren dan wel stoppen van een ziektemodulerende middel waarbij zoveel mogelijk gestreefd dient te worden naar zowel niet over- als onder behandelen van de patiënt.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat bij langere ziekteduur en stijgen van de leeftijd inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt. Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is enerzijds de vraag of het zinvol is om ziektemodulerende middelen te continueren bij ouder wordende patiënten die langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit meer hebben laten zien. Ook omdat er een subgroep van patiënten met MS is waarvan het natuurlijk beloop mild is. Aan de andere kant is MS een chronische ziekte waar je niet van kan genezen. Er is de mogelijkheid dat door het stoppen van het ziektemodulerend middel een nieuwe relapse optreedt waardoor patiënten achteruit gaan.

Gezien bovenstaande is het advies om ziektemodulerende middelen te continueren bij patiënten die klinisch en radiologisch stabiel zijn en er geen veiligheidsissues of bijwerkingen zijn. Bespreek wel met de patiënt de mogelijkheid tot stoppen van een eerstelijns ziektemodulerend middel bij prognostisch gunstige factoren voor het uitblijven van ziekteactiviteit of als patiënten al meerdere jaren progressief achteruit gaan zonder tekenen van inflammatoire ziekteactiviteit. Gezien de risico's op terugkeren van inflammatoire ziekteactiviteit bij patiënten die tweedelijns middelen gebruiken worden in principe - zolang er geen contra-indicaties bestaan - de middelen gecontinueerd.

Aanbevelingen

Zolang patiënten met relapsing remitting MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerende middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben:

- Continueer het huidige middel.
- Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.
- Monitor patiënt met behulp van een MRI:
 - In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast, alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden
 - Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerende middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.
- Bespreek met patiënt met relapsing remitting MS de mogelijkheid tot stoppen van een eerstelijns ziektemodulerend middel bij prognostisch gunstige factoren voor het uitblijven van ziekteactiviteit:
 - minimaal 5 jaar geen relapses van de MS
 - minimaal 5 jaar geen achteruitgang van EDSS-score
 - geen ziekte activiteit op MRI-hersenen.
 - leeftijd:
 - jonger dan 45 jaar: wees terughoudend met het stoppen van een ziektemodulerend middel
 - tussen 45 en 60 jaar: overweeg te stoppen
 - ouder dan 60 jaar: overweeg sterk te stoppen
- Bepaal neutraliserende antilichamen bij gebruik van interferon- β aan het eind van jaar 1 of 2, of op een later moment indien deze niet eerder bepaald zijn.
- Bespreek met patiënt met secundair progressieve MS zonder aanwijzingen voor inflammatoire ziekteactiviteit gedurende de laatste 5 jaar de mogelijkheid tot stoppen van het ziektemodulerende middel.
- Bij patiënten die langdurig klinisch en radiologisch stabiel zijn onder tweedelijnsmedicatie en geen ziekteprogressie laten zien wordt in principe de medicatie gecontinueerd (zolang er geen contra-indicaties bestaan om het middel te continueren).

Opmerking [JBd(73)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(74)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(75)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(76)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(77)]: Hyperlink naar 1.6

Opmerking [JBd(78)]: Hyperlink naar 1.6

Referenties

- Birnbaum G. Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. Int J MS Care. 2017 Jan-Feb;19(1):11-14.
- Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors. Mult Scler. 2017 Aug;23(9):1241-1248.

- Fagius J, Feresiadou A, Larsson EM, Burman J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Feb;12:82-87.
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol*. 2016 Jul 1;73(7):790-4.
- Hua LH, Fan TH, Conway D, Thompson N, Kinzy TG. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(5):699-708.
- Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, Seewann A, van Oosten BW, Uitdehaag BM, Polman CH. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):392-5.
- Kister I, Spelman T, Alroughani R, Lechner-Scott J, Duquette P, Grand'Maison F, Slee M, Lugaresi A, Barnett M, Grammond P, Iuliano G, Hupperts R, Pucci E, Trojano M, Butzkueven H; MSBase Study Group. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1133-7.
- Olival GS, Lima BM, Sumita LM, Serafim V, Fink MC, Nali LH, Romano CM, Thomaz RB, Cavenaghi VB, Tilbery CP, Penalva-de-Oliveira AC. Multiple sclerosis and herpesvirus interaction. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):727-30.
- Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D, Fuiani A, Di Monte E, Simone IL, Giaquinto P, Livrea P, Trojano M. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005 Dec 15;239(1):95.
- Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V; UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1368-74. doi: 10.1136/jnnp.2008.145805. Epub 2008 Jun 5.
- Yano H, Gonzalez C, Healy BC, Glanz BI, Weiner HL, Chitnis T. Discontinuation of disease-modifying therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect on clinical and MRI outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jul 25;35:119-127.

Hoofdstuk 6 Behandeling patiënten met secundair progressieve MS

Uitgangsvragen

- 6.1 Bij welke patiënten met secundair progressieve MS zijn ziektemodulerende middelen geïndiceerd?
- 6.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan gestart worden bij patiënten met secundair progressieve MS?
- 6.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met secundair progressieve MS die onder behandeling zijn?
- 6.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met secundair progressieve MS in het geding is?
- 6.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met secundair progressieve MS eruit te zien?

6.1 Bij welke patiënten met secundair progressieve MS zijn ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Inleiding

Uit studies toen er nog geen ziekte modulerende middelen beschikbaar waren en andere diagnostische criteria werden gehanteerd, blijkt dat circa dertig procent van de patiënten met relapsing remitting MS na tien jaar te maken krijgt met een nieuwe MS-fase: secundair progressieve MS (Weinshenker et al., 1989).^[1] Uit meer recentere studies worden lagere puntschattingen genoemd, namelijk 15% tot 30% lifetime risk (Thompson et al., 2018; Lorscheider et al., 2016). De frequentie van relapses neemt dan over de tijd af, mensen bemerken dat er progressie is van klachten, met name qua mobiliteit. Dit kan zich onder andere uiten in moeilijker kunnen lopen of in verlies van evenwicht en problemen met de mictie. Het moment van optreden van secundaire progressie en tempo van achteruitgang bepalen de lange termijn prognose. Het voorkomen van overgang van relapsing remitting MS naar secundair progressieve MS is daarom een essentieel therapeutisch doel.

Definitie

Voor de definities 'progressieve MS' en bevestigde ziekteprogressie zie 1.6 Definities en begrippen.

Zoeken en selecteren van literatuur

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep tien systematische literatuuranalyses (één per geneesmiddel) verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met secundair progressieve MS de netto-baten in vergelijking met een placebo bij het starten van een behandeling met:

Eerstelijns middelen

- interferon- β /peginterferon- β
- glatirameeracetaat
- teriflunomide
- dimethylfumaraat

^[1] Zie ook <https://msvereniging.nl/wat-is-multiple-sclerose/soorten-ms/> datum: oktober 2018

Tweedelijns middelen

- fingolimod
- natalizumab
- ocrelizumab
- cladribine
- mitoxantron

Derdelijns middelen

- alemtuzumab

Bron voor de literatuuranalyse was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen. De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane voor de bovenstaande PICO-vraagstellingen.

De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse richtlijnwerkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de 'Cochrane Database of Systematic Reviews', Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden geïncludeerd en/of studies over cladribine werden geïncludeerd. Ter informatie: in de Europese richtlijn werd cladribine niet meegenomen, de Nederlandse werkgroep achtte informatie over de werkzaamheid en veiligheid van cladribine wenselijk.

Er werd geen systematische review gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed; er kon dus geen RCT over cladribine worden geïncludeerd.³¹ Door de werkgroep werd een recent gepubliceerde RCT (Kapoor et al., maart 2018) over natalizumab versus placebo aangedragen.

Nota bene: in de Europese richtlijn werd tevens één extensie-studie (Kuhle et al., 2016) over interferon- β -1b geïncludeerd. Deze wordt – in navolging van de Europese richtlijn – kort besproken onder het kopje professioneel perspectief. Deze extensiestudie rapporteert onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel)
Type patiënten	- Patiënten met secundair progressieve MS
Interventie	Eerstelijns middelen - Interferon- β /peginterferon- β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethylfumaraat Tweedelijns middelen - fingolimod - natalizumab - ocrelizumab - cladribine - mitoxantron Derdelijns middelen - alemtuzumab

³¹ Er werd één internationale cohortstudie gevonden waarin een groot aantal patiënten werd geïncludeerd en waarin met behulp van propensity scores een RCT werd geëmuleerd. Zie professioneel perspectief.

Controle	- placebo
Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - "Annual Relapse Rate" - proportie vrij van een relapse - toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies t.o.v. baseline) - gadolinium aankleurende laesies (aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies/volume; aantal studiedeelnemers met minimaal één actieve laesie tijdens follow-up) <p><u>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA) (kritieke uitkomstmaat)</u></p> <p><u>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mortaliteit
Type setting	- ziekenhuis (2 ^e en 3 ^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig
<p>* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p>	

Zes RCTs (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Hartung et al., 2002; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004; Kapoor et al., 2018) werden meegenomen in de literatuuranalyse.³² In appendix 3 van de Europese richtlijn staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld.³³

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De meeste trials waren multicenter trials. Alle trials werden door de industrie gesponsord. De middelen interferon- β -1a, interferon- β -1b, mitoxantron en natalizumab werden ieder afzonderlijk vergeleken met een placebo.

Studiepopulaties

³² In feite waren dit er zes, maar één RCT had betrekking op mitoxantron. Dit middel voldoet niet aan de inclusiecriteria (zie selectietabel).

³³ Er werd één studie over cladribine geëxcludeerd. De reden hiervan is dat in de betreffende studie (Rice et al., 2000) de resultaten van patiënten met primair en secundair progressieve MS niet werden uitgesplitst.

Twee RCTs (Andersen et al., 2004; SPECTRIMS Study Group, 2001) onderzochten interferon- β -1a, twee RCTs (Panitch et al., 2004; European Study Group on interferon- β -1b in secondary progressive MS, 1998) interferon- β -1b, één RCT mitoxantron (Hartung et al., 2002) en één RCT natalizumab (Kapoor et al., 2018). De studiegrootte varieerde tussen de 124 en 939 patiënten. Meer vrouwen dan mannen werden geïncludeerd (% vrouwen varieerde van 51% tot 63%). De gemiddelde leeftijd varieerde van 40 tot 47 jaar. De initiële EDSS-score bij de start van het onderzoek varieerde van 4.45 tot 6.0. De follow-up duur was in alle studies 156 weken, behalve in Hartung et al. (2002) en Kapoor et al. (2018). In deze studies was de follow-up duur 104 respectievelijk 108 weken. De ziekteduur -gerekend vanaf het moment van diagnosestelling- varieerde van 9 tot bijna 17 jaar. De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 4 RCTs

	Inclusiecriteria en exclusiecriteria
European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998 EU-SPMS	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Outpatients eligible for randomization had a clinically or laboratory supported definite diagnosis of MS. Secondary progression was defined as a period of deterioration, independent of relapses, sustained for at least 6 months, and that followed a period of relapse remitting MS. Superimposed relapses were allowed. 2) Patients were aged 18-55 years, with a baseline EDSS score of 3.0-6.5 inclusive and a recorded history of either two relapses or more or 1.0 point or more increase in EDSS in the previous two years. <p>Exclusion criteria:</p> <p>Immunosuppressive or immunomodulatory treatment and other putative treatments for MS were not permitted for defined periods before entry into the study.</p>
SPECTRIMS Study Group, 2001	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eligible patients had clinically definite SPMS, defined as progressive deterioration of disability for at least 6 months with an increase of at least 1 EDSS point over the last 2 years (or 0.5 point between EDSS score of 6.0 and 6.5), with or without superimposed exacerbations, following an initial RR course. 2) At study entry, patients were between 18 and 55 years old, with EDSS scores from 3.0 to 6.5 and pyramidal functional score of at least 2. <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) immunosuppressive or immunomodulatory treatments during the previous 3 to 12 months depending on the drug, 2) prior treatment with interferon or total lymphoid irradiation, 3) corticosteroid use or a disease exacerbation in the previous 8 weeks, 4) severe concurrent illness, and 5) pregnancy or lactation. Potentially fertile women were required to use effective contraception.
Hartung et al., 2002 the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (M1MS)	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) age 18–55 years, 2) stepwise progression of disability between clinical relapses (progressive relapsing multiple sclerosis, also termed worsening relapsing–remitting multiple sclerosis) or gradual progression of disability with or without superimposed clinical relapses (secondary progressive multiple sclerosis), 3) score on the Kurtzke EDSS9 of 3-0–6-0, 4) worsening of 1-0 or more EDSS points during the 18 months before enrolment, 5) left-ventricular ejection fraction greater than 50%; 6) values within the normal range for white-blood-cell count (more than $4 \times 10^9/L$), neutrophil count (more than $2 \times 10^9/L$), and platelet count (more than $100 \times 10^9/L$). <p>Exclusion criteria:</p>

	<p>1) clinical relapse or treatment with glucocorticosteroids for at least 8 weeks before enrolment,</p> <p>2) previous treatment with mitoxantrone, interferons, glatiramer acetate, cytotoxic drugs, or</p> <p>3) total-body lymphoid irradiation.</p>
<p>Andersen et al., 2004</p> <p>The Nordic SPMS Study Group</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>1) Patients aged 18–65 years were eligible for inclusion in this trial if they had a diagnosis of clinically definite MS17 for at least 1 year, and which was classified as SPMS with an EDSS score below 7.0.</p> <p>2) Patients had had a prior history of RRMS and had experienced progressive deterioration of disability for at least 6 months, with an increase of at least 1.0 point on the EDSS in the previous 4 years (or 0.5 points if the entry EDSS score was 6.0 or 6.5), with or without superimposed exacerbations.</p> <p>3) Patients were in a stable neurological condition for the 4 weeks preceding study day 1.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>Exclusion criteria were similar to those used in previous IFN beta trials (Spectrims study group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998)</p>
<p>Panitch et al., 2004</p> <p>The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>1) age 18 to 65 years,</p> <p>2) clinically definite or laboratory supported definite MS of at least 2 years' duration,</p> <p>3) a history of at least one relapse followed by progressive deterioration sustained for at least 6 months,</p> <p>4) an EDSS score at screening of 3.0 to 6.5 inclusive, and</p> <p>5) an increase in EDSS score of at least 1.0 point in the 2 years prior to screening (at least a 0.5-point increase for subjects with a screening EDSS score of 6.5).</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>1) received treatment with systemic corticosteroids or adrenocorticotropic hormone within 60 days before the screening visit,</p> <p>2) were previously treated with any IFNβ, monoclonal antibody, cladribine, or total lymphoid irradiation, or</p> <p>3) received cytotoxic or immunosuppressive therapy, glatiramer acetate, or other investigational drug within 6 months before the screening visit.</p>
<p>Kapoor et al., 2018</p> <p>ASCEND</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>1) onset of secondary progressive multiple sclerosis 2 or more years before enrolment,</p> <p>2) expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 3.0–6.5 (inclusive)</p> <p>3) multiple Sclerosis Severity Score of 4 or more</p> <p>4) disability progression not related to clinical relapses during the year before enrolment, as assessed by clinical historical findings with a standardized form.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>1) A diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) or primary progressive MS as defined by the revised McDonald Committee criteria.</p> <p>2) Unlike previous secondary progressive multiple sclerosis trials that enrolled patients with recent clinical relapses ASCEND excluded patients who had a clinical relapse up to 3 months before randomization (to prevent recent relapses from influencing the baseline assessment of disability)</p> <p>3) A Timed 25-Food Walk (T25FW) test of >30 seconds during the screening period</p> <p>4) Prior treatment with natalizumab</p> <p>5) Treatment with intravenous (IV) or oral corticosteroids, IV immunoglobulin, or plasmapheresis for treatment of MS within the 3 months prior to randomization</p> <p>6) Treatment with glatiramer acetate or any interferon beta preparations within 4 weeks prior to randomization.</p> <p>7) Treatment with mitoxantrone, cyclophosphamide, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, T cell or T cell receptor vaccination, fingolimod, daclizumab, or</p>

cytapheresis within 6 months prior to randomization. 8) Treatment with 4-aminopyridine within 30 days prior to randomization, unless a stable dose has been maintained for at least 30 days prior to randomization and will be continued for the course of this study. (and 15 other criteria).

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Interventie			Controle
	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	
European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998	Interferon-β-1b	subcutaan	8 MIU (250 µg)	placebo
SPECTRIMS Study Group, 2001	Interferon-β-1a	subcutaan	Groep 1: 44 µg 3x/week Groep 2: 22 µg 3x/week	placebo
Hartung et al., 2002	Mitoxantron	intraveneus	Groep 1: 5 mg/m ² 1x per 3 maanden Groep 2: 12 mg/m ² 1x per 3 maanden	placebo
Andersen et al., 2004	Interferon-β-1a	subcutaan	22 µg 1x/week	placebo
Panitch et al., 2004	Interferon-β-1b	subcutaan	250 µg (om de dag)	Placebo
Kapoor et al, 2018	Natalizumab	intraveneus	300 mg 1x/4 weken	Placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de tien systematische reviews gepresenteerd. Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: Interferon-β versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

“Annual Relapse Rate”

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Proportie vrij van een relapse

Hierover werd in twee studies gerapporteerd (Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004). De kans op geen relapse was bij gebruik van interferon 8% meer dan met een placebo (RR 1.08; 95% BI: 0.94-1.24).

Verslechterde, stabiele of verbeterde invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een studie (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998) rapporteerde over verslechterde invaliditeit na 3 maanden, drie studies (Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998) over verslechterde invaliditeit na 6 maanden, en één studie (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998) over het risico om van een rolstoel gebruik te moeten maken. De forest plots zijn opgenomen in bijlage 6 van de Europese MS-richtlijn (Montalban et al., 2018). Tabel 3 geeft een overzicht van de uitkomsten: interferon- β geeft voor alle drie uitkomsten een verminderd risico op verslechtering van invaliditeit, al is het effect op invaliditeit na 6 maanden gering.

Tabel 3. Uitkomsten met betrekking tot invaliditeit interferon- β vs. placebo

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil (RV) (interferon- β vs. placebo)
Verslechterde invaliditeit na 3 maanden (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=718)	RR: 0.78 (95% BI: 0.66 - 0.92)* RV: 109 minder per 1000 (95% BI: 40 tot 169 minder)
Verslechterde invaliditeit na 6 maanden (follow-up gemiddeld 156 weken; 3 studies; n=1707)	RR: 0.92 (95% BI: 0.80 - 1.06) RV: 33 minder per 1000 (95% BI: 82 minder tot 25 meer)
Rolstoelafhankelijkheid (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=718)	RR: 0.68 (95% BI: 0.51 - 0.91) RV: 79 minder per 1000 (95% BI: 22 tot 120 minder)

*de oorspronkelijke studie berekende een hazard ratio (0.83; 95% BI: 0.65-1.07) en een voor covariaten (centrum, Scripps Neurologic Rating Scale, duur van secundair progressieve MS, mate van progressie voor inclusie in de studie)

gecorrigeerde hazard ratio van 0.78 (95% BI: 0.60–1.00; p= 0.046). Deze werden door de Europese richtlijn-werkgroep omgerekend naar een relatief risico.

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Vrij van nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies; cumulatieve aantal nieuwe of groter worden laesies; één of meer actieve laesies

Tabel 4 geeft een overzicht van een aantal MRI-uitkomsten: interferon had op al deze uitkomsten een gunstig effect.

Tabel 4. Uitkomsten van MRI-onderzoek mb.t. T2- en andere laesies (interferon- β vs. placebo)

Uitkomstmaten	Relatieve risico (RR), risicoverschil (RV) of verschil tussen gemiddelden (interferon- β vs. placebo)
Vrij van nieuwe of groter wordende T2- laesies (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=606)	RR: 1.61 (95% BI: 1.22-2.12) RV: 146 meer per 1000 (95% BI: 53 tot 269 meer)
Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies (follow-up gemiddeld 52 weken; 1 studie; n=695)	verschil: -2.28 (95% BI: -2.93; -1.63)
Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies (follow-up gemiddeld 104 weken; 1 studie; n=695)	verschil: -4.02 (95% BI: -5.09; -2.95)
Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies	verschil: -5.05 (95% BI: -6.48; -3.62)

(follow-up gemiddeld 152 weken; 1 studie; n=695)	
Een of meer aantal nieuwe actieve laesies (follow-up gemiddeld 156 weken; 1 studie; n=468)	RR: 0.77 (95% BI: 0.7-0.84) RV: 193 minder per 1000 (95% BI: 134 tot 251 minder)

Bron: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Vier RCTs (European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004) rapporteerden over sterfte. Interferon- β heeft waarschijnlijk tot gevolg dat de sterfte enigszins toeneemt (RR: 1.50; 95% BI: 0.55-4.13; n=2326; in absolute termen: 3 meer per 1000).³⁴ Bij dit cijfer zijn de suïcides inbegrepen. Uit de drie studies die suïcides rapporteren blijkt dat in twee studies evenveel suïcides in de behandel- als placebogroep voorkomen; in één studie worden drie suïcides in de behandelgroep gerapporteerd en geen in de placebogroep.³⁵ Verwijderen van de suïcides uit de mortaliteitscijfers vermindert het relatieve risico van 1.50 naar 1.44 (95% BI: 0.42-4.91).

❖ Kwaliteit van bewijs

Proportie vrij van een relapse

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten in één of meer studies; ongelijk aantal uitvallers in experimentele en controlegroep in één of meer studies; methode van randomisatie en blinding van toewijzing aan experimentele en controlegroep niet gerapporteerd. In één of meer studies konden patiënten en behandelaars de toewijzing raden vanwege de bijwerkingen). Tevens werd afgewaardeerd voor inconsistentie ($I^2 > 50\%$).

Invaliditeit na 3 maanden; rolstoelafhankelijkheid

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd afgewaardeerd met één niveau vanwege onnauwkeurigheid: betrouwbaarheidsinterval sluit een aanzienlijk en een verwaarloosbaar effect in of < 300 events.

Vrij van nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesie

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (geringe aantal 'events') en ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten en onduidelijkheid over blinding van toewijzing).

Cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende laesies (na 52, 104 en 152 weken); één of meer actieve laesies

³⁴ Zie ook voetnoot 4 en onder kwaliteit van bewijs. Daaruit blijkt dat de geringe toename van de mortaliteit redelijk zeker is ondanks ontbreken van statistische significantie.

³⁵ De North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS rapporteerde: 'Three suicide attempts were seen, all in the IFN-treated groups. There was no association between new or worsened depression and treatment with IFN-1b as reflected by analyses of quarterly monitoring using the Beck Depression Inventory, spontaneous adverse event reporting, or use of antidepressant medications'. De Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group rapporteerde: 'one patient in each treatment group (including placebo) committed suicide' en de European study group on interferon beta-1b in secondary progressive MS rapporteerde: two patients committed suicide: one interferon beta-1b and 1 in placebo.

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstig risico op vertekening (mogelijk selectieve rapportage van uitkomsten in één studie; ongelijk aantal uitval- lers in experimentele en controlegroep in één studie; methode van randomisatie en blinding van toewijzing aan experimentele en controlegroep niet gerapporteerd in één studie. In één studie konden patiënten en behandelaars de toewijzing raden vanwege de bijwerkingen. Tevens werd met één niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (<300 events).

Conclusies

Laag GRADE	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Proportie vrij van een relapse bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor de proportie patiënten vrij van relapse een toename van het relatieve effect zien met 8% (RR: 1.08; 95% BI: 0.94-1.24) en een risicoverschil van 50 patiënten vrij van relapse meer per 1000 (95% BI: 37 minder tot 149 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werke- lijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004</i></p>
---------------------------------	---

Redelijk GRADE	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Toename invaliditeit bevestigd na 3 maanden</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat voor toename invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 22% (RR: 0.78; 95% BI: 0.66-0.92) en een risicoverschil van 109 patiënten minder met toe- nemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 40 minder tot 169 minder) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect)*.</p> <p><i>Bron: SPECTRIMS Study Group, 2001</i></p> <p>*zie noot bij tabel 3.</p>
-------------------------------------	--

<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Toename invaliditeit bevestigd na 6 maanden</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat voor toename invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 8% (RR: 0.92; 95% BI: 0.80-1.06) en een risicoverschil van 33 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 82 minder tot 25 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004</i></p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Rolstoelafhankelijkheid bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor rolstoelafhankelijkheid een vermindering van het relatieve risico zien met 32% (RR: 0.68; 95% BI: 0.51-0.91) en een risicoverschil van 79 patiënten minder met rolstoelafhankelijkheid per 1000 (95% BI: 22 minder tot 120 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Effectiviteit niet-klinisch interferon-β bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Vrij van nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor 'vrij van nieuwe of groter wordende T2-laesies' een toename van het relatieve effect zien met 61% (RR: 1.61; 95% BI: 1.22-2.12) en een risicoverschil van 146 patiënten meer zonder laesies per 1000 (95% BI: 53 meer tot 269 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bronnen: SPECTRIMS Study Group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998</i></p>

Redelijk GRADE	Effectiviteit niet-klinisch interferon- β bij patiënten met secundair progressieve MS
	<p><i>Cumulatieve aantal nieuwe T2 of groter wordende laesies (na 52, 104 en 156 weken); één of meer actieve laesies</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 52, 104 en 156 weken voor het cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies een verschil zien van gemiddeld 2.28 laesies minder (95% BI: -2.93;-1.63), 4.02 laesies minder (95% BI: -5.09; -2.95) respectievelijk 5.05 laesies minder (95% BI: -6.48; -3.62) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Panitch et al., 2004</i></p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon- β bij patiënten met secundair progressieve MS
	<p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van interferon-β door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor mortaliteit een toename van het relatieve risico zien met 50% (RR: 1.50; 95% BI: 0.55-4.13) en een risicoverschil van 3 overleden patiënten meer per 1000 (95% BI: 3 minder tot 18 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).*</p> <p><i>Bronnen: European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; SPECTRIMS Study Group, 2001; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004</i></p>

*In de mortaliteitscijfers zijn de suicides inbegrepen. Zie ook bespreking tolerabiliteit en veiligheid.

Review 2: glatirameeracetaat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 3: teriflunomide versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 5: fingolimod versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 6: natalizumab versus placebo?

❖ Klinische effectiviteit

“Annual Relapse Rate”

Dit was noch een primair noch secundair eindpunt in Kapoor et al. (2018).³⁶

Proportie vrij van een relapse

Hierover werd niet gerapporteerd.

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

De toename van invaliditeit uitgedrukt in een EDSS-score werd als volgt berekend: een toename van 1 punt of meer ten opzichte van een baseline score van 5.5 of lager, of een toename van 0.5 punt ten opzichte van een baseline score van 6.0 of hoger. Kapoor et al. (2018) vonden een OR van 1.06 (95% BI: 0.74–1.53) bij een follow-up duur van 96 weken, ofwel: geen of nauwelijks verschil in risico op toenemende invaliditeit wanneer patiënten natalizumab in plaats van een placebo gebruiken.

❖ Effectiviteit-niet klinisch

MRI-uitkomsten waren primair noch secundair eindpunt.³⁷

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

In de natalizumab groep werden 2 sterfgevallen (één ten gevolge van longkanker, één als gevolg van een septische shock met multiorgaanfalen) gerapporteerd die volgens de auteurs niet gerelateerd waren aan de behandeling. In de placebogroep traden geen sterfgevallen op. Dit geeft een relatief risico van 5.10 (95% BI: 0.25; 105.97) en een risicoverschil van 5 meer per 1000 (95% BI: 5 minder tot 16 meer).

❖ Kwaliteit van bewijs

Toenemende invaliditeit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid: er zijn substantieel minder dan 300 events. Voor opzet en uitvoering van de studie en voor andere GRADE-factoren werd niet afgewaardeerd.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (<300 events en betrouwbaarheidsinterval kruist drempelwaarden voor substantiële afname en substantiële toename van mortaliteit). Voor opzet en uitvoering van de studie en voor andere GRADE-factoren werd niet afgewaardeerd.

³⁶ Annualised relapse rate werd als 'exploratory endpoint' omschreven. Hierover werd in een separate appendix gerapporteerd. Informatie hierover is opgenomen in de overwegingen.

³⁷ Sommige MRI-uitkomsten werden als 'exploratory endpoint' omschreven. Hierover werd in een separate appendix gerapporteerd. Informatie hierover is opgenomen in de overwegingen.

Conclusies

Redelijk GRADE	Klinische effectiviteit natalizumab bij patiënten met secundair progressieve MS <i>Toenemende invaliditeit (EDSS-score) na 96 weken</i> Gebruik van natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor toenemende invaliditeit een toename van het risico zien met 6% (OR[odds ratio]: 1.06; 95% BI: 0.74-1.53) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect). <i>Bron: Kapoor et al., 2018</i>
Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid natalizumab bij patiënten met secundair progressieve MS <i>Mortaliteit na 96 weken</i> Gebruik van natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 96 weken voor mortaliteit een toename van het relatieve risico zien (RR: 5.10; 95% BI: 0.25; 105.97) en een risicoverschil van 4 overleden patiënten meer per 1000 (95% BI: 5 minder tot 16 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect). <i>Bron: Kapoor et al., 2018</i>

Review 7: alemtuzumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8: ocrelizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 9: cladribine versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 10: mitoxantron versus placebo?

❖ Klinische effectiviteit

"Annual Relapse Rate"

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Proportie vrij van een relapse

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) en rolstoelafhankelijkheid

Hierover wordt in de Europese richtlijn gerapporteerd in termen van aanhoudende toenemende invaliditeit na 3 maanden ('disability progression sustained at 3 months'). Het risico hierop is kleiner wanneer mitoxantron (12 mg/m²) in plaats van een placebo wordt toegediend (RR: 0.38;

95% BI: 0.15-0.99), of in absolute termen: 136 minder per 1000 (95% BI: 2 tot 186 minder).³⁸ Het risico op rolstoelafhankelijkheid verminderde eveneens in de mitoxantrongroep in vergelijking met de placebogroep (RR: 0.46; 95% BI: 0.12-1.69); in absolute termen: 59 minder per 1000 (95% BI: 96 minder tot 75 meer).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

In de bijlagen van de Europese richtlijn zijn geen MRI-uitkomsten opgenomen. De richtlijntekst vermeldt (p. 223): 'A small non-randomized subgroup of participants in the trial underwent MRI scanning that showed no significant difference between the groups in the number of participants with positive GAD enhancement or in the number of GAD lesions at 1 or 2 years. The mean change from baseline of new T2-weighted lesions was significant at 2 years but not at 1 year'.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Hierover werd niet gerapporteerd.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Kwaliteit van bewijs

Toenemende invaliditeit en rolstoelafhankelijkheid

Zowel voor toenemende invaliditeit als rolstoelafhankelijkheid is de kwaliteit van bewijs laag. Er is met één niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid: er zijn minder dan 300 events. Daarnaast is afgewaardeerd voor risk of bias: de blindering van de toewijzing is onduidelijk; er is een groot percentage (27%) uitvallers en mogelijk is er sprake van selectieve uitkomstrapportage vanwege het ontbreken van een studieprotocol.

Conclusies

Laag GRADE	<p>Klinische effectiviteit mitoxantron bij patiënten met secundair progressieve MS</p> <p><i>Toenemende invaliditeit (EDSS-score) en rolstoelafhankelijkheid na 104 weken</i></p> <p>Gebbruik van mitoxantron door patiënten met secundair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 62% (RR: 0.38; 95% BI: 0.15; 0.99) en een risicoverschil van 136 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 2 minder tot 186 minder) en voor rolstoelafhankelijkheid een vermindering van het relatieve risico met 54% (RR: 0.46; 95% BI: 0.12-1.69) en een risicoverschil van 59 patiënten minder met rolstoelafhankelijkheid per 1000 (95% BI: 96 minder tot 75 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Hartung et al., 2002</i></p>
-----------------------	---

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

³⁸ De Europese richtlijn rapporteert alleen de resultaten van de groep die 12 mitoxantron in een dosering van 12 mg/m² kreeg toegediend.

Gezamenlijke besluitvorming over wel of niet behandelen is hier aangewezen. Goed geïnformeerde secundair progressieve MS patiënten zullen waarschijnlijk verschillen in hun afweging van potentiële voordelen en nadelen van wel of niet behandelen.

Professioneel perspectief

De pathofysiologie van progressie bij MS is complex. In de progressieve fase lijkt deze grotendeels los van inflammatoire activiteit plaats te vinden (Ontaneda et al., Lancet 2017). De huidige beschikbare ziektemodulerende middelen hebben een anti-inflammatoire werking en dus een beperkt effect.

De extensie-studie over interferon- β -1b (Kuhle et al., 2016) rapporteerde uitkomsten 10 jaar na randomisatie in de oorspronkelijke trial van de Europese studiegroep. Patiënten die deze trial hadden voltooid, werd interferon- β in een open-label extensie gedurende 18 maanden aangeboden. Daarna was het aan de behandelend arts en de patiënt welke behandelbeslissingen werden genomen. In de vroege behandelgroep evolueerden minder patiënten naar een EDSS score van 8 of meer dan in de late behandelgroep: 29% versus 36.4%.

Primaire uitkomstmaten die Kapoor et al. (2018) in hun studie over natalizumab (gerandomiseerde geblindeerde deel van de studie) rapporteerden en die de werkgroep als belangrijk classificeerde waren: de timed 25-Foot Walk (T25FW) en de 9-Hole Peg Test (9HPT). De uitkomsten waren voor de T25FW: een odds ratio van 0.98 (95% BI: 0.74–1.30) en voor 9HPT ('either hand'): een odds ratio van 0.56 (95% BI: 0.40–0.80).³⁹ Voor de eerste uitkomstmaat was dus geen en voor de tweede wel verbetering te zien.

Secundaire uitkomstmaten die door Kapoor et al. (2018) werden gerapporteerd waren: 12-item MS Walking Scale, ABILHAND, Multiple Sclerosis Impact Scale-29 en hersenvolume (verandering van week 24 tot week 96). Geen van deze uitkomstmaten liet een significant verschil tussen placebo en natalizumab zien.

In de appendix van Kapoor et al. (2018) worden de volgende 'exploratory endpoints' en resultaten gerapporteerd: annualized relapse rate (natalizumab vs. placebo): 0.08 versus 0.17 ($p < 0.001$); aantal gadolinium aankleurende laesies (verandering ten opzichte van uitgangswaarde; (natalizumab vs. placebo): -0.93 versus 0.10 ($p < 0.001$); nieuwe of groter wordende T2-laesies (procentuele verandering ten opzichte van uitgangswaarde; natalizumab vs. placebo): -4.14 versus 4.58 ($p < 0.001$).

Kapoor et al. (2018) had ook een open-label extensie gedeelte: een groot deel van de patiënten die al natalizumab gebruikten continueerden dit. Een deel van de patiënten die naar de placebo-groep waren gerandomiseerd ging over op natalizumab gedurende 60 weken. Ernstige bijwerkingen – de primaire uitkomstmaat – traden op bij 13% van de patiënten die natalizumab continueerden en bij 9% van de patiënten die na een placebo waren gestart met natalizumab. In 2% van de gevallen betrof het in beide groepen een MS relapse.

Lorscheider, J., et al. (2017) verrichtten een internationale cohortstudie op basis van de in de inleiding vermelde definitie van secundair progressieve MS. Patiënten waren wel ($n=689$) of niet ($n=689$) gedurende 2 jaar behandeld met een ziektemodulerend middel. Met behulp van propensity score matching werden prognostische factoren gelijkelijk verdeeld over de behandelde en de onbehandelde groep. De volgende middelen werden door de behandelde groep gebruikt: interferon β -1a subcutaan (25%), interferon β -1b subcutaan (25%), interferon β -1a intramuscu-

³⁹ Odds ratio niet te verwarren met relatieve risico. Bij grotere baseline risks overschatten odds ratio's relatieve risico's.

lair (12%), glatirameeracetaat (17%), natalizumab (10%), fingolimod (7%), dimethylfumaraat (<1%), teriflunomide (<1%), mitoxantron (4%). Uitkomstmaten en resultaten waren: proportie patiënten vrij van verslechterde invaliditeit (Hazard Ratio [behandeld vs. niet-behandeld]: 0.9; 95% BI: 0.7–1.1), patiënten wier EDSS score 7 of hoger was (HR 0.6 [behandeld vs. niet-behandeld], 95% BI: 0.4–1.1); patiënten zonder bevestigde reductie van invaliditeit (HR 1.0 [behandeld vs. niet-behandeld], 95% BI: 0.8–1.3). Deze uitkomsten wijzen niet op substantiële baten van een ziektemodulerend middel.

Voor het starten met een ziektemodulerend middel zal vooral een afweging gemaakt moeten worden in welke mate inflammatoire ziekteactiviteit een rol in het ziekteproces van de individuele patiënt heeft. De aanwezigheid van klinische relapses, aanwezigheid van nieuwe of toename van bestaande T2 laesies op MRI, en aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies op MRI zijn hier tekenen van (Rae-Grant et al., 2018). De kwantitatieve aanwezigheid van deze parameters zal afgewogen moeten worden tegen de verwachte winst van een ziektemodulerende middel voor de patiënt. Over het algemeen worden boven de leeftijd van 60 jaar nog maar zelden relapses van MS waargenomen (Vaughn et al., 2019). In de klinische praktijk wordt de respons van een individuele patiënt op een eenmalige intraveneuze methylprednisolonkuur soms gebruikt om respons op anti-inflammatoire therapie te onderzoeken, al is de onderbouwing hiervoor in de literatuur afwezig. In patiënten met een reeds forse beperking van mobiliteit (hoge EDSS score) en geringe progressie in de voorgaande jaren, zal volgens de commissie bij afwezigheid of marginale aanwezigheid van tekenen van inflammatie het gebruik van een ziektemodulerende middel waarschijnlijk niet tot een betekenisvolle invaliditeitsvermindering leiden.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft tolereerbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangende uitkomstmaten. Dit impliceert dat de netto-baten (effectiviteit versus bijwerkingen) van de meeste besproken middelen onzeker zijn. Netto-baten lijken er voor sommige ziektemodulerende middelen te zijn. Dit lijkt met name als er sprake is van inflammatoire ziekte activiteit. Het effect op toename van permanente fysieke beperkingen is afwezig tot beperkt. De werkgroep meent dat indien de ziekte actief is (klinische relapses en/of het optreden van gadolinium aankleurende laesies of nieuwe of groter wordende T2-laesies) behandeling met een ziektemodulerend middel overwogen kan worden (Rae-Grant et al. 2018). Indien er geen inflammatoire ziekte activiteit is, dan is er geen duidelijke indicatie tot het starten van ziektemodulerende therapie. Dit ondanks klinische progressie van de ziekte.

Kosten

Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies voor medicatie versus afwachten zijn de richtlijncommissie niet bekend.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk. Er zijn middelen die vergoed worden, zoals interferon β -1b.

Rationale

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het feit dat het effect van ziektemodulerende middelen bij actieve progressieve MS klein is en dan ook uitsluitend bij aanwezigheid van in-

flamatoire activiteit. Gezamenlijke besluitvorming met de patiënt is hierbij van essentieel belang.

Aanbevelingen

- Overweeg bij patiënten met secundaire progressieve MS te starten met een ziektemodule-
rend middel in de volgende situaties:
 - bij aanwezigheid van inflammatoire activiteit op grond van relapse
 - bij nieuwe of groter wordende T2-laesies op MRI
 - bij gadolinium aankleurende laesies op MRI
- Weeg in de beslissing de volgende factoren mee:
 - mate van invaliditeitsprogressie in de loop van de afgelopen jaren, en
 - leeftijd, en
 - ziekte duur
 - mate van invaliditeit, en
 - mate van radiologische ziekteactiviteit op MRI
 - de respons op intraveneus methylprednisolon kuur
- Weeg het beperkte effect op de progressie af tegen de veiligheid en verdraagbaarheid.

Opmerking [JBd(79)]: hyperlink

Opmerking [JBd(80)]: hyperlink

Opmerking [JBd(81)]: hyperlink

Referenties

- Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 706–710.
- European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1491-7. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
- Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-415.
- Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 533–543.
- Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sola P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Iuliano G, Van Pesch V, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Sánchez Menoyo JL, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405.
- Lorscheider, J., et al. (2017). "Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS." *Neurology* 89(10): 1050-1059.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1357-1366.
- Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–1795.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.

Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1145-55.

SPECTRIMS Study Group. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1496-504.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.

Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jun;15(6):329-342. doi: 10.1038/s41582-019-0183-3.

Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133-46.

6.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan gestart worden bij patiënten met secundair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?

Inleiding

In 6.1 zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij secundair progressieve MS besproken, voor zover daarover een RCT is gepubliceerd. In deze paragraaf wordt nagegaan of er, voor zover er een indicatie voor het starten met behandelen met een ziektemodulerend middel aanwezig is bij patiënten met secundair progressieve MS, welke van de verschillende eerstelijns en tweedelijns ziektemodulerende middelen een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect hebben.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Welke eerstelijns en tweedelijns ziektemodulerende middelen hebben een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect (vermindering of toename van het relatieve risico met 25% of meer) bij patiënten met secundair progressieve MS?

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	<ul style="list-style-type: none"> - RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel) - Langetermijn extensiestudies van geïncludeerde RCTs
Type patiënten	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met secundair progressieve MS en studies met gemengde populatie (zowel relapsing remitting- als secundair progressieve MS)
Interventie	<p>Eerstelijnsmiddelen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferon-β/peginterferon-β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethylfumaraat <p>Tweedelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> - fingolimod - natalizumab - ocrelizumab - cladribine - mitoxantron <p>Derdelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> - alemtuzumab
Controle	<ul style="list-style-type: none"> - Vergelijking van de verschillende middelen ten opzichte van een drempelwaarde voor klinische relevantie (toename of afname van het relatieve risico et 25%). Bij een verwacht gunstig (c.q. vermindering van een risico wordt verwacht) correspondeert dit met een relatief risico van 0.75 en bij een verwacht ongunstig effect (c.q. toename van een risico wordt verwacht) met een relatief risico van 1.25.
Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - “Annual Relapse Rate” (kritieke uitkomstmaat) - proportie vrij van een relapse (kritieke uitkomstmaat) - toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) (kritieke uitkomstmaat) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies t.o.v. baseline) (kritieke uitkomstmaat) - aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies (kritieke uitkomstmaat) <p>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA) (kritieke uitkomstmaat)</p> <p>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortaliteit
Type setting	- ziekenhuis (2 ^e en 3 ^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig
<p>* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p>	

In de Europese richtlijn werden de uitkomsten van de verschillende interferon- β -middelen, namelijk interferon- β -1a en interferon- β -1b niet separaat gerapporteerd (zie <http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>) maar als groep besproken. Door de Nederlandse werkgroep werd natalizumab geïnccludeerd. Deze studie werd in maart 2018 gepubliceerd, na het verschijnen van de Europese richtlijn.

Samenvatting literatuur

De klinische en niet-klinische effectiviteit en de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende eerstelijns en tweedelijns middelen worden hieronder beoordeeld wat betreft aan- of afwezigheid van een klinisch relevant effect: interferon- β (eerstelijns middel), natalizumab en mitoxantron (tweedelijns middelen). Met name die specifieke uitkomstmaten worden besproken die zowel voor interferon, natalizumab als mitoxantron werden onderzocht.

❖ Klinische effectiviteit

Progressie van invaliditeit na 6 maanden

Zoals de gegevens in tabel 1 tonen, laat alleen mitoxantron een klinisch relevant effect zien.

Tabel 1. Effect van ziektemodulerende middelen op progressie van invaliditeit na 3 of 6 maanden*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een vermindering of toename van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon- β	Na 3 maanden: 0.78 (0.66; 0.92)	Redelijk
	Na 6 maanden: 0.92 (0.80-1.06)	Redelijk
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering of toename van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		

Natalizumab	Na 6 maanden: 1.06 (0.74–1.53)	Redelijk
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Mitoxantron	Na 3 maanden: 0.38 (0.15-0.99)	Laag

*geen data voor *glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.*

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: zie tekst 6.2.

❖ Effectiviteit niet-klinisch

Voor de uitkomstmaten nieuwe T2 laesies, nieuwe of groter wordende T2 laesies, nieuwe gadolinium aankleurende laesies, aantal studiedeelnemers met minimaal één actieve laesie tijdens follow-up, waren niet minimaal twee studies beschikbaar voor een vergelijking.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Geen studie evalueerde NEDA.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Zoals tabel 2 toont, laten zowel interferon- β /peginterferon- β als natalizumab een klinisch relevant ongunstig effect zien.

Tabel 2. Effect van ziektemodulerende middelen op mortaliteit*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een toename van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Interferon- β	1.50 (0.55; 4.13)	Laag
<i>Tweedelijns middelen met een toename van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Natalizumab	5.10 (0.25; 105.97)***	Laag

*geen data voor *glatirameeracetaat, teriflunomide, dimethylfumaraat, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab, mitoxantron volgens de Europese richtlijntekst en hierbij behorende bijlagen, en cladribine.*

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

***berekend met review manager versie 5.3 (Cochrane Collaboration Software). Uitgangspunt voor de berekening was dat er in de natalizumab groep 2 sterfgevallen werden gerapporteerd; in de placebogroep traden geen sterfgevallen op.

Bron: zie tekst 6.2.

❖ Kwaliteit van bewijs

Progressie van invaliditeit na 3 tot 6 maanden (gemeten met EDSS); mortaliteit
Zie tekst 6.1 voor nadere toelichting op de beoordeling van kwaliteit van bewijs.

Conclusies

	<i>Progressie van invaliditeit na 3 tot 6 maanden bevestigd bij patiënten met secundair progressieve MS</i> Gebruik van interferon- β en mitoxantron door patiënten met secundair
--	--

Redelijk laag	<p>progressieve MS laten na 3 maanden voor progressie van invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 22% respectievelijk 62%. Na 6 maanden laat gebruik van interferon-β en natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS voor progressie van invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 8% respectievelijk een toename van 6% in vergelijking met placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan voor mitoxantron aanzienlijk verschillen van het geschatte effect; voor interferon-β en natalizumab ligt het werkelijke effect waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Brennen: Kapoor et al., 2018; Andersen et al., 2004; SPECTRIMS Study Group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998; Hurting et al., 2002</i></p>
----------------------	--

Laag	<p><i>Mortaliteit bij patiënten met secundair progressieve MS</i></p> <p>Gebruik van interferon-β en natalizumab door patiënten met secundair progressieve MS laat voor mortaliteit een risicoverschil van 3 a 4 overleden patiënten meer per 1000 zien in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het werkelijke effect).</p> <p><i>Bronnen: Kapoor et al., 2018; Andersen et al., 2004; Panitch et al., 2004; SPECTRIMS Study Group, 2001; European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS, 1998</i></p>
-------------	--

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Patiënten met secundair progressieve MS verschillen volgens de werkgroep in hun afweging van gunstige en ongunstige effecten. Sommige patiënten zullen meer belang hechten aan mogelijke gunstige klinische effecten van ziektemodulerende middelen dan aan mogelijke bijwerkingen. Voorbeelden van mogelijk gunstige effecten zijn het tegengaan van nieuwe relapses en ziekteprogressie. Andere patiënten zullen het voorkómen van bijwerkingen belangrijker vinden.

Professioneel perspectief

De huidige ziektemodulerende middelen bij progressieve MS werken waarschijnlijk hoofdzakelijk anti-inflammatoir. De effecten zijn beperkt en lijken met name op te treden als er sprake is van inflammatoire ziekteactiviteit. De andere beschikbare ziektemodulerende middelen bij MS werken ook anti-inflammatoir maar zijn niet of onvoldoende onderzocht bij secundair progressieve MS. Aangezien deze middelen op hetzelfde aspect (namelijk inflammatie) van de ziekte werken is het aannemelijk dat deze middelen ook zinvol zouden kunnen zijn bij secundair progressieve MS met inflammatoire ziekte activiteit (Rae-Grant et al., 2018).

In Nederland wordt mitoxantron sporadisch gebruikt. De Europese richtlijnwerkgroep beveelt mitoxantron naast interferon- β als optie aan bij actieve secundair progressieve MS en benadrukt het bespreken van de veiligheid van het middel. In de Europese richtlijntekst en bijlagen worden belangrijke bijwerkingen van mitoxantron niet besproken. De Amerikaanse richtlijn daarentegen meldt een hoog risico op cardiomyopathie, ovarieel falen, infertiliteit bij mannen, chromosoomafwijkingen en optreden van acute myeloïde leukemie bij gebruik van mitoxantron. Zij adviseren mitoxantron niet voor te schrijven tenzij de potentiële therapeutische voordelen opwegen tegen de risico's van de behandeling.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Effecten op belangrijke uitkomstmaten:

- RR 2.73 (1.78-4.19) voor stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen (interferon- β vs. placebo)
- 2% patiënten minder dan in de placebogroep stopt met medicatie vanwege bijwerkingen (natalizumab) (geen relatief risico gerapporteerd)
- RR 2.58 (0.52-12.81) voor studieuitval vanwege bijwerkingen (mitoxantron).

Natalizumab laat geen netto-baten zien bij secundair progressieve MS. Weliswaar laat mitoxantron een groter effect dan interferon- β zien op de uitkomstmaat verslechterde invaliditeit, maar mitoxantron heeft een aantal risico's (o.a. cardiomyopathie, myelosuppressie, ovariële falen, infertiliteit bij mannen, chromosoomafwijkingen) die voor interferon- β niet gerapporteerd zijn.

Kosten en middelen

Informatie over kosteneffectiviteit op basis van Nederlandse studies is volgens de richtlijncommissie niet beschikbaar.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Patiënten die aan de criteria voldoen van secundair progressieve MS, komen volgens de geldende vergoedingsregels alleen in aanmerking voor interferon- β -1B en mitoxantron. Voor patiënten is dat niet aanvaardbaar. De werkgroep is van mening dat secundair progressieve MS patiënten met een indicatie voor start behandelen tot alle ziektemodulerende middelen toegang moeten hebben.

Rationale

Er zijn beperkte ziektemodulerende middelen beschikbaar voor secundair progressieve MS. De werkgroep is van mening dat bij secundair progressieve MS met name belang gehecht moet worden aan de inflammatoire activiteit van de ziekte. De voor- en nadelen van het wel of niet starten van een ziektemodulerende therapie inclusief de potentiële bijwerkingen van het betreffende middel bij secundair progressieve MS zullen goed moeten worden besproken met de patiënt.

Aanbevelingen

- Voor patiënten met secundair progressieve MS en een indicatie voor behandeling (zie 6.1): zie aanbevelingen relapsing remitting MS (5.2).

Opmerking [JBd(82)]: hyperlink

Opmerking [JBd(83)]: hyperlink naar 6.1

Opmerking [JBd(84)]: hyperlink

Opmerking [JBd(85)]: hyperlink naar 5.2

Referenties

Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 706–710.

European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1491-7. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results.

Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.

Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-415.

Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–1795.

Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.

SPECTRIMS Study Group. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1496-504.

6.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met secundair progressieve MS die onder behandeling zijn?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Bij patiënten met secundair progressieve MS die een ziektemodulerend middel krijgen en inflammatoire ziekteactiviteit hebben, valt het te overwegen om te switchen naar een ander, meer effectief ziektemodulerend middel om verdere verslechtering te voorkomen. Het gaat om secundair progressieve MS patiënten, die klinisch relapses houden en/of ook ziekte activiteit tonen op de MRI hersenen en/of myelum in de vorm van nieuwe en/of groter worden T2 laesies en/of gadolinium aankleurende laesies hebben (Rae-Grant et al. 2018). De overwegingen met betrekking tot wel/niet switchen zijn vergelijkbaar als in relapsing remitting MS. Wel moet in acht genomen worden dat het effect van de anti-inflammatoire middelen op progressie beperkt is in de progressieve fase, zoals besproken in paragraaf 6.1. De keuze van het ziektemodulerend middel hangt van patiënt karakteristieken en voorkeuren af. De verschillende mogelijkheden dienen met de patiënt goed besproken te worden inclusief voor-, nadelen en de potentiële bijwerkingen.

Bij patiënten zonder inflammatoire ziekte activiteit maar met langzame progressie: zie hoofdstuk 6.5.

Voor verdere overwegingen zie hoofdstuk relapsing remitting MS.

Aanbevelingen

- Voor behandelstrategie zie relapsing remitting MS (5.3).

Opmerking [JBd(86)]: hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(87)]: hyperlink naar 5.3

Referenties

Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.

6.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met secundair progressieve MS in het geding is?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Wanneer de veiligheid van de patiënt in het geding is bij de behandeling van secundair progressieve MS dan zal het desbetreffende ziektemodulerend middel aangepast of (tijdelijk) gestaakt moeten worden. Per bijwerking zal beoordeeld moeten worden, wat de optimale behandelstrategie is. Bij staken kan overwogen worden om te switchen naar een ander ziektemodulerend middel. Factoren die bij dit alles een rol spelen, zijn de mate van ziekteactiviteit, de ernst van de bijwerkingen, de voorkeuren van de patiënt, comorbiditeit en eventuele zwangerschapswens.

Voor verdere overwegingen zie hoofdstuk relapsing remitting MS.

Aanbevelingen

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Overweeg om het huidige middel (tijdelijk) te staken en/of te switchen naar een ander middel. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens

Indien gekozen wordt voor switchen naar een ander middel

- Maak op basis van de volgende factoren de keuze voor het specifieke ziektemodulerende middel:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens
- Zie [5.2](#) relapsing remitting MS voor de specifieke bijwerkingen en adviezen per middel.

Opmerking [JBd(88)]: Hyperlink naar 5.2

6.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met secundair progressieve MS eruit te zien?

Inleiding

Veel patiënten met relapsing remitting MS gaan uiteindelijk over in de secundair progressieve fase. In deze fase is er sprake van een geleidelijke achteruitgang, welke grotendeels losstaat van inflammatoire ziekteactiviteit. Of een gestarte ziektemodulerende therapie voortgezet dient te worden bij secundair progressieve MS is niet onderzocht middels gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Het stoppen van ziektemodulerende middelen in MS is beperkt onderzocht, waarbij gerandomiseerde studies ontbreken. De NVN heeft dit vraagstuk ook geïnccludeerd in de top-12 kennislacunes in de neurologische praktijk binnen het Zorg Evaluatie Nederland programma (Commissie Zorgevaluatie Neurologie).

Het natuurlijk beloop van de ziekte is dat met het langer duren van de ziekte en met het stijgen van de leeftijd de inflammatoire ziekte activiteit zowel klinisch als radiologisch afneemt (Tremlette et al., 2008; Tortorella et al., 2005). Mensen met secundair progressieve MS zijn over het algemeen ouder en hebben langere tijd de ziekte. Aangezien de huidige ziektemodulerende middelen anti-inflammatoir werken en voornamelijk onderzocht zijn in patiënten tot 55 jaar met inflammatoire ziekte activiteit is het dus de vraag of het zinvol is om deze medicijnen te blijven gebruiken indien patiënten ouder zijn en langdurig geen inflammatoire ziekte activiteit hebben laten zien. Aan de andere kant is er de angst dat patiënten achteruit gaan door het stoppen van de ziektemodulerende therapie door het opnieuw optreden van een relapse.

In observationele studies krijgt meer dan 50% van patiënten die stoppen met ziektemodulerende therapie weer hernieuwde ziekteactiviteit (Kister et al., 2016), maar deze ziekteactiviteit was vergelijkbaar bij mensen die het middel continueerden. Wel hadden mensen die stopten meer achteruitgang in beperkingen, gemeten op de EDSS. Over het algemeen genomen werden succesvolle stoppers gekenmerkt door de afwezigheid van relapses en MRI laesies voorafgaande aan het stoppen, waarbij ook een hogere leeftijd geassocieerd was met minder kans op terugkerende ziekteactiviteit (Kister et al., 2016; Birnbaum et al., 2017; Bsteh et al., 2017). Hierbij zijn drempelwaarden van 45-60 jaar voorgesteld, waarbij Vaughn et al. in een recent review 60 jaar propageren (Vaughn et al., 2019).

In een observationele studie over stoppen met ziektemodulerende medicatie zijn 100 mensen met secundair progressieve MS gestopt met interferon- β of glatirameeracetaat (Bonenfant et al., 2017). De relapse rate bleef onveranderd. Ook was er geen duidelijke verandering in het optreden van progressie in de drie jaar voor en na stoppen van het middel.

Bij het stoppen met natalizumab en fingolimod is een sterke terugkeer van ziekte activiteit beschreven (Killestein et al., 2010; Hatcher et al., 2016).

In de Europese richtlijn wordt voor wat betreft secundair progressieve MS geen specifieke aanbeveling gedaan over stoppen van ziektemodulerende middelen in de secundair progressieve fase. De Amerikaanse richtlijn vermeldt dat de kans op een exacerbatie bij secundair progressieve MS patiënten ingeschat moet worden bij de overweging van wel of niet continueren van het ziektemodulerende middel op grond van de leeftijd van de patiënt, ziekteduur, relapse historie, en eerdere MRI ziekteactiviteit (Rae-Grant et al., 2018). Stoppen van ziektemodulerende middelen bij secundair progressieve MS patiënten kan geadviseerd worden indien de patiënten geen relapses en MRI-activiteit hebben en niet meer mobiel zijn (EDSS 7 of hoger) voor tenminste 2 jaar. Anderzijds zijn er geen klinische trials geweest die de effecten bij niet mobiele secundair progressieve MS patiënten hebben beoordeeld met betrekking tot andere klinische domeinen zoals visus, cognitie en armfunctie.

De werkgroep is van mening dat bij een langzame ziekteprogressie zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit het te overwegen valt om het ziektemodulerend middel te staken. Factoren die in afweging meegenomen moeten worden zijn: leeftijd van de patiënt, ziekteduur, tijd van afwezigheid van inflammatoire ziekteactiviteit, mate van invaliditeit (EDSS), mate van inflammatoire ziekteactiviteit voor start ziektemodulerend middel, soort ziektemodulerend middel en wens patiënt. Als er gekozen wordt om te stoppen met een ziektemodulerend middel is het advies om een klinische en radiologische follow-up te laten plaatsvinden na 6 en 18 maanden. Bij terugkeer van inflammatoire ziekte activiteit kan overwogen worden om het ziektemodulerend middel te herstarten.

Voor verdere overwegingen over wel/niet stoppen van ziektemodulerend middel wordt verwezen naar hoofdstuk 5.5.

Aanbevelingen

Zolang patiënten klinisch en radiologisch stabiel zijn op een ziektemodulerend middel en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

- Continueer het huidige middel.
- Evalueer met patiënt jaarlijks of relapses zijn geweest. Indien niet dan kan met het huidige middel gecontinueerd worden.
- Monitor patiënt met behulp van een MRI hersenen:
 - In de eerste twee jaar na start behandeling:
 - Verricht 3-12 maanden na start behandeling een rebaseline MRI hersenen met contrast.
 - Verricht minimaal een keer per jaar een MRI hersenen waarvan de rebaseline MRI met contrast, alle vervolg monitoring MRI scans kunnen zonder contrast verricht worden.
 - Na de eerste twee jaar na start behandeling:
 - De frequentie van MRI monitoring wordt bepaald door het gebruikte ziektemodulerend middel. Verricht echter minimaal elke 5 jaar een MRI hersenen.
 - MRI hersenen zonder contrast is in principe voldoende.

Indien patiënt in het afgelopen jaar een relapse heeft gehad

- Zie relapsing remitting MS.

Opmerking [JBd(89)]: hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(90)]: hyperlink naar 5.5

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

- Overweeg tevens een MRI zonder contrast van het myelum.

Bij langzame ziekteprogressie gedurende 5 jaar zonder klinische en radiologische inflammatoire ziekteactiviteit

- Overweeg te staken met het ziektemodulerende middel.
- Monitor patiënt klinisch en radiologisch op ziekteactiviteit:
 - Verricht een MRI hersenen bij staken behandeling na 6 en 18 maanden.
 - Bij terugkeren van klinische en/of radiologische inflammatoire ziekteactiviteit: heroverweeg weer te starten met een ziektemodulerend middel.

Referenties

- Birnbaum G. Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. *Int J MS Care*. 2017;19(1):11-14. doi:10.7224/1537-2073.2015-032
- Bonenfant J, Bajeux E, Deburghraeve V, Le Page E, Edan G, Kerbrat A. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? *Eur J Neurol*. 2017 Feb;24(2):237-244.
- Bsteh G, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler J*. 2017;23(9):1241-1248. doi:10.1177/1352458516675751
- Commissie Zorgevaluatie Neurologie (ZEN). NVN - Nederlandse Vereniging voor Neurologie: Kennisagenda Neurologie. <https://www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/zorgevaluatie-neurologie/kennisagenda-neurologie>. Accessed January 17, 2019.
- Hatcher SE, Waubant E, Graves JS. Rebound Syndrome in Multiple Sclerosis After Fingolimod Cessation-Reply. *JAMA Neurol*. 2016 Nov 1;73(11):1376.
- Killestein J, Vennegoor A, Srijbis EM, Seewann A, van Oosten BW, Uitdehaag BM, Polman CH. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):392-5.
- Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1133-1137. doi:10.1136/jnnp-2016-313760
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788.
- Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D, Fuiani A, Di Monte E, Simone IL, Giaquinto P, Livrea P, Trojano M. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005 Dec 15;239(1):95-9.
- Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V; UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1368-74.
- Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. April 2019. doi:10.1038/s41582-019-0183-3

Hoofdstuk 7 Behandeling patiënten met primair progressieve MS

Uitgangsvragen

- 7.1 Bij welke patiënten met primair progressieve MS zijn ziektemodulerende middelen geïndiceerd?
- 7.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met primair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?
- 7.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met primair progressieve MS die onder behandeling zijn?
- 7.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met primair progressieve MS in het geding is?
- 7.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met primair progressieve MS eruit te zien?

7.1 Bij welke patiënten met primair progressieve MS is het starten van ziektemodulerende middelen geïndiceerd?

Inleiding

Primair progressieve MS is een vorm van MS die het minst vaak voorkomt: bij circa 10 tot 20 procent (Antel et al., 2012; Compston & McAlpine, 2005) van de mensen met MS. Bij primair progressieve MS is over het algemeen met name klinisch het ruggenmerg aangedaan en treedt vanaf het begin achteruitgang op in het neurologische functioneren zonder dat het voorafgegaan is door een relapse. Met name de mobiliteit wordt beperkt door deze vorm van MS.

Definities:

Voor de definities 'progressieve MS' en bevestigde ziekteprogressie zie paragraaf 1.6 Definities en begrippen.

Zoeken en selecteren van literatuur

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep acht systematische literatuuranalyses verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Wat zijn bij patiënten met primair progressieve MS, de netto-baten ten opzichte van placebo van een behandeling met:

Eerstelijns middelen

- Interferon- β /peginterferon- β
- glatirameeracetaat
- teriflunomide
- dimethyl fumaraat

Tweedelijns middelen

- fingolimod
- natalizumab
- ocrelizumab
- cladribine
- mitoxantron

Derdelijns middelen

- alemtuzumab

Bron voor de literatuuranalyse was de Europese richtlijntekst met bijbehorende bijlagen. De opstellers van de Europese richtlijn zochten daartoe in de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane voor de bovenstaande PICO-vraagstellingen.

De zoekverantwoording is weergegeven in appendix 2 van de Europese richtlijn (<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049>).

De Nederlandse richtlijnwerkgroep verrichtte eind april 2018 een literatuursearch in de ‘Cochrane Database of Systematic Reviews’, Medline en Embase naar systematische reviews waarin mogelijk recentere studies werden geïnccludeerd en/of studies over cladribine werden geïnccludeerd. Ter informatie: in de Europese richtlijn werd cladribine niet meegenomen, de Nederlandse werkgroep achtte informatie over de werkzaamheid en veiligheid van cladribine wenselijk. Er werd geen systematische review gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed.⁴⁰

Nota bene: in de Europese richtlijn werd tevens één extensie studie geïnccludeerd over interferon-β-1b (Tur et al., 2011). Deze wordt – in navolging van de Europese richtlijn – kort besproken onder het kopje professioneel perspectief. Deze extensiestudie rapporteert onderzoeksresultaten over de vraag of de uitkomsten tussen vroeg en later behandelen verschillen.

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel)
Type patiënten	- Patiënten met primair progressieve MS
Interventie	Eerstelijns middelen - interferon β/peginterferon-β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethyl fumaraat Tweedelijns middelen - fingolimod - natalizumab - alemtuzumab - ocrelizumab - cladribine - mitoxantron
Controle	- placebo
Type uitkomstmaten*	<u>1. Effectiviteit - klinisch</u> - toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) - EDSS + 25 foot timed walk test + 9-Hole Peg Test (9-HPT) als gecombineerde uitkomstmaat <u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u> - nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies) aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies <u>3. Tolereerbaarheid en veiligheid</u> - mortaliteit

⁴⁰ Er werd één internationale cohortstudie gevonden waarin een groot aantal patiënten werd geïnccludeerd en waarin met behulp van propensity scores een RCT werd geëmulleerd. Zie professioneel perspectief.

Type setting	- ziekenhuis (2 ^e en 3 ^e lijn)
Exclusiecriteria	- patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig
<p>* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p>	

Vijf RCTs (Leary et al., 2003; Montalban et al., 2004; Wolinsky et al., 2009; Montalban et al., 2017; Lublin et al., 2016) werden meegenomen in de literatuuranalyse. In appendix 3 van de Europese richtlijn staan de redenen van exclusie van andere studies vermeld.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Drie van de vijf trials waren multicenter trials. Alle trials werden door de industrie gesponsord. De geneesmiddelen interferon- β -1a/interferon- β -1b, glatirameeracetaat, fingolimod en ocrelizumab werden vergeleken met een placebo.

Studiepopulaties

De studiegrootheid varieerde van 50 tot 970 patiënten (gemiddeld: 553). Het percentage vrouwen varieerde van 36% tot 51%. De studiedeelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 47 jaar. De initiële EDSS-score bij start van het onderzoek varieerde van 4.7 tot 5.2. De gemiddelde follow-up duur van de studies varieerde van 104 tot 156 weken. De inclusie- en exclusiecriteria die voor de trials werden gehanteerd zijn samengevat in tabel 1.

Tabel 1. Inclusiecriteria gebruikt in 5 RCTs

	Inclusie- en exclusiecriteria
Leary et al., 2003	<p>Inclusion criteria: 1) PPMS of at least 2 years' duration, 2) aged 18 to 60 years, and 3) Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 2.0 to 7.0 inclusive.</p> <p>Exclusion criteria: 1) interferon, immunosuppressant, or chronic steroid therapy within the previous 3 months, 2) pregnancy or lactation-3) seizure within the previous 3 months, and 4) a history of severe depression.</p>
Montalban et al., 2004	<p>Inclusion criteria: (1) age from 18 to 65 years; (2) MS according to Schumacher criteria for at least 1 year; (3) PPMS or transitional MS; in the case of PPMS, the diagnosis should be made using the Schumacher criteria with a clinical course showing slow or stepped up progression with signs and symptoms lasting at least 12 months; (4) EDSS score of between 3.0 and 7.0; (5) transitional MS was defined as those patients with a progressive course and a single relapse before or during progression (6) use of an adequate contraceptive method.</p> <p>Exclusion criteria:</p>

	<p>(1) other forms of MS; (2) any other disease more likely to be the cause of the patient signs and symptoms not adequately excluded by means of spinal cord MR and other ancillary tests when deemed necessary; (3) any other disabling or medically unstable condition which might interfere with clinical or MR evaluation and study compliance or data interpretation; (4) pregnancy or nursing; (5) previous treatment with immunosuppressive/immunomodulatory drugs; (6) intolerance to paracetamol and to non-steroidal anti-inflammatory agents; (7) abuse of alcohol or other substances within 90 days prior to the examination visit; (8) history of attempted suicide or current suicidal ideation.</p> <p><i>Nota bene: in deze studie bestond de patiëntenpopulatie voor 33% uit patiënten met 'transitional' MS. Volgens de auteurs (in een mondelinge toelichting tijdens een ECTRIMS-meeting) bleven de resultaten statistisch significant wanneer alleen patiënten met primair progressieve MS werden geanalyseerd. Om deze reden en omdat de Europese werkgroep deze studie besloot te includeren, wordt de studie hier meegenomen.</i></p>
<p>Wolinsky et al., 2009 PROMiSe trial</p>	<p>Inclusion criteria: (1) Patients were between 30 and 65 years of age with an entry EDSS score of 3.0 to 6.5 inclusive. (2) The diagnosis of PPMS was confirmed by the principal investigator at each study site, and those with a history of any relapses were specifically excluded. (3) All patients were required to have progressive neurological symptoms including evidence of myelopathy for at least 6 months before the screening visit, with objective evidence of pyramidal damage on neurological examination, including a Functional System (FS) score for the pyramidal system of 2 or greater. (4) All patients were to have evidence of multilevel (disseminated) central nervous system disease based on objective evidence from neurological examination alone or supplemented by findings on MRI or visual- or auditory-evoked responses.</p> <p>Exclusion criteria: (1) if they had lymphopenia level less than 3,000 cells/ml; (2) had used an interferon-β drug, immunosuppressant, immunomodulating agent, corticosteroid, or investigational drug within 3 months of study entry; (3) had any other known life-threatening, clinically significant, or uncontrolled illness; (4) were allergic to gadolinium or had any condition that would preclude MRI; or (5) if they were pregnant or lactating.</p> <p>Cervical spondylitic myelopathy must have been excluded by evidence of previous cervical imaging, preferably cervical MRI. Major competing causes of progressive neurological disease, such as thyroid dysfunction, amyotrophic lateral sclerosis, alterations of vitamin B12 metabolism, neurosyphilis, human T-cell lymphoma virus-1 seropositivity, and Lyme disease were excluded as appropriate for each patient.</p>
<p>Montalban et al., 2017 ORATORIO trial</p>	<p>Inclusion criteria: (1) an age of 18 to 55 years, (2) a diagnosis of primary progressive multiple sclerosis (according to the 2005 revised McDonald criteria), (3) a score on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) of 3.0 to 6.5 at screening (range, 0 to 10.0, with higher scores indicating greater disability), (4) a score on the pyramidal functions component of the Functional Systems Scale of at least 2 (range, 0 to 6, with higher scores indicating greater disability), (5) a duration of multiple sclerosis symptoms of less than 15 years in patients with an EDSS score of more than 5.0 at screening or less than 10 years in patients with an EDSS score of 5.0 or less at screening, and a documented history or the presence at screening of an elevated IgG index or at least one IgG oligoclonal band detected in the cerebrospinal fluid.</p> <p>Exclusion criteria: (1) a history of relapsing–remitting, secondary progressive, or progressive relapsing multiple</p>

	<p>sclerosis;</p> <p>(2) contraindications to magnetic resonance imaging (MRI);</p> <p>(3) contraindications to or unacceptable side effects from oral or intravenous glucocorticoids;</p> <p>(4) previous treatment with B-cell-targeted therapies and other immunosuppressive medications, as defined in the protocol.</p>
<p>Lublin et al., 2016</p> <p>INFORMS trial</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>(1) age 25–65 years with a clinical diagnosis of primary progressive multiple sclerosis according to the 2005 revised McDonald criteria;</p> <p>(2) Patients had to have 1 year or more of disease progression plus two of the following criteria: positive brain MRI; positive spinal cord MRI; or positive cerebrospinal fluid (CSF).</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>(1) History of relapses/attacks;</p> <p>(2) Progressive neurological disorder other than PPMS;</p> <p>(3) Pure cerebellar syndrome or pure visual progressive syndrome or pure cognitive progressive syndrome;</p> <p>(4) Presence of spinal cord compression at screening MRI;</p> <p>(5) Relevant history of vitamin B12 deficit;</p> <p>(6) Evidence of syphilis or borreliosis at Screening</p>

Interventies

Deze zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Interventies

Eerste auteur, jaar van publicatie (follow-up duur)	Interventie			Controle
	Geneesmiddel	Toedieningsweg	Dosering	
Leary et al., 2003 (104 wk)	Interferon-β-1a	intramusculair	30 µg 1x/week	placebo
Montalban et al., 2004 (104 wk)	Interferon-β-1b	subcutaan	8 MIU om de dag	placebo
Wolinsky et al., 2009 (156 wk)	Glatirameeracetaat	subcutaan	20 mg/dag	placebo
Montalban et al., 2017 (120 wk)	Ocrelizumab	intraveneus	600mg iedere 6 maanden	placebo
Lublin et al., 2016 (156 wk)	Fingolimod	oraal	0.5 mg/dag	placebo

Leeswijzer:

Hieronder worden de resultaten van de tien systematische reviews gepresenteerd. Op het einde van iedere review staan de conclusies.

Review 1: interferon- β versus placebo

❖ Klinische effectiviteit

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Toenemende invaliditeit werd in de verschillende studies gedefinieerd als ≥ 1.0 en ≥ 0.5 punten toename op de EDSS-score gedurende zes maanden indien de score bij de start van de studie ≤ 5.0 respectievelijk ≥ 5.5 was.

In twee studies (Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003) werd gerapporteerd over progressie van invaliditeit, voor zover bevestigd na drie maanden. Tussen interferon- β en placebo werd geen verschil waargenomen (RR 0.97; 95% BI: 0.62-1.52). In absolute termen is er een risicoverschil van: 13 patiënten per 1000 minder (95% BI: 160 minder tot 219 meer) met toenemende invaliditeit wanneer interferon- β werd gebruikt.

Voor de forest plot, zie bijlage 6 van de Europese richtlijn.

In één studie (Leary et al., 2003) werd gerapporteerd over progressie van invaliditeit, voor zover bevestigd na zes maanden. Patiënten in de interferon- β -groep rapporteerden minder progressie dan patiënten die een placebo kregen (RR 0.69; 95% BI: 0.32- 1.48). In absolute termen is er een risicoverschil van: 101 patiënten per 1000 minder (95% BI: 221 minder tot 156 meer) met toenemende invaliditeit wanneer interferon- β werd gebruikt.

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen. Er werd alleen gerapporteerd over MRI-uitkomsten wanneer er sprake was van een significante klinische uitkomst (zie ocrelizumab).

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Montalban et al., 2004) met een follow-up van 104 weken rapporteerde over mortaliteit. Er was wat dit betreft nauwelijks verschil tussen interferon- β en placebo (RR 1.03; 95% BI: 0.95-1.11). In absolute termen is er een risicoverschil van: 1 patiënt per 1000 meer (95% BI: 1 minder tot 3 meer) die overleed wanneer interferon- β werd gebruikt.

❖ Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS), voor zover bevestigd na 3 en 6 maanden

De kwaliteit van bewijs van de uitkomsten is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd, met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (< 300 'events') en met één niveau vanwege risico op vertekening van de uitkomsten vanwege risico op detectiebias, onduidelijkheid over blindering van de toewijzing en selectieve uitkomstrapportage.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (< 300 'events').

Conclusies

	Klinische effectiviteit interferon-β bij patiënten met primair progressieve MS
Laag	<i>Toenemende invaliditeit (vastgesteld op basis van EDSS), bevestigd na 3 en 6 maanden bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van interferon- β door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 104 weken voor toenemende invaliditeit (bevestigd na 3 maanden) een vermindering van het relatieve risico zien met 3% (RR 0.97; 95% BI: 0.62-1.52) en een risicoverschil van 13 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 160 minder tot 219 meer) en voor toenemende invaliditeit (bevestigd na 6 maanden) een vermindering van het relatieve risico met 31% (RR 0.69; 95% BI: 0.32- 1.48) en een risicoverschil van 101 patiënten per 1000 minder met toenemende invaliditeit (95% BI: 221 minder tot 156 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect). <i>Bronnen: Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003</i>
Redelijk	Tolereerbaarheid en veiligheid interferon-β bij patiënten met primair progressieve MS
GRADE	<i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 104 weken</i> Gebruik van interferon- β door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 104 weken geen verschil zien in mortaliteit (RR 1.03; 95% BI: 0.95-1.11); risicoverschil: 1 overleden patiënt meer per 1000 (95% BI: 1 minder tot 3 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect). <i>Bron: Montalban et al., 2004</i>

Review 2: Glatirameeracetaat versus placebo?

❖ Klinische effectiviteit

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Wolinsky et al., 2007) rapporteerde over progressie van invaliditeit. Bij patiënten die glatirameeracetaat kregen was van minder progressie van invaliditeit sprake dan bij patiënten die een placebo kregen (RR 0.87; 95% BI: 0.75-1.02). In absolute termen is er een risicoverschil van: 59 patiënten per 1000 minder (95% BI: 113 minder tot 9 meer) met toenemende invaliditeit wanneer glatirameeracetaat werd gebruikt.

Toenemende invaliditeit was gedefinieerd als: ≥ 1 punt gedurende 3 maanden bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van ≤ 5.0 of van ≥ 0.5 punt bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van 5.5 of meer; toename van minimaal 20% in 25F-TWT ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie; toename van minimaal 20% om 9-HPT te voltooien ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie.

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Wolinsky et al., 2007) rapporteerde over mortaliteit. Bij patiënten die glatirameeracetate kregen was de mortaliteit vergelijkbaar met die van patiënten die een placebo kregen (RR 1.02; 95% BI: 1.00-1.03). In absolute termen is er een risicoverschil van: 0 patiënten per 1000 (95% BI: 0 tot 1 meer) voor mortaliteit wanneer glatirameeracetate werd gebruikt.

❖ Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat betreffende invaliditeit is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstig risico op bias vanwege mogelijke selectiebias en mogelijk selectieve uitkomstrapportage.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd; met één niveau voor ernstig risico op vertekening van de uitkomst vanwege mogelijke selectiebias en mogelijk selectieve uitkomstrapportage en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 'events').

Conclusies

Redelijk GRADE	<p>Klinische effectiviteit glatirameeracetate bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetate door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor toenemende invaliditeit een vermindering van het relatieve risico zien met 13% (RR 0.87; 95% BI: 0.75-1.02) en een risicoverschil van 59 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 113 minder tot 9 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Wolinsky et al., 2007</i></p>
Laag GRADE	<p>Tolereerbaarheid en veiligheid glatirameeracetate bij patiënten met primair progressieve MS</p> <p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 156 weken</i></p> <p>Gebruik van glatirameeracetate door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR 1.02; 95% BI: 1.00-1.03) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Wolinsky et al., 2007</i></p>

Review 3: teriflunomide versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 4: dimethylfumaraat versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 5: Fingolimod versus placebo?

❖ Klinische effectiviteit

Toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Lublin et al., 2016) rapporteerde over progressie van invaliditeit, voor zover bevestigd na 3 maanden. Voor het bepalen van de progressie werd naast de EDSS een samengestelde uitkomstmaat gehanteerd. Deze laatste bestond uit: de EDSS, de Timed 25-Foot Walk Test en 9-Hole Peg Test. Patiënten die fingolimod kregen lieten voor de samengestelde uitkomstmaat niet minder progressie zien dan patiënten die een placebo gebruikten (RR 0.99; 95% BI: 0.91-1.09). Voor zover het progressie van invaliditeit op basis van de EDSS alleen betreft, lieten patiënten die fingolimod kregen niet of nauwelijks minder progressie zien dan patiënten die een placebo gebruikten (RR 0.93; 95% BI: 0.80-1.08). In absolute termen is er een risicoverschil van: 34 patiënten per 1000 minder (95% BI: 99 minder tot 39 meer) met toenemende invaliditeit wanneer fingolimod werd gebruikt.

Lublin et al. (2016) hanteerden de volgende criteria voor toenemende invaliditeit: ≥ 1 punt gedurende 3 maanden bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van ≤ 5.0 of van ≥ 0.5 punt bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van 5.5 of meer; toename van minimaal 20% in T25FWT ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie; toename van minimaal 20% om 9-HPT te voltooien ten opzichte van de waarde bij aanvang van de studie.

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Nieuwe T2-laesies of groter wordende T2-laesies en aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies

Hierover werd niet gerapporteerd in de Europese richtlijntekst en daarbij behorende bijlagen.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Lublin et al., 2016) rapporteerde over mortaliteit, kanker en infecties. Patiënten die fingolimod kregen hadden geen groter risico op sterfte dan patiënten die een placebo kregen (RR 1.00; 95% BI: 0.99-1.01). In absolute termen is er een risicoverschil van: 0 patiënten per 1000 (95% BI: 0 tot 0) voor mortaliteit wanneer fingolimod werd gebruikt.

❖ Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) + Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT) + 9-Hole Peg Test (9-HPT) [samengestelde uitkomstmaat] en als EDSS

De kwaliteit van bewijs voor zowel de samengestelde (EDSS + T25FWT + 9-HPT) als de afzonderlijke uitkomstmaat (EDSS) betreffende invaliditeit is redelijk. Er werd met één niveau afgewaardeerd voor ernstig risico op vertekening van de uitkomsten vanwege het grote percentage uitvallers (39%).

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd; met één niveau voor ernstig risico op vertekening van de uitkomst vanwege het grote percentage uitvallers (39%) en met één niveau vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 'events').

Conclusies

	Klinische effectiviteit fingolimod bij patiënten met primair progressieve MS
Redelijk	<i>Invaliditeit uitgedrukt als samengestelde (EDSS + T25FWT + 9-HPT) en als afzonderlijke uitkomstmaat (EDSS) bij een follow-up duur van 156 weken</i>
GRADE	Gebruik van fingolimod door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor de samengestelde uitkomstmaat geen verschil zien (RR 0.99; 95% BI: 0.91-1.09) en voor de EDSS een vermindering van het relatieve risico met 7% (RR: 0.93; 95% BI: 0.80-1.08) en een risicoverschil van 34 patiënten minder met toenemende invaliditeit per 1000 (95% BI: 99 minder tot 39 meer) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).
	<i>Bron: Lublin et al., 2016</i>
	Tolereerbaarheid en veiligheid fingolimod bij patiënten met primair progressieve MS
Laag	<i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 156 weken</i>
GRADE	Gebruik van fingolimod door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 156 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR 1.00; 95% BI: 0.99-1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).
	<i>Bron: Lublin et al., 2016</i>

Review 6: natalizumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 7: alemtuzumab versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 8: ocrelizumab versus placebo?

❖ Klinische effectiviteit

Verslechterde, stabiele of verbeterde invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Een RCT (Montalban et al., 2017) rapporteerde over *tijd tot verslechterde invaliditeit* na 120 weken follow-up, voor zover bevestigd na 12 en 24 weken. Voor het bepalen van de progressie werd de EDSS gehanteerd. Verslechtering van invaliditeit werd gedefinieerd als een toename van de EDSS met minimaal 1 punt in een tijdsbestek van 12 weken indien bij aanvang van de studie een EDSS van 5.5 of minder werd vastgesteld, of minimaal 0.5 punt in een tijdsbestek van 12 weken indien bij aanvang van de studie een EDSS van meer dan 5.5. werd vastgesteld. Ocrelizumab verminderde het risico op verslechtering, na 12 en na 24 weken (HR: 0.76, 95% BI: 0.59–0.98; HR: 0.65; 95% BI: 0.58–0.97).

❖ Effectiviteit-niet klinisch

Geen relevante data.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Een RCT (Montalban et al., 2017) rapporteerde over mortaliteit. Patiënten die ocrelizumab kregen hadden geen groter risico op mortaliteit dan patiënten die een placebo kregen (RR 1.00; 95% BI: 0.98-1.01). In absolute termen is er een risicoverschil van: 0 patiënten per 1000 (95% BI: 0 tot 0) voor mortaliteit wanneer ocrelizumab werd gebruikt.

❖ Kwaliteit van bewijs

Invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS)

De kwaliteit van bewijs voor tijd tot verslechtering van invaliditeit is laag. Er werd met twee niveaus afgewaardeerd; met één niveau voor ernstige risk of bias (veel uitvallers en verschil in percentage uitvallers: 34% en 21% in placebo- respectievelijk interventiegroep) en met één niveau vanwege onnauwkeurigheid: het betrouwbaarheidsinterval bevat zowel aanzienlijke baten van ocrelizumab als een verwaarloosbaar effect.⁴¹ De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval voor de hazard ratio is 0.59, hetgeen een relevante reductie van het risico is; de bovengrens is 0.98, hetgeen een verwaarloosbaar effect is.

Mortaliteit

De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd met één niveau afgewaardeerd vanwege ernstige onnauwkeurigheid (<300 'events') en met één niveau voor risk of bias: zie hiervoor.

Conclusies

Laag GRADE	Klinische effectiviteit ocrelizumab bij patiënten met primair progressieve MS
	<i>(Tijd tot) toenemende invaliditeit (EDSS), voor zover bevestigd na 12 en 24 weken</i> Gebruik van ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 120 weken vermindering van het risico zien op toenemende invaliditeit voor zover bevestigd na 12 en 24 weken (HR[hazard ratio]: 0.76, 95% BI: 0.59–0.98; HR: 0.65; 95% BI: 0.58–0.97) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect). <i>Bron: Montalban et al., 2017</i>

⁴¹ De Europese werkgroep waardeerde niet af voor risk of bias. Zie voor afwaarderen hiervoor ook: Filippini G. in BMJ Evidence-Based Medicine. <http://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2017-110721>. Filippini schrijft: "In this primary analysis performed by the sponsor, patients who had initial onset of disability progression then withdrew from the study, with no confirmatory EDSS assessments, were considered as having progressed (i.e. imputed events). However, the placebo group had higher rate of patient withdrawal compared with ocrelizumab group (34% and 21%, respectively) and this analysis with imputed events may have introduced bias in favor of ocrelizumab group. The treatment effect decreased when censoring was applied at withdrawal to these patients (OR 0.86 (95%CI 0.62 to 1.19))".

Redelijk GRADE	Niet-klinische effectiviteit ocrelizumab bij patiënten met primair progressieve MS
	<p><i>Volume hersenlaesies bij een follow-up duur van 120 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 120 weken vermindering van het risico zien op verandering van het volume van hersenlaesies (HR[hazard ratio]: 0.90, 95% BI: 0.88–0.92) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Montalban et al., 2017</i></p>

Laag GRADE	Tolereerbaarheid en veiligheid ocrelizumab bij patiënten met primair progressieve MS
	<p><i>Mortaliteit bij een follow-up duur van 120 weken</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat bij een follow-up duur van 120 weken voor mortaliteit geen verschil zien (RR: 1.00, 95% BI: 0.98–1.01) in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect).</p> <p><i>Bron: Montalban et al., 2017</i></p>

Review 9: cladribine versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Review 10: mitoxantron versus placebo?

Geen RCT heeft dit onderzocht.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

Gezamenlijke besluitvorming is hier aangewezen. Goed geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk verschillen in hun afweging van potentiële voordelen en nadelen van wel of niet behandelen.

➤ *Professioneel perspectief*

Alleen met betrekking tot interferon- β -1b was een extensiestudie beschikbaar (Tur et al., 2011). In deze studie konden primair progressieve MS patiënten met de leeftijd variërend van 39 tot 71 jaar die de trial hadden voltooid ervoor kiezen om in de komende vijf jaar geen behandeling te ondergaan. Er was geen significant verschil tussen patiënten die vroeg en patiënten die later startten wat betreft verslechtering van invaliditeit, cognitief functioneren [gemeten met de Paced Auditory Serial Addition Test] of in de mate van verandering van T2 laesie volume. De auteurs rapporteerden een gunstig effect van vroege behandeling op de verandering van het hersenparenchym.

Lorscheider, J., et al. (2018) concludeerden op basis van gegevens in een grote, internationale, observationele database waarbij voor deze studie gebruik werd gemaakt van propensity score matching om primair progressieve MS subpopulaties (leeftijd variërend van 35 tot 63 jaar) te selecteren met vergelijkbare baseline karakteristieken dat: '(...) our study shows that anti-

inflammatory drugs currently used off-label in patients with PPMS in real-world practice did not reduce the rate of disability accumulation. However, ocrelizumab has recently been shown to reduce accumulation of disability in PPMS, at least to a modest degree and over the short-to-medium-term'.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De kwaliteit van bewijs is voor de meeste uitkomstmaten wat betreft toereikbaarheid en veiligheid (zeer) laag. Dit geldt in wat mindere mate voor de met effectiviteit samenhangende uitkomstmaten. Dit impliceert dat de netto-baten (effectiviteit versus bijwerkingen) van de besproken middelen onzeker zijn.

In een placebogecontroleerde studie met rituximab, wat een vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft als ocrelizumab, was geen effect gevonden op progressie bij primair progressieve MS (Hawker et al., 2009). Wel was in een subgroep analyse een significant effect gevonden op het optreden van progressie bij patiënten met gadolinium aankleurende laesies en bij patiënten jonger dan 51 jaar. Deze studie heeft als basis gediend voor het ontwerp van de ocrelizumab studie. Hierin was de gemiddelde leeftijd 45 jaar, was de maximaal toegestane EDSS 6.5, was de mediane tijd vanaf diagnose 1.6 jaar, was de maximale ziekteduur 15 jaar en had 28% gadolinium aankleurende laesies op de baseline MRI scan.

Gezien bovenstaande wordt wat de indicatiestelling betreft geadviseerd met de volgende patiëntkenmerken rekening te houden: relatief jonge leeftijd, vroeg ziektestadium, beperkte mate van invaliditeit, aanwezigheid van ziekteactiviteit op de MRI.

➤ *Kosten en middelen*

Er zijn de werkgroep geen Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies bekend waarin starten met een ziektemodulerend middel versus placebo/geen behandeling werd onderzocht.

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid*

Behandeling met ziektemodulerende therapie is gangbaar. De werkgroep verwacht dan ook geen problemen met de toepasbaarheid van de aanbevelingen.

➤ *Rationale*

De werkgroep heeft aan het gegeven dat ziektemodulerende therapie gunstige effecten kan hebben c.q. progressie van invaliditeit kan vertragen meer gewicht toegekend dan aan het optreden van bijwerkingen. De 'conditionele' aanbeveling, uitgedrukt in het woord 'overwegen', geeft aan dat rekening moet worden gehouden met waarschijnlijke variatie in waarden en voorkomen van patiënten in het afwegen van gunstige en ongunstige effecten, evenals met andere patiënt gebonden factoren (o.m. leeftijd, ziekteduur).

Aanbevelingen

- Overweeg behandeling met een ziektemodulerend middel bij patiënten met primair progressieve MS als er sprake is van:
 - invaliditeitsprogressie in de loop van de afgelopen jaren, en
 - relatief jonge leeftijd, en
 - relatief korte ziekteduur, en
 - relatief lage EDSS, en
 - radiologische ziekteactiviteit op MRI.
- Weeg het beperkte effect op de progressie af tegen de veiligheid en verdraagbaarheid.

Opmerking [JBd(91): Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(92): Hyperlink naar definitie in 1.6

Referenties

- Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol.* 2012 May;123(5):627-38.
- Compston A, D MacAlpine. *McAlpine's multiple sclerosis.* London, 2006
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009 Oct;66(4):460-71
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.
- Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44–51.
- Lorscheider J, Kuhle J, Izquierdo G, Lugaresi A, Havrdova E, Horakova D, Hupperts R, Duquette P, Girard M, Prat A, Grand'Maison F, Grammond P, Sola P, Ferraro D, Trojano M, Ramo-Tello C, Lechner-Scott J, Pucci E, Solaro C, Sles M, Van Pesch V, Sanchez Menoyo JL, van der Walt A, Butzkueven H, Kappos L, Kalincik T; MSBase Study Group. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a cohort study. *Eur J Neurol.* 2018 Oct 9. doi: 10.1111/ene.13824.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075–1084.
- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986.
- Montalban X. Overview of European pilot study of interferon b-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 suppl): S62–S64.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.
- Tur C, Montalban X, Tintore M, et al. Interferon beta-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol* 2011; 68: 1421–1427.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14–24.

7.2 Met welke ziektemodulerende middelen kan worden gestart bij patiënten met primair progressieve MS met een indicatie voor behandeling?

Inleiding

In 7.1 zijn de effectiviteit en veiligheid van ziektemodulerende middelen in vergelijking met placebo bij primair progressieve MS besproken, voor zover daarover een RCT is gepubliceerd. In deze paragraaf wordt nagegaan of er, voor zover er een indicatie voor het starten met behandelen met een ziektemodulerend middel aanwezig is bij patiënten met primair progressieve MS, welke van de verschillende eerstelijns en tweedelijns ziektemodulerende middelen een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect hebben.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende PICO-vraagstelling:

Welke eerstelijns en tweedelijns middelen hebben een klinisch relevant gunstig of ongunstig effect (afname of toename van het relatieve risico van een effect met 25% of meer) bij patiënten met primair progressieve MS én met een indicatie voor ziektemodulerende behandeling?

Selectie- en exclusiecriteria:

Type studies	- RCTs met minimaal 1 jaar follow-up (48 weken is acceptabel)
Type patiënten	- Patiënten met primair progressieve MS
Interventie	<p>Eerstelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferon-β/peginterferon-β - glatirameeracetaat - teriflunomide - dimethylfumaraat <p>Tweedelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> - fingolimod - natalizumab - ocrelizumab - cladribine - mitoxantron <p>Derdelijns middelen</p> <ul style="list-style-type: none"> - alemtuzumab
Controle	- vergelijking van de verschillende middelen ten opzichte van een drempelwaarde voor klinische relevantie (toename of afname van het relatieve risico van 25%. Bij een verwacht gunstig effect (c.q. vermindering van een risico wordt verwacht) correspondeert dit met een relatief risico van 0.75 en bij een verwacht ongunstig effect (c.q. toename van een risico wordt verwacht) met een relatief risico van 1.25.
Type uitkomstmaten*	<p><u>1. Effectiviteit - klinisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - toenemende invaliditeit uitgedrukt in Expanded Disability Status Scale (EDSS) (kritieke uitkomstmaat) - EDSS + Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT) + 9-Hole Peg Test (9-HPT) als gecombineerde uitkomstmaat (kritieke uitkomstmaat) <p><u>2. Effectiviteit – niet klinisch</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - nieuwe T2 laesies of groter wordende T2 laesies (inclusief cumulatieve aantal nieuwe of groter wordende T2 laesies) - aanwezigheid van gadolinium aankleurende laesies <p>3. No Evidence of Disease Activity (NEDA)</p> <p>4. Tolereerbaarheid en veiligheid</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortaliteit
Type setting	- ziekenhuis (2 ^e en 3 ^e lijn)
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten jonger dan 18 jaar - evaluatie van combinaties van geneesmiddelen - evaluatie van niet geregistreerde doseringen - studies met <10 deelnemers per studiearm - niet-Engelstalig
<p>* Bovengenoemde uitkomstmaten zijn voor de Nederlandse richtlijnwerkgroep kritiek (= beslissend). Alle andere uitkomstmaten die in de Europese richtlijn gerapporteerd worden, vindt de Nederlandse werkgroep minder belangrijk en heeft deze daarom niet geadapteerd. Op deze manier wordt geprobeerd de teksten overzichtelijk te houden. In bijlage 5 van de Europese richtlijn staan alle uitkomstmaten die de Europese richtlijnwerkgroep heeft geïnccludeerd, evenals de resultaten per uitkomstmaat en een beoordeling van de kwaliteit van bewijs: http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1352458517751049.</p>	

Samenvatting literatuur

De klinische en niet-klinische effectiviteit en de tolereerbaarheid en veiligheid van de volgende eerstelijns en tweedelijns middelen worden hieronder beoordeeld wat betreft aan- of afwezigheid van een klinisch relevant effect (afname of toename van het relatieve risico van een effect met 25%): interferon- β -1a/1b, glatirameeracetaat (eerstelijns middelen), ocrelizumab en fingolimod (tweedelijns middelen). Voor dosering, toedieningsweg etc. zie bijlage 1.

❖ Klinische effectiviteit

Progressie van invaliditeit uitgedrukt in EDSS

Zoals tabel 1 toont, laat ocrelizumab een klinisch relevant effect zien op de progressie van invaliditeit. De overige middelen (interferon- β /peginterferon- β , glatirameeracetaat en fingolimod) laten geen klinisch relevant effect zien.

Tabel 1. Progressie van invaliditeit*

Ziektemodulerend middel	Effectgrootte (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Tweedelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met 25% of meer</i>		
Ocrelizumab (bevestigd na 24 weken)	Geen data over relatief risico (tijd tot verslechtering van invaliditeit: hazard ratio 0.76 (95% BI: 0.58-0.97)***	Laag
<i>Eerstelijns middelen met een vermindering van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon- β /peginterferon- β	Na 3 maanden: 0.97 (0.62; 1.52)	Laag
Glatirameeracetaat	0.87 (0.75; 1.02)	Redelijk
Fingolimod	0.99 (0.91; 1.09)	Redelijk

*In de meeste studies gedefinieerd als: ≥ 1.0 punt gedurende 3 maanden bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie van ≤ 5.0 of van ≥ 0.5 punt bij patiënten met een EDSS score bij aanvang van de studie

van ≥ 5.5 ; een data voor teriflunomide, dimethylfumaraat, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantron volgens de Europese richtlijntekst en bijbehorende bijlagen, en voor cladribine.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

*** strikt genomen is 0.76 niet klinisch relevant omdat als drempelwaarde 0.75 wordt gehanteerd. Het verschil lijkt ons -mede vanwege afrondingseffecten- te gering om 0.76 als niet klinisch relevant te beschouwen.

Bron: tekst 7.1.

❖ Effectiviteit niet-klinisch

Er werden geen MRI-uitkomsten gerapporteerd die onderling vergelijkbaar waren.

❖ No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Er werden geen uitkomsten gerapporteerd.

❖ Tolereerbaarheid en veiligheid

Mortaliteit

Geen van de ziektemodulerende middelen (interferon- β , glatirameeracetaat, fingolimod en ocrelizumab) laat een klinisch relevant effect zien op mortaliteit (tabel 2).

Tabel 2. Mortaliteit*

Ziektemodulerend middel	Mortaliteit (relatieve risico's; 95% betrouwbaarheidsinterval) geneesmiddel ten opzichte van placebo	Kwaliteit van bewijs**
<i>Eerstelijns middelen met een een toename van het relatieve risico met minder dan 25%</i>		
Interferon- β /peginterferon- β	1.02 (0.95; 1.09)	redelijk
Glatirameeracetaat	1.02 (1.00; 1.03)	laag
<i>Tweedelijns middelen die geen of minder dan 25% toename van het relatieve risico laten zien</i>		
Fingolimod	1.00 (0.99; 1.01)	laag
Ocrelizumab	1.00 (0.98; 1.01)	laag

* geen data voor teriflunomide, dimethylfumaraat, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantron volgens de Europese richtlijntekst en bijbehorende bijlagen, en voor cladribine.

**gedefinieerd als de mate van zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Bron: tekst 7.1.

Conclusies

Redelijk tot laag GRADE	<p><i>Progressie van invaliditeit bij patiënten met primair progressieve MS</i></p> <p>Gebruik van ocrelizumab of glatirameeracetaat door patiënten met primair progressieve MS laat een verminderd risico op progressie van invaliditeit zien (HR[hazard ratio: 0.76 en 0.87] in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect (glatirameeracetaat); het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect (ocrelizumab).</p>
	<p>Gebruik van interferon-β/peginterferon-β of fingolimod door patiënten met primair progressieve MS laat geen verminderd risico op progressie van invaliditeit zien (HR[hazard ratio: 0.97 en 0.99] in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect (fingolimod); het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect (interferon-β/peginterferon-β).</p> <p><i>Bronnen: Montalban et al., 2017; Lublin et al., 2016; Wolinsky et al., 2007;</i></p>

	<i>Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003</i>
Redelijk tot laag GRADE	<p><i>Mortaliteit bij patiënten met primair progressieve MS</i></p> <p>Gebruik van interferon-β, glatirameeracetaat, fingolimod of ocrelizumab door patiënten met primair progressieve MS laat voor mortaliteit geen verschil zien in vergelijking tot placebo.</p> <p><i>Bronnen: Montalban et al., 2017; Lublin et al., 2016; Wolinsky et al., 2007; Montalban et al., 2004; Leary et al., 2003</i></p>

Overwegingen

Waarden en voorkeuren

Bij de behandeling van primair progressieve MS is er voor de patiënt die ambulante is geen keuze om te kiezen tussen verschillende ziektemodulerende middelen. Ocrelizumab behandeling is momenteel het enige ziektemodulerende middel voor de behandeling van primair progressieve MS die ziekte progressie kan veranderen.

Professioneel perspectief

Zowel fingolimod als ocrelizumab gaan mogelijk gepaard met een niet of nauwelijks verhoogd (0.5-1.5% meer dan placebogroepen) risico op neoplasmata (tabel 3). Tussen beide middelen lijkt er niet of nauwelijks verschil in risico te bestaan. Glatirameeracetaat en fingolimod geven beide een vergelijkbaar verhoogd risico op stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen (tabel 3).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Op basis van de effecten op de kritieke uitkomstmaten toenemende invaliditeit en mortaliteit lijken volgens de werkgroep de netto-baten van ocrelizumab het grootst, terwijl fingolimod geen netto-baten heeft. Waakzaamheid wat betreft het risico op maligniteit in geval van ocrelizumab is wel geboden.

Geadviseerd wordt met inclusiecriteria van de ORATORIO trial rekening te houden: ziekte duur < 15 jaar, mate van invaliditeit (EDSS 3,0-6,5) en beeldvormende kenmerken die typerend zijn voor ontstekingsactiviteit (zoals gadolinium aankleurende laesies en/of nieuwe of groter wordende T2-laesies).

Kosten en middelen

Er zijn de werkgroep geen voor Nederland toepasbare kosteneffectiviteitsstudies bekend.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Ocrelizumab is het enige middel dat in Nederland is toegelaten voor behandeling van patiënten met primaire progressieve MS.

Rationale

Aan het gegeven dat ocrelizumab een beperkt effect heeft op progressie van invaliditeit is door de werkgroep meer gewicht toegekend dan aan het niet of nauwelijks verhoogde risico op maligniteiten en de lage tot matige kwaliteit van bewijs.⁴²

Aanbevelingen

- Bespreek met patiënten met primair progressieve MS en een indicatie voor behandeling (zie 7.1) om te starten met ocrelizumab.

Opmerking [JBd(93)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(94)]: Hyperlink naar 7.1

Referenties

- Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44–51.
- Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075–1084.
- Montalban X. Overview of European pilot study of interferon b-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 suppl): S62–S64.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14–24

⁴² De Europese werkgroep beoordeelde de kwaliteit van bewijs als redelijk ('moderate'). Filippini (2017) beoordeelde de kwaliteit van bewijs als laag (zie 7.1. voetnoot 4).

7.3 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien er klinische en/of radiologische ziekteactiviteit is bij patiënten met primair progressieve MS die onder behandeling zijn?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Ocrelizumab behandeling bij primair progressieve MS is momenteel het enige ziektemodulerende middel, dat ingezet kan worden voor primair progressieve MS. Indien er desalniettemin toch ziekteprogressie waargenomen wordt onder ocrelizumab behandeling, moet overwogen worden om het middel te staken. Er zijn momenteel geen gerandomiseerde gecontroleerde trials, die hierover inzicht geven. Indien er klinisch en/of MRI-activiteit waargenomen wordt bij de behandelde primair progressieve MS patiënt, dient samen met de patiënt overwogen te worden de behandeling te continueren dan wel te staken.

Aanbevelingen

- Bespreek met patiënt met [primair progressieve MS](#) die onder ocrelizumab ziekteactiviteit (klinisch en/of radiologisch) toont om al dan niet te stoppen of te continueren met de behandeling.
- Overweeg bij een onveranderde mate van ziekteprogressie ondanks therapie het middel te staken.

Opmerking [JBd(95): Hyperlink naar definitie in 1.6

7.4 Wat dient de behandelstrategie te zijn indien de veiligheid van de behandeling van patiënten met primair progressieve MS in het geding is?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Indien de veiligheid van de behandeling met ocrelizumab bij primair progressieve MS in het geding komt, dient de behandeling (tijdelijk) gestaakt te worden. Afhankelijk van de ernst van de bijwerking is het te overwegen de behandeling voort te zetten dan wel te staken.

Aanbevelingen

Indien er sprake is van bijwerkingen waardoor de veiligheid van de behandeling in het geding is

- Overweeg om ocrelizumab uit te stellen of te staken. Weeg hierbij de volgende factoren af:
 - de mate van ziekteactiviteit
 - de bijwerkingen
 - comorbiditeit
 - de wensen en voorkeuren van patiënt
 - eventuele zwangerschapswens

7.5 Hoe dient de langetermijn behandeling van patiënten met primair progressieve MS eruit te zien?

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde trials, die de effectiviteit en langetermijn effecten beoordeeld hebben bij primair progressieve MS patiënten met ocrelizumab medicatie. In de Europese en Amerikaanse richtlijn wordt hier geen melding gemaakt. Bij primair progressieve MS patiënten die behandeld worden met ocrelizumab en die stabiel zijn, zowel klinisch (geen relapses en geen progressie) als radiologisch (geen MRI-activiteit: geen nieuwe of groter wordende T2 laesies en/of gadolinium aankleurende laesies) ligt het voor de hand ocrelizumab te continueren.

Als er onveranderde progressie van invaliditeit optreedt onder ocrelizumab ten opzichte van voor start medicatie dan moet overwogen worden om de behandeling te staken. Het monitoren van ziekteprogressie kan het beste vastgelegd worden middels minimaal een keer per jaar neurologisch onderzoek met hierbij een EDSS score.

Aanbevelingen

Zolang patiënten met primair progressieve MS klinisch en radiologisch stabiel zijn op ocrelizumab en geen onacceptabele bijwerkingen hebben

- Continueer het huidige middel indien patiënten stabiel zijn.
- Monitor patiënt klinisch en met behulp van een MRI hersenen:
 - Monitor klinisch minimaal een keer per jaar middels bijvoorbeeld neurologisch onderzoek of tenminste evaluatie loopfunctie.
 - Verricht minimaal jaarlijks een MRI hersenen zonder contrast.

Als patiënten met primair progressieve MS onveranderde progressie vertonen onder ocrelizumab ten opzichte van voor start medicatie

- Overweeg de therapie te staken.

Indien nieuw ontstane klachten in het myelum gelokaliseerd worden

- Overweeg tevens een MRI van het myelum.

Opmerking [JBd(96): Hyperlink naar definitie

Hoofdstuk 8 MS en zwangerschap

8.1 Wat dient de behandelstrategie te zijn rondom zwangerschap en zwangerschapswens?

Inleiding

MS komt 2,4 keer meer voor bij vrouwen dan bij mannen, en heeft een piekincidentie tussen de 20 en 40 jaar. Circa 43% van de vrouwen met MS start een gezin na de diagnose. De meeste patiënten starten met een ziektemodulerend middel. Het is dus belangrijk om bij patiënten met MS in de fertile leeftijd aandacht te hebben voor kinderwens en zwangerschapsplanning, actief te bespreken en te begeleiden. Gezien de tendens naar vroege en meer agressieve behandeling is te verwachten dat vrouwen steeds vaker voor moeilijke keuzes komen te staan m.b.t. kinderwens en de behandeling van hun ziekte. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste aspecten rondom zwangerschap en MS besproken.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

➤ *Waarden en voorkeuren*

Bij het maken van beleid rondom zwangerschap moeten risico's en voordelen voor moeder en kind tegen elkaar afgewogen worden. Hierbij zijn de waarden en voorkeuren van de moeder en partner voor deze afweging zeer van belang.

➤ *Professioneel perspectief*

Algemeen

Fertiliteit bij vrouwen en mannen: MS heeft géén invloed op fertiliteit. Wel kan er seksuele dysfunctie zijn (Dobson et al. 2019). De kans om zwanger te worden in de algemene populatie is 15–20% per cyclus. Binnen 3 maanden is 45% zwanger, binnen 6 maanden 70%, binnen 9 maanden 83%, binnen 12 maanden 90%. Indien na 12 maanden geen spontane zwangerschap is opgetreden is sprake van subfertiliteit. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van teriflunomide bij mannen het aantal zaadcellen kan reduceren. Omdat cladribine interfereert met DNA synthese is het advies aan mannen met MS die behandeld worden met cladribine tijdens en de eerste zes maanden na cladribine behandeling anticonceptie te gebruiken (Dobson et al., 2018).

Abortus: In de gezonde populatie komt bij 12 – 22% van de zwangerschappen een spontane abortus voor (Garcia-Enguidanos et al., 2002). Vrouwen met MS hebben in vergelijking met gezonde vrouwen geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, zwangerschapscomplicaties (spontane abortus, pre-eclampsie etc.) of vroeggeboorte (Dobson et al. 2019).

Ziektebeloop: Zwangerschap zelf heeft geen nadelig effect op lange termijn uitkomst van de MS (disability, exacerbaties; Dobson et al., 2019).

Erfelijkheid: Life-time risico op MS in de algemene bevolking in Nederland is ongeveer 0,1-0,2%. Bij één ouder met MS is dit 2-4% en bij één 2^e graads familielid met MS ongeveer 1%. Er is geen genetische test voor MS beschikbaar (Reich et al., 2018).

Ziektemodulerende middelen: Voor ziektemodulerende middelen geldt dat de potentiële risico's ten aanzien van het kind sterk verschillen per middel. De volgende eigenschappen van medicatie kunnen van belang zijn bij deze risico's:

- *Snelheid van klaring.* Van medicatie is 97% uit het lichaam verdwenen na 5 halfwaardetijden.
- *Passage van placenta afhankelijk van moleculairgewicht.* Moleculairgewicht <500 Dalton passeren placenta gemakkelijk, tussen 600 en 800 Dalton kunnen placenta passeren, >1000 Dalton onwaarschijnlijk. Vooral lipofiele stoffen passeren de placenta. Niet permeabel voor polypeptiden en aan eiwitgebonden moleculen (Pacifi et al., 1995). Monoclonale antilichamen (monoclonal antibodies, MABs) worden actief over de placenta getransporteerd, toenemend gedurende de zwangerschap (niet in 1^e trimester, in toenemende mate tot week 20, vanaf week 20 maximaal) zoals alle immunoglobulines. In het laatste trimester kan de foetale concentratie groter zijn dan de maternale (Haghikia et al., 2014).

Zwangerschapswens en MS

Risico's voor de moeder: Na het staken van ziektemodulerende middelen voor een zwangerschap, is de patiënte gedurende deze periode minder beschermd tegen relapses met een risico op blijvende invaliditeit. Daarnaast bestaat er een risico op rebound activiteit. Dit kan gebeuren bij natalizumab en in mindere mate fingolimod.

Terwijl het risico op relapses tijdens de zwangerschap is afgenomen is dit in de eerste maanden postpartum toegenomen. In het 2^e en 3^e trimester is de kans op een relapse sterk verminderd (tot 70%) t.o.v. voor de zwangerschap, maar is hoger in de eerste drie maanden na de zwangerschap (relapse, nieuwe MS laesies op MRI scan). Gemiddeld krijgt 28% een relapse in de eerste drie maanden postpartum. Er is een relatie tussen het aantal relapses in het jaar voor en tijdens zwangerschap en de relapse kans postpartum bij patiënten die niet behandeld worden met een ziektemodulerend middel (Thone et al., 2017; Vukusic et al., 2015). Over het algemeen middelert zich dit tegen elkaar uit, m.a.w. het aantal relapses tijdens een jaar zwangerschap (negen maanden zwangerschap + drie maanden postpartum) is gelijk aan 1 jaar voor de zwangerschap. Voor een tweede zwangerschap zijn deze getallen overeenkomstig. Het aantal zwangerschappen lijkt geen invloed te hebben op invaliditeit op lange termijn. Relapses voor en tijdens zwangerschap zijn wel geassocieerd met een verhoogd risico op relapses postpartum. Om die reden wordt geadviseerd de ziekte eerst zes maanden onder controle te krijgen alvorens poging tot zwangerschap (Thone et al. 2017).

Ziektemodulerende middelen:

In onderstaande tabel staan gegevens met betrekking tot zwangerschap en borstvoeding bij de verschillende ziektemodulerende middelen weergegeven. Het is hierbij goed te realiseren dat wat bekend is over de veiligheid van ziektemodulerende middelen rondom zwangerschap zijn beperkingen kent, omdat aantallen patiënten waarop deze gegevens gebaseerd zijn relatief laag zijn. Hierdoor wordt de inschatting van een verhoogde kans op een congenitale afwijkingen beperkt. Om bijvoorbeeld bij gebruik van een ziektemodulerend middel een tweemaal zo grote kans op grote congenitale afwijkingen (normale kans 3%) te detecteren zijn 684 zwangere patiënten nodig die zijn behandeld met dit bepaalde ziektemodulerend middel. Voor een palatoschisis is dat getal 17311. Kennis over dit soort risico's zijn over het algemeen gebaseerd op informatie verzameld in registers, case-reports, studies in dieren, expert opinion en consensus. Bij iedere individuele patiënt dient daarom een afweging gemaakt te worden waarbij risico minimalisatie van moeder (ziekteactiviteit) en kind (aangeboren afwijkingen) tegen elkaar afgewogen moeten worden. Houd er rekening mee dat deze informatie over de verschillende bevindingen bij ziek-

temodulerende middelen snel verouderd kan zijn. Zo is er in 2019 een additionele veiligheids-waarschuwing voor gebruik van fingolimod tijdens de zwangerschap gekomen vanuit de EMA, vanwege een verdubbeling van het risico op aangeboren afwijkingen. Zie voor actuele informatie www.Lareb.nl, of informeer telefonisch naar nog meer recente informatie. Raadpleeg tevens de SmPC-teksten van de individuele ziektemodulerende middelen.

Per ziektemodulerend middel wordt in onderstaande tabel aangegeven welk label de FDA het gegeven heeft m.b.t. teratogeen risico. Hieronder zijn de definities van de categorieën te vinden.

Box 2 | FDA pregnancy classification

The following criteria were defined by the FDA in 2008.³³

- Category A: Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).
- Category B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus. No adequate and well-controlled studies in pregnant women.
- Category C: Adverse effect on the fetus in animal reproduction studies. No adequate and well-controlled studies in humans. Potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
- Category D: Positive evidence of human fetal risk from investigational or marketing experience or studies in humans. Potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
- Category X: Demonstrated fetal abnormalities in animals or humans and/or positive evidence of human fetal risk from investigational or marketing experience. Risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.
- Category N: Not classified.

Tabel 1: Ziektemodulerende middelen - samenvatting

Ziektemodulerend middel/ FDA groep	Dierstudies	Blootstelling in 1 ^e trimester	Blootstelling in 2 ^e of 3 ^e trimester	Wash-out	Borstvoeding	Referenties
Interferon- β (IFN β) FDA groep C	Anovulatie en toegenomen abortus bij hoge dosering	Mogelijk wat lager geboortegewicht en vroeggeboorte, verder geen evidente risico's N= >1500	Geen evidente risico's N=7	<ul style="list-style-type: none"> • Geen wash-out noodzakelijk • Stop IFNβ bij positieve zwangerschapstest • Of, indien klinisch nodig, kan continueren van IFNβ tijdens zwangerschap overwogen worden 	In zeer lage dosering in moedermelk Waarschijnlijk veilig, mag gebruikt worden tijdens borstvoeding	Thiel et al., 2016; Lu et al., 2012; Fragoso et al., 2013; Giannini et al., 2012; Romero et al., 2015
Glatimeer acetaat (GA) FDA groep B	Onbekend	Geen evidente risico's N=>2000	Geen evidente risico's N=19	<ul style="list-style-type: none"> • Geen wash-out noodzakelijk • Stop GA bij positieve zwangerschapstest • Of, indien klinisch nodig, kan continueren van GA tijdens zwangerschap overwogen worden 	Waarschijnlijk niet in moedermelk en veilig	Herbstritt et al., 2016; Lu et al., 2012; Giannini et al., 2012; Hellwig et al., 2012; Neudorfer et al., 2016
Teriflunimode (TERI) FDA groep C	Teratogeen	Onvoldoende gegevens. Bij leflunomide verlaagd geboortegewicht en vroeggeboorte. N= 70 (+64 leflunomide)	Onbekend	Zet procedure tot versnelde eliminatie in of stop TERI 8 maanden voor conceptie. In beide situaties: conceptie veilig pas na 1,5 maand nadat 2 spiegels <0,02	Waarschijnlijk wel in moedermelk. Borstvoeding gecontra-indiceerd.	Lu et al., 2014; Kieseier et al., 2014; Thone et al., 2017; Davenport et al., 2016

				mg/ l (met interval 14 dagen)		
Dimethylfumaraat (DMF) FDA groep C	Niet teratogeen, in zeer hoge doseringen verlaagd geboortegewicht, vertraagde ossificatie en verhoogd risico op abortus.	Bij mensen lijkt risico niet verhoogd. N=185	Onbekend	Geen wash-out Stop DMF en anticonceptie Stop DMF bij pos zwangerschapstest	Onbekend of in moedermelk terecht komt. Borstvoeding gecontra-indiceerd.	Gold et al., 2015; Lu et al., 2014; Thone et al., 2017
Fingolimod (FINGO) FDA groep C	Teratogeen	Bij mensen twee keer verhoogd risico op afwijkingen baby	Teratogeen	Stop 2 maanden voor conceptie	Waarschijnlijk wel in moedermelk. Borstvoeding gecontra-indiceerd.	Karlsson et al., 2014; Lu et al., 2014; Lu et al., 2012; Thone et al., 2017; Geissbühler et al., 2016; Navardi et al., 2018
Natalizumab (NTZ) FDA groep C	Reproductie toxiciteit	Bij mensen lijkt risico niet verhoogd, mogelijk iets verlaagd geboortegewicht en kleine lengte. N=494	Met name bij gebruik in laatste trimester kunnen hematologische afwijkingen bij neonaat optreden. N=29 (waarvan 12 gedurende gehele zwangerschap)	<u>Weinig activiteit voor NTZ: stop NTZ bij positieve zwangerschapstest, op strikte indicatie continueren tot aan week 20. Overweeg hierbij intervallen te verlengen naar 1x per 6 weken of verder op geleide van NTZ spiegel</u> <u>Matige – forse activiteit voor NTZ: blijf NTZ continueren tot aan week 20 van de zwangerschap. Overweeg hier-</u>	Wel in moedermelk. Risico's voor kind lijken niet hoog (waarschijnlijk afgebroken in tr. digestivus). Borstvoeding wordt in principe afgeraden. Evt. bij sterke wens patiënte voor borstvoeding wel NTZ starten in overleg met	Haghikia et al., 2014; Friend et al., 2016; Lu et al., 2012; Hellwig et al., 2011; Portaccio et al., 2018; Ebrahimi et al., 2015; Vukusic et al., 2015) Proschmann et al., 2017; Ciron et al., 2016; Fagius et al., 2014; Hoevenaren et

				bij intervallen te verlengen Forse activiteit voor NTZ: continueer NTZ gedurende de gehele zwangerschap. Overweeg hierbij dosisintervallen te verlengen. Controleer de neonat op hematologische afwijkingen.	gynaecoloog/ kinderarts	al., 2011
Alemtuzumab (ATZ) FDA groep C	Toegenomen abortus en lymfopenie.	Licht verhoogd risico op spontane abortus niet uitgesloten. Indirect kan schilkklierproblemen bij moeder van invloed zijn op gezondheid kind. N=200	Onbekend	Conceptie vanaf 4 maanden na laatste infusie (bij voorkeur na 2 ^e cyclus)	Wel in moedermelk. Risico's voor kind lijken niet hoog (waarschijnlijk afgebroken in tractus digestivus). Borstvoeding wordt afgeraden in de eerste vier maanden na infusie.	Tuohy et al., 2015; Willis et al., 2016; Gerbershagen, 2016
Cladribine FDA groep D	Teratogeen. Mannen verminderd gewicht testikels en verminderde beweeglijkheid zaadcellen.	Te weinig gegevens. Theoretisch kans op teratogeniciteit. N=22	Onbekend	Adequate anticonceptie voor vrouwen en mannen tijdens en tot 6 maanden na de laatste dosis.	Onbekend of in moedermelk terecht komt. Borstvoeding gecontra-indiceerd tot 1 week na laatste dosis.	Leist et al., 2014; Cook et al., 2011
Ocrelizumab	In dierstudies niet teratogeen gebleken,	Bij mensen te weinig gegevens.	Onbekend	Advies EMA 12 mnd en FDA 6 mnd na laatste	Onbekend of in moedermelk	Wray et al. 2017

FDA groep N	wel renale toxiciteit en B-cel depletie bij foetus.	N=40		infuus.	terecht komt. Risico's voor kind lijken niet hoog (waarschijnlijk afgebroken in tr. digestivus). Borstvoeding gecontra-indiceerd.	
-------------	---	------	--	---------	---	--

Zie voor actuele informatie www.Lareb.nl, of informeer telefonisch bij Lareb naar nog meer recente informatie en raadpleeg de meest recente SmPC-teksten van de individuele ziektemodulerende middelen. Zie voor mannen met MS en gebruik ziektemodulerende middelen paragraaf professioneel perspectief: fertiliteit bij vrouwen en mannen.

In vitro fertilisatie (IVF): Mogelijk is er een licht verhoogd risico op een relapse na IVF-procedures, vooral bij gebruik van GnRH agonisten (Michel, et al., 2012) maar dit is geen reden om terughoudend te zijn met IVF behandeling.

Urineweginfecties: Er is een verhoogd risico op urineweginfecties tijdens de zwangerschap. Dit kan leiden tot een tijdelijke toename van MS symptomen.

Behandeling relapses tijdens de zwangerschap middels corticosteroïden:

Prednisolon wordt in de placenta gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; < 10% komt in de foetus. In het 1^e trimester is het advies terughoudend met steroïden te zijn (maar niet absoluut gecontra-indiceerd). Er is een licht verhoogd risico op palato-schisis in dierstudies. Bij de mens is dit niet gezien, maar een gering risico is niet uit te sluiten (Park-Wyllie et al. 2000; Oren et al. 2004). In het 2^e en 3^e trimester kunnen hoge doses corticosteroïden een verhoogd risico geven op foetale groeirestrictie en is er kans op neonatale effecten van bijnierschorssuppressie (www.Lareb.nl).

Partus

Een zwangerschap bij vrouwen met MS hoeft niet automatisch als een hoog risico zwangerschap gezien te worden, en kan door reguliere (eerstelijns) verloskundige zorgverleners begeleid worden (Dobson et al., 2019). Verwijzing naar de polikliniek verloskunde kan op verzoek van patiënte overwogen worden. De werkgroep vindt dat bij continueren van ziektemodulerende middelen, waarbij nog beperkt bewijs van veiligheid is, begeleiding bij een polikliniek verloskunde gewenst is. Dit is ook het geval bij aanwezigheid van lichamelijke beperkingen die kunnen interfereren met de partus. MS is geen indicatie voor een primaire sectio caesarea. De wijze van bevalling heeft geen invloed op het relapse risico postpartum. Epidurale anesthesie en algehele narcose hebben geen verhoogde risico's en leiden niet tot meer relapses postpartum. Op individuele basis kan gebruik van epiduraal anesthesie geadviseerd worden om de belasting van een vaginale partus te verminderen (Thone et al. 2017; Vukusic and Marignier 2015). Bij hinderlijke (toegenomen) spasticiteit tijdens de bevalling kunnen benzodiazepinen en/of epidurale anesthesie uitkomst bieden.

Borstvoeding en MS

In het algemeen geldt dat vrouwen met MS gewoon borstvoeding kunnen geven; deze keuze moet per individu afgewogen worden. Het geven van borstvoeding en risico op het ontwikkelen van een relapse postpartum laat in de literatuur niet eenduidige data zien, mogelijk dat borstvoeding enige bescherming geeft op het risico een relapse te ontwikkelen.

Een belangrijke afweging is de ziekteactiviteit voor en tijdens de zwangerschap en de noodzaak tot (her)starten van ziektemodulerende middelen; het advies ten aanzien van gebruik van ziektemodulerende middelen gedurende borstvoeding hangt af van gebruikte ziektemodulerende middelen en mate van ziekteactiviteit (zie Tabel 1).

De voordelen van borstvoeding voor het kind zijn er met name in de eerste zes maanden. Bij dys- of prematuriteit dient overlegd te worden met de neonatoloog. De persoonlijke impact die het geven van borstvoeding kan hebben, zoals frequente onderbreking van de slaap met mogelijk meer vermoeidheidsklachten, kan meespelen.

Relapses tijdens borstvoeding kunnen worden behandeld met corticosteroïden. Methylprednisolon gaat over in de moedermelk maar in doseringen die laag zijn voor het kind. De piekdosis in moedermelk is 1 uur na infusie (nog steeds lage dosering voor kind), nadien daalt de concentratie exponentieel (Boz et al. 2017; Strijbos et al. 2015). Geef de moedermelk die in het eerste uur

na methylprednisolon gift is geproduceerd niet, en liever niet de moedermelk geproduceerd in de 2-4 uur na infusie.

Herstarten ziektemodulerende middelen postpartum

Indien er niet gestart wordt met borstvoeding wordt aangeraden het ziektemodulerende middel zo spoedig mogelijk postpartum te herstarten (na ongeveer 2 weken) (Hellwig et al. 2012; Thone et al. 2017; Vukusic and Marignier 2015). Echter, de meeste ziektemodulerende middelen hebben enkele maanden inwerktijd en zullen dus niet leiden tot vermindering van het aantal postpartum relapses. Bij zeer actieve MS kan ervoor gekozen worden direct na de bevalling te herstarten met een ziektemodulerend middel, bij voorkeur met hoog effectieve therapie. Er is onvoldoende bewijs voor preventief gebruik van corticosteroiden postpartum.

Preventie van postpartum relapses met intraveneus immuunglobulinen (Ivlg) is in de literatuur beschreven. Een single-centrum studie suggereert dat preventief voorschrijven van Ivlg de kans op postpartum relapses verlaagt, terwijl andere studies dit positieve resultaat niet kunnen bevestigen. Het niveau van bewijs om Ivlg ter preventie van postpartum relapses voor te schrijven is van een te laag niveau om dit te adviseren (Vukusic and Marignier 2015).

Neonaat

Aan kinderen van moeders die monoclonale antilichamen in de zwangerschap hebben gebruikt is het advies geen vaccinatie met een levend verzwakt vaccin (BCG-vaccin, rotavirusvaccin, BMR-vacin, oraal poliovaccin, varicellavaccin) toe te dienen in het eerste levensjaar (advies in lijn met Lareb en rijksvaccinatieprogramma <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/5-contra-indicaties>). Het rijksvaccinatieprogramma kan gewoon gevolgd worden, hierin is de eerste vaccinatie met een levend verzwakt vaccin pas na 14 maanden (behoudens rotavirusvaccinatie; rotavirusvaccinatie wordt (gratis) aangeboden aan kwetsbare kinderen. Het gaat hier om kinderen die bijvoorbeeld te vroeg zijn geboren of een laag geboortegewicht hebben).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid*

De aanbevelingen zoals geformuleerd zullen naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat het min of meer conform is zoals in de huidige praktijk gewerkt wordt, geadviseerd wordt door officiële instanties zoals EMA, Farmacotherapeutisch Kompas en gebaseerd op wetenschappelijke literatuur.

Rationale

Het is belangrijk om bij patiënten met MS in de vruchtbare levensfase aandacht te hebben voor kinderwens, fertiliteit en zwangerschapsplanning en dit actief te bespreken en te begeleiden. Gezien de tendens naar vroege en meer agressieve behandeling komt het vaker voor dat vrouwen voor moeilijke keuzes komen te staan m.b.t. kinderwens en de behandeling van hun ziekte. Bespreek daarom bij starten en switchen van ziektemodulerende middelen de implicaties van hun zwangerschap(swens) in relatie tot de verschillende opties. Het is belangrijk dat indien er een zwangerschapswens speelt of vrouwen reeds zwanger zijn dat er een behandelplan opgesteld wordt of is rond MS en de zwangerschap. Betrek hierbij de timing van zwangerschap waarbij de mate van ziekteactiviteit, de risico's van het stoppen van een ziektemodulerend middel bij de individuele vrouw met MS een rol spelen. Bespreek de interventies die mogelijk zijn bij relapses tijdens zwangerschap en postpartum. Overweeg de gynaecoloog te consulteren voor preconceptie advies om de kans op snelle bevruchting te optimaliseren. Bespreek de huidige kennis over borstvoeding en herstart ziektemodulerende therapie, en - indien van toepassing - het advies ten aanzien van vaccinaties van de neonaat bij gebruik van monoclonale antilichamen. Voor

advies rond veranderingen in functioneren en spasticiteit tijdens de zwangerschap en daarna in de nieuwe situatie als moeder, kan de revalidatie arts ingeschakeld worden.

Aanbevelingen

Algemeen

- Bespreek bij starten en switchen van medicatie bij vrouwen in de vruchtbare levensfase de implicaties van zwangerschap(s) voor behandeling.

Zwangerschapswens en MS

- Bespreek met vrouwen die zwanger willen worden (of zwanger blijken te zijn) dat ze contact zoeken met hun behandelend neuroloog om samen een actief plan voor management van MS rondom zwangerschap te formuleren.
- Maak bij vrouwen met een zwangerschapswens een actief plan voor het management van MS rondom de zwangerschap.
 - Betrek bij het opstellen van het plan
 - de mate van ziekte activiteit
 - de risico's van het stoppen of starten van een middel voor moeder en kind.
 - timing zwangerschap: Adviseer een zwangerschap in een rustige periode wat betreft MS. Probeer bij actieve ziekte eerst de MS te stabiliseren met effectieve behandeling
 - Overweeg de gynaecoloog te consulteren voor pre-conceptie advies om de kans op snelle bevruchting te optimaliseren.
 - Indien IVF geïndiceerd is, bespreek dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor terughoudendheid van IVF in relatie tot MS.
 - Maak een plan voor herstarten ziektemodulerende therapie na de partus.
 - Overweeg de revalidatie arts in te schakelen voor advies rond veranderingen in functioneren en spasticiteit tijdens de zwangerschap en daarna in de nieuwe situatie als moeder.
- Verwijs naar de polikliniek verloskunde wanneer:
 - vrouw dat wenst
 - patiënte (voorlopig) continueert met ziektemodulerende therapie
 - er sprake is van lichamelijke beperkingen die zouden kunnen interfereren met partus

Zwangerschap en exacerbatie MS

- Weeg bij een exacerbatie tijdens de zwangerschap de ernst van de exacerbatie af tegen mogelijke nadelen van behandeling met corticosteroïden voor het kind.

Borstvoeding en MS

- Weeg de mogelijke voordelen van borstvoeding voor het kind af tegen de risico's voor de moeder van uitstellen van ziektemodulerende therapie, of mogelijke overgang van het middel in de borstvoeding.

Vaccinaties bij de neonaat

- Neonaten van moeder die tijdens de zwangerschap behandeld zijn met een monocloonaal antilichaam dienen in het eerste levensjaar geen vaccinaties met levend verzwakte vaccin toegediend te krijgen.

Referenties

- Boz, C., M. Terzi, S. Zengin Karahan, S. Sen, Y. Sarac, and M. Emrah Mavis. 2017. 'Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis', *Mult Scler*: 1352458517717806.
- Ciron, J., P. Hautecoeur, S. Mathis, and J. P. Neau. 2016. 'Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery', *Rev Neurol (Paris)*, 172: 165-6.

- Cook, S., P. Vermersch, G. Comi, G. Giovannoni, K. Rammohan, P. Rieckmann, P. S. Sorensen, A. Hamlett, M. Miret, J. Weiner, V. Vigiotta, B. Musch, S. J. Greenberg, and Clarity Study Group. 2011. 'Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRi bine Tablets treating multiple sclerosis orally) study', *Mult Scler*, 17: 578-93.
- Davenport, L., B. Beyer, P. Truffinet, and M. Mandel. 2016. "Nonclinical Data Demonstrate High Sensitivity of Rats Versus Humans to Embryo-Fetal Toxicity When Exposed to Teriflunomide." In ECTRIMS. London.
- De Giglio, L., C. Gasperini, C. Tortorella, M. Trojano, and C. Pozzilli. 2015. 'Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series', *Acta Neurol Scand*, 131: 336-40.
- de Seze, J., M. Chapelotte, S. Delalande, D. Feriby, T. Stojkovic, and P. Vermersch. 2004. 'Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis', *Mult Scler*, 10: 596-7.
- Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019 Apr;19(2):106-114
- Ebrahimi, N., S. Herbstritt, R. Gold, L. Amezcua, G. Koren, and K. Hellwig. 2015. 'Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study', *Mult Scler*, 21: 198-205.
- Fagius, J., and J. Burman. 2014. 'Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab', *Acta Neurol Scand*, 129: e27-9.
- Fragoso, Y. D., M. Boggild, M. A. Macias-Islas, A. Carra, K. D. Schaefer, A. Aguayo, S. M. de Almeida, M. P. Alvarenga, R. M. Alvarenga, S. V. Alves-Leon, W. O. Arruda, J. B. Brooks, E. R. Comini-Frota, M. L. Ferreira, A. Finkelsztejn, J. M. Finkelsztejn, L. D. de Freitas, A. S. Gallina, P. D. da Gama, S. Georgetto, M. C. Giacomo, S. Gomes, M. V. Goncalves, A. K. Grzesiuk, D. R. Kaimen-Maciél, J. Lopes, G. A. Lourenco, F. R. Malfetano, N. M. Morales, R. Morales Rde, C. L. Oliveira, P. Onaha, C. Patroclo, S. B. Ribeiro, T. A. Ribeiro, H. J. Salminen, P. Santoro, M. Seefeld, P. V. Soares, A. Tarulla, and C. C. Vasconcelos. 2013. 'The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis', *Clin Neurol Neurosurg*, 115: 154-9.
- Friend, S., S. Richman, G. Bloomgren, L. M. Cristiano, and M. Wenten. 2016. 'Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri(R) (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study', *BMC Neurol*, 16: 150.
- García-Enguádanos A1, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 May 10;102(2):111-9.
- Geissbühler, Y., J. Vile, G. Koren, H. Wang, H. Butzkueven, H. Tilson, T.M. MacDonald, and K. Hellwig. 2016. "Cumulative data on pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in comparison with the general population." In ECTRIMS. London.
- Gerbershagen, K. 2016. "Disease Activity During Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis Treated with Alemtuzumab - A Case Series From the German MS and Pregnancy Registry." In ECTRIMS. London.
- Giannini, M., E. Portaccio, A. Ghezzi, B. Hakiki, L. Pasto, L. Razzolini, E. Piscolla, L. De Giglio, C. Pozzilli, D. Paolicelli, M. Trojano, M. G. Marrosu, F. Patti, L. La Mantia, G. Mancardi, C. Solaro, R. Totaro, M. R. Tola, G. De Luca, A. Lugaresi, L. Moiola, V. Martinelli, G. Comi, and M. P. Amato. 2012. 'Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study', *BMC Neurol*, 12: 124.
- Gold, R., J. T. Phillips, E. Havrdova, A. Bar-Or, L. Kappos, N. Kim, T. Thullen, P. Valencia, L. Oliva, M. Novas, J. Li, M. T. Sweetser, N. Kurukulasuriya, V. Vigiotta, and R. J. Fox. 2015. 'Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience', *Neurol Ther*, 4: 93-104.
- Haghikia, A., A. Langer-Gould, G. Rellensmann, H. Schneider, T. Tenenbaum, B. Elias-Hamp, S. Menck, J. Zimmermann, S. Herbstritt, M. Marziniak, T. Kumpfel, I. Meinl, T. Plavina, R. Gold, and K. Hellwig. 2014. 'Natalizumab use during the third trimester of pregnancy', *JAMA Neurol*, 71: 891-5.
- Hellwig, K., A. Haghikia, and R. Gold. 2011. 'Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment', *Mult Scler*, 17: 958-63.
- Hellwig, K., A. Haghikia, M. Rockhoff, and R. Gold. 2012. 'Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany', *Ther Adv Neurol Disord*, 5: 247-53.
- Herbstritt, S., A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold, and K. Hellwig. 2016. 'Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study', *Mult Scler*, 22: 810-6.
- Hoevenaren, I. A., L. C. de Vries, R. J. Rijnders, and F. K. Lotgering. 2011. 'Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases', *Acta Neurol Scand*, 123: 430-3.
- Karlsson, G., G. Francis, G. Koren, P. Heining, X. Zhang, J. A. Cohen, L. Kappos, and W. Collins. 2014. 'Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis', *Neurology*, 82: 674-80.
- Kieseier, B. C., and M. Benamor. 2014. 'Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis', *Neurol Ther*, 3: 133-8.
- Kleerekooper, I., Z. L. E. van Kempen, C. E. Leurs, I. Dekker, T. Rispen, B. I. Lissenberg-Witte, C. E. P. van Munster, B. A. de Jong, B. W. van Oosten, B. M. J. Uitdehaag, M. P. Wattjes, and J. Killestein. 2018. 'Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS', *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 5: e424.
- Leist, T. P., G. Comi, B. A. Cree, P. K. Coyle, M. S. Freedman, H. P. Hartung, P. Vermersch, F. Casset-Semanaz, M. Scaramozza, and M. S. Study Group oral cladribine for early. 2014. 'Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial', *Lancet Neurol*, 13: 257-67.
- Lu, E., B. W. Wang, S. Alwan, A. Synnes, L. Dahlgren, A. D. Sadovnick, and H. Tremlett. 2014. 'A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis', *CNS Drugs*, 28: 89-94.

- Lu, E., B. W. Wang, C. Guimond, A. Synnes, D. Sadovnick, and H. Tremlett. 2012. 'Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review', *Neurology*, 79: 1130-5.
- Michel, L., Foucher, Y., Vukusic, S., Confavreux, C. de Séze, J., Brassat, D. ... Laplaud, D.A. 2012. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(8): 796-802.
- Navardi, S., and M. A. Sahraian. 2018. 'A case of dextrocardia following maternal exposure to generic Fingolimod during the first trimester of pregnancy', *Mult Scler Relat Disord*, 21: 69-70.
- Neudorfer, O., P. Baruch, S. Pery, N. Ashtamker, Kolodny S., and N. Gavrielov. 2016. "Effect of Exposure to Branded Glatiramer Acetate During Pregnancy on Rates of Pregnancy Loss." In ECTRIMS. London.
- Oren, D., I. Nulman, M. Makhija, S. Ito, and G. Koren. 2004. 'Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk?', *Can Fam Physician*, 50: 1083-5.
- Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Mar;28(3):235-69.
- Park-Wyllie, L., P. Mazzotta, A. Pastuszak, M. E. Moretti, L. Beique, L. Hunnisett, M. H. Friesen, S. Jacobson, S. Kasapinovic, D. Chang, O. Diav-Citrin, D. Chitayat, I. Nulman, T. R. Einarson, and G. Koren. 2000. 'Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies', *Teratology*, 62: 385-92.
- Portaccio, E., P. Annovazzi, A. Ghezzi, M. Zaffaroni, L. Moiola, V. Martinelli, R. Lanzillo, V. Brescia Morra, F. Rinaldi, P. Gallo, C. Tortorella, D. Paolicelli, C. Pozzilli, L. De Giglio, P. Cavalla, E. Cocco, M. G. Marrosu, F. Patti, C. Solaro, P. Bellantoni, A. Uccelli, A. Laroni, L. Pasto, M. Giannini, M. Trojano, G. Comi, M. P. Amato, and M. S. Study Group of the Italian Neurological Society. 2018. 'Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks', *Neurology*, 90: e823-e31.
- Portaccio, E., L. Moiola, V. Martinelli, P. Annovazzi, A. Ghezzi, M. Zaffaroni, R. Lanzillo, V. Brescia Morra, F. Rinaldi, P. Gallo, C. Tortorella, D. Paolicelli, C. Pozzilli, L. De Giglio, P. Cavalla, E. Cocco, M. G. Marrosu, C. Solaro, A. Uccelli, A. Laroni, L. Pasto, M. Giannini, M. Trojano, G. Comi, M. P. Amato, and M. S. Study Group of the Italian Neurological Society. 2018. 'Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks', *Neurology*, 90: e832-e39.
- Proschmann, U., K. Thomas, S. Thiel, K. Hellwig, and T. Ziemssen. 2017. 'Natalizumab during pregnancy and lactation', *Mult Scler*: 1352458517728813.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-180.
- Romero, R. S., C. Lunzmann, and J. P. Bugge. 2015. 'Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 587-9.
- Srijbos, E., S. Coenradie, D. J. Touw, and L. Aerden. 2015. 'High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: Concentrations in breast milk', *Mult Scler*, 21: 797-8.
- Thiel, S., A. Langer-Gould, M. Rockhoff, A. Haghikia, A. Queisser-Wahrendorf, R. Gold, and K. Hellwig. 2016. 'Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry', *Mult Scler*, 22: 801-9.
- Thone, J., S. Thiel, R. Gold, and K. Hellwig. 2017. 'Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations', *Expert Opin Drug Saf*, 16: 523-34.
- Tuohy, O., L. Costelloe, G. Hill-Cawthorne, I. Bjornson, K. Harding, N. Robertson, K. May, T. Button, L. Azzopardi, O. Kousin-Ezewu, M. T. Fahey, J. Jones, D. A. Compston, and A. Coles. 2015. 'Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 208-15.
- Verhaeghe, A., O. M. Deryck, and L. J. Vanopdenbosch. 2014. 'Pseudotumoral rebound of multiple sclerosis in a pregnant patient after stopping natalizumab', *Mult Scler Relat Disord*, 3: 279-81.
- Vukusic, S., F. Durand-Dubief, A. Benoit, R. Marignier, B. Frangoulis, and C. Confavreux. 2015. 'Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis', *Mult Scler*, 21: 953-5.
- Vukusic, S., and R. Marignier. 2015. 'Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'', *Nat Rev Neurol*, 11: 280-9.
- Willis, M. D., K. E. Harding, T. P. Pickersgill, M. Wardle, O. R. Pearson, N. J. Scolding, J. Smee, and N. P. Robertson. 2016. 'Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort', *Mult Scler*, 22: 1215-23.
- Wray, S., S. Bader-Weder, R. Buffels, D. Masterman, J. Napieralski, and S. L. Hauser. 2017. "Pregnancy Outcomes Following Ocrelizumab Treatment in Patients With Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases." In Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); New Orleans.

Hoofdstuk 9 Organisatie van zorg

Uitgangsvragen

- 9.1 Aan welke kwaliteitseisen moeten ziekenhuizen voldoen die ziektemodulerende middelen voorschrijven?
- 9.2 Wat is de plaats van de MS-verpleegkundige bij patiënten onder ziektemodulerende medicatie?
- 9.3 Hoe worden ziektemodulerende middelen bij MS patiënten doelmatig voorgeschreven?

9.1 Aan welke kwaliteitseisen moeten ziekenhuizen voldoen die ziektemodulerende middelen voorschrijven?

Inleiding

Ziektemodulerende middelen mogen in principe door iedere neuroloog worden voorgeschreven. Het is echter de mening van de richtlijnwerkgroep dat de indicatiestelling en evaluatie van ziektemodulerende middelen worden voorgeschreven door een neuroloog met aandachtsgebied MS die kennis en ervaring heeft met het initiëren van de start en vervolgen van ziektemodulerende therapie bij MS.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Het onvoorspelbare beloop en wisselende karakter in de ernst en snelheid van het ziekteproces van MS stelt bijzondere eisen aan de organisatie van zorg. Het feit dat MS onder jonge mensen de meest voorkomende chronische ziekte is, betekent dat het eigen eisen stelt aan de zorg. Mensen met MS ervaren regelmatig vanaf het moment van hun eerste klachten onzekerheid over hun toekomst. De diagnose MS neemt deze onzekerheid meestal niet weg. De ziekte kan diverse fysieke, cognitieve en psychosociale klachten met zich meebrengen. Ziektemodulerende middelen kunnen (deels) nieuwe fysieke klachten onderdrukken of uitstellen. In het begin van de ziekte zijn er mogelijk meer psycho(sociale) problemen dan fysieke beperkingen, maar ook in latere stadia van MS kunnen nogal eens psycho(sociale) problemen optreden. Daarom is de werkgroep van mening dat een multidisciplinair zorgnetwerk rond mensen met MS van groot belang is om patiënten in staat te stellen hun leven met MS te optimaliseren.

In een optimaal zorgnetwerk voor MS dient ten minste sprake te zijn van:

- behandeling van MS volgens de geldende richtlijnen
- behandeling van de gevolgen van MS
- revalidatiearts met kennis van MS
- multidisciplinaire samenwerking
- aandacht voor gezondheid en de bevordering daarvan in de volle breedte
- ondersteuning van de kwaliteit van leven
- systematische aandacht voor psychische en psychosociale problemen
- aandacht voor partners en kinderen
- arbeidsparticipatie

- actieve betrokkenheid van patiënten in het opzetten en onderhouden van het zorgnetwerk

MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS en/of physician assistant MS

De MS verpleegkundige is van grote waarde in het basisbehandelteam, de MS verpleegkundige is in staat overzicht te houden en te coördineren rondom de zorg van mensen met MS. Hij/zij is vaak het eerste aanspreekpunt bij (nieuwe) klachten en/of vragen. De MS verpleegkundige is in staat om mensen met MS meer uitleg te geven over het ziektebeeld en alle beschikbare ziekte-modulerende therapieën:

- De MS verpleegkundige is een neurologie verpleegkundige met erkend MS diploma, is een MS verpleegkundig specialist of physician assistant MS.
- De MS verpleegkundige is voldoende bereikbaar voor mensen met MS.

MS-Neuroloog

1. Voorwaarden diagnostisch traject

Tijdens het diagnostisch traject wordt de patiënt op deskundige en zorgvuldige wijze begeleid en geïnformeerd over de onderzoeken. Er wordt een zorgvuldige afweging gemaakt tussen de verschillende onderzoeksmethoden.

2. Voorwaarden overbrengen diagnose MS of waarbij aan de diagnose MS gedacht wordt

Het overbrengen van de diagnose MS of waarbij aan de diagnose MS gedacht wordt dient aan een aantal voorwaarden te voldoen:

- De diagnose MS wordt aan de patiënt overgebracht op de wijze van een slecht-nieuwsgesprek, face-to-face.
- Er is voldoende tijd voor het consult, indien er onvoldoende tijd beschikbaar is wordt er op korte termijn een nieuwe afspraak gemaakt.
- Bij het aankondigen van de afspraak voor het diagnosegesprek (dus voordat de uitslag bekend is) wordt aangegeven dat de patiënt het beste een naaste mee kan nemen naar dit consult.
- Er is voor de patiënt die net de diagnose MS heeft gekregen, directe opvang ter plekke, bijvoorbeeld door een deskundige op het gebied van MS zoals de MS verpleegkundige.
- Binnen vier weken na de diagnose vindt er een follow-up gesprek plaats.
- In de tussentijd, van het ontvangen van de diagnose tot het follow-up gesprek, kan de patiënt laagdrempelig bellen met de behandelend arts en/of de MS verpleegkundige.
- Mensen die te horen krijgen dat er mogelijk aan MS gedacht wordt, krijgen eveneens toegang tot goede zorg. Er wordt begeleiding op maat aangeboden, met name voor de psychologische belasting die ze kunnen ervaren door deze diagnose.

3. Tweede mening (second opinion)

Bij de diagnose MS, wordt de patiënt gewezen op de mogelijkheid van een tweede mening door een neuroloog met aandachtsgebied MS.

4. Samenwerking neuroloog en neuroloog met aandachtsgebied MS

Behandelend neuroloog (zonder aandachtsgebied MS) en de neuroloog met aandachtsgebied MS werken samen op verschillende gebieden:

- De neuroloog met aandachtsgebied MS is bij voorkeur als neuroloog verbonden aan een instelling met MS expertise en is aantoonbaar gespecialiseerd in MS.
- De behandelend neuroloog geeft aan de patiënt aan wie zijn of haar collega neuroloog met aandachtsgebied MS is.

- De behandelend neuroloog kan bij de neuroloog met aandachtsgebied MS terecht voor behandeladvies.
- Tijdens de behandeling houdt de behandelend neuroloog laagdrempelig intercollegiaal contact met de neuroloog met aandachtsgebied MS.

Radioloog met expertise MS

In iedere instelling waar mensen met MS worden behandeld is het van belang dat er een radioloog werkzaam is met expertise in de neuroradiologie, met name het aandachtsgebied MS/demyeliniserende aandoeningen. Beoordeling van MRI hersenen in het kader van farmacovigilantie bij de behandeling van mensen met MS die JC virus positief zijn en natalizumab gebruiken, hoort gedaan te worden door een neuroradioloog met expertise op het gebied van radiologische kenmerken van progressieve multifocale leukoencefalopathie.

MRI-scan

In centra waar mensen met MS behandeld worden is het noodzakelijk dat deze beschikken over een MRI-scanner. In de eerste fase van het ziekteproces speelt MRI een belangrijke (ondersteunende) rol bij het stellen van de diagnose alsmede uitsluiten van alternatieve diagnoses. In het vervolg van de ziekte geeft MRI een inschatting van de ziekteactiviteit wat bijdraagt in de overweging om wel/niet te starten met ziektemodulerende middelen. Bij sommige tweedelijns middelen wordt MRI gebruikt als screeningsmethode om eventuele bijwerkingen van deze therapieën te detecteren.

MRI-protocol

Een gedetailleerde beschrijving van welke MRI-sequenties te gebruiken bij de diagnose en monitoring van ziekteactiviteit bij mensen met MS alsmede de inhoud van het radiologisch verslag vallen buiten de scope van de huidige richtlijn. De werkgroep verwijst hiervoor naar het advies uitgebracht door de MAGNIMS studiegroep (Rovira et al., 2015).

Laboratoriumonderzoek

De frequentie en wat er gecontroleerd en nagevraagd dient te worden verschilt tussen de verschillende ziektemodulerende middelen. Voor details van elk betreffend ziektemodulerend middel zie hoofdstuk relapsing remitting MS. De SmPC-teksten van de verschillende middelen dient te worden geraadpleegd over de frequentie van laboratorium onderzoek per middel.

Behandelprotocollen voor de verschillende ziektemodulerende middelen

De commissie is van mening dat iedere instelling een behandelprotocol voor de verschillende ziektemodulerende middelen bezit.

Het behandelprotocol geeft minimaal weer:

- Wie verantwoordelijk is voor verschillende taken binnen de behandeling
- Bijwerkingen en behandeling hiervan betreffende het ziektemodulerende middel
- Vervolg afspraken en follow-up

Voorschrijven tweedelijns middelen alleen door MS-neuroloog

De commissie is van mening dat er voor het starten van een tweedelijns ziektemodulerend middel er altijd overleg plaats moet vinden tussen de behandelend neuroloog en een andere neuroloog met aandachtsgebied MS (deze mag ook uit een ander ziekenhuis zijn).

Overleg tweede MS-neuroloog

Indien patiënt niet (primair) gezien wordt door een neuroloog met aandachtsgebied MS wordt patiënt gewezen op de mogelijkheid van een tweede mening door een neuroloog met aandachtsgebied MS of voor verdere behandeling verwezen naar deze neuroloog.

Aanbevelingen

- Een instelling waar MS-patiënten met ziektemodulerende middelen worden behandeld, moet minimaal beschikken over:
 - > MS-Neuroloog
 - > MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS en / of physician assistant MS
 - > Mogelijkheid tot overleg met tweede neuroloog met MS als aandachtsgebied (deze mag ook uit een andere instelling zijn) bij:
 - Bij diagnose stelling
 - voor start tweedelijns medicijn
 - > Radioloog met expertise neuroradiologie, of mogelijkheid tot overleg met een radioloog met expertise neuroradiologie
 - > Mogelijkheid tot het verrichten van een MRI-scan met adequate protocollering en verslaglegging voor diagnostiek en follow-up.
 - > Mogelijkheid tot het verrichten van laboratoriumonderzoek
 - > Behandelprotocollen voor de verschillende ziektemodulerende middelen
- Binnen de instelling zijn er afspraken gemaakt dat:
 - > tweedelijns middelen alleen door een MS-neuroloog worden voorgeschreven;
 - > de voorschrijvende neuroloog altijd overleg heeft gehad voor start van een tweedelijns medicijn met een tweede MS-neuroloog over de indicatie.

Opmerking [JBd(97)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Opmerking [JBd(98)]: Hyperlink naar definitie in 1.6

Referenties

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipele_sclerose/organisatie_van_zorg_voor_multipele_sclerose/kwaliteitscriteria_pati_nntenperspectief.html

<https://www.msenn.nl/wp-content/uploads/2019/06/MS-zorgtraject-.pdf>

Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, Filippi M, Auger C, Rocca MA, Barkhof F, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Miller D, Montalban X; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):471-82.

9.2 Wat is de plaats van de MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS bij patiënten met ziektemodulerende middelen?

Inleiding

De behandelend specialist maakt een voorselectie van ziekte modulerende en symptoom bestrijdende behandelingsmogelijkheden, de MS- verpleegkundige geeft een toelichting daarop en geeft de patiënt de mogelijkheid om zelf de medicatie te kiezen indien hij of zij dat wil.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de verwachte opbrengst in geen verhouding zou staan tot de inspanning. De werkgroepleden maakten gebruik van door hen zelf verzamelde artikelen (zie overwegingen).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. In de overwegingen wordt verwezen naar relevante literatuur.

Overwegingen

Bespreekt het effect van het gebruik van medicatie in het leven van de patiënt zodat de patiënt een weloverwogen beslissing kan maken over het middel dat het best in zijn/haar leven past.

Aanbevelingen

Een MS-verpleegkundige, verpleegkundige specialist MS of physician assistant MS:

- Geeft voorlichting over de effectiviteit, werkingsmechanisme, bijwerkingen, manier van monitoring van ziektemodulerende middelen.
- Coördineert de monitoring van de ziektemodulerende medicatie.
- Bevordert therapietrouw.
- Is dagelijks binnen kantooruren bereikbaar voor vragen van patiënten of er is een alternatief vangnet binnen het behandelteam.
- Werkt samen met behandelend neuroloog en patiënt om te komen tot een gezamenlijk beleid (shared decision making).

Referenties

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipele_sclerose/organisatie_van_zorg_voor_multipele_sclerose/kwaliteitscriteria_pati_ntenperspectief.html

9.3 Hoe worden ziektemodulerende middelen bij MS patiënten doelmatig voorgeschreven?

Inleiding

Met het beschikbaar komen van generieke middelen, biosimilars en “follow-on non-biological complex drugs” (NBCD’s) voor de behandeling van MS, en het clusteren van preparaten binnen het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) die dezelfde werkzame stof bevatten, komen er vragen op over de inwisselbaarheid van het innovator geneesmiddel en generieke middel, middelen met dezelfde stofnaam, biosimilar of follow-on NBCD. In lijn met het standpunt van Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft de richtlijnwerkgroep MS in samenspraak met het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie hieronder zijn standpunt geformuleerd. De introductie van deze middelen kunnen bijdragen aan doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen met als uiteindelijk doel kostenbeheersing in de zorg (Uitdehaag et al., 2017).

Definities:

- Innovator geneesmiddel (Specialité):
Het referentiegeneesmiddel
- Generiek middel:
Een generiek geneesmiddel is gebaseerd op een al eerder goedgekeurd medicijn (het referentiegeneesmiddel) waarvan de beschermperiode (het patent) is verstreken. Het generiek middel is volledig gelijkwaardig, maar niet altijd helemaal gelijk aan het referentiegeneesmiddel:
 - Het bevat dezelfde hoeveelheid werkzame stof als het origineel.
 - Het wordt in dezelfde doseringen gebruikt als het origineel.
 - Het wordt doorgaans op dezelfde manier toegediend als het origineel, bijvoorbeeld als tablet, capsule of injectievloeistof.
 - Er kunnen andere hulpstoffen zijn gebruikt.
 - De zoutvorm van de werkzame stof kan anders zijn.
 - De kleur/vorm kan verschillen.
- Biosimilar:
Een biosimilar is een biologisch geneesmiddel dat een versie bevat van een actief bestanddeel van een reeds goedgekeurd biologisch geneesmiddel binnen Europa (‘het referentieproduct’). Voor elke biosimilar dient op basis van uitvoerig vergelijkend onderzoek gelijkheid ten opzichte van het referentieproduct te worden aangetoond op het gebied van kwaliteit, biologische activiteit, veiligheid en werkzaamheid.
- Follow-on non-biological complex drugs (NBCD’s):
Non-biological complex drugs (NBCD’s) zoals glatirameeracetaat zijn, evenals biologicals, een complexe, heterogene mix van polypeptiden waarbij het productieproces een bepalende factor is voor de exacte samenstelling en kwaliteit van een NBCD. Vanwege de complexiteit van NBCD’s kan niet met volledige zekerheid gezegd worden dat de follow-on NBCD 100% identiek is aan het innovator geneesmiddel. Op basis van wetenschappelijke studies is wel aangetoond dat de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar kunnen zijn.

Zoeken en selecteren

Niet van toepassing. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van standpunt van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing

Overwegingen

> *Waarden en voorkeuren*

De werkgroep is van mening dat met de komst van generieke middelen met een identieke chemische samenstelling, biologicals en follow-on NBCD's die bewezen vergelijkbaar zijn met het innovator geneesmiddel uitwisseling tussen deze middelen en het innovator middel overwogen dient te worden omdat hierdoor de mogelijkheid bestaat tot het doelmatig voorschrijven van ziektemodulerende middelen bij mensen met MS zonder dat er sprake is van verlies aan kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van de behandeling.

> *Kosten en middelen*

Het voorschrijven van generieke geneesmiddelen, biosimilars of NBCD's kan bijdragen aan kostenbeheersing in de zorg.

> *Professioneel perspectief*

Bij patiënten die met ziektemodulerende middelen starten kan vanuit financiële overwegingen gekozen worden voor behandeling met een generiek middel, biosimilar of follow-on non-biological complex drug.

Bij patiënten die ziektemodulerende middelen krijgen

Het omzetten van patiënten van een innovatorproduct op een biosimilar (of vice versa) kan leiden tot onrust en subjectieve bijwerkingen bij de patiënt. Goede communicatie en begeleiding met betrekking tot de omzetting is essentieel en hiervoor dient dan ook tijd beschikbaar te zijn. Daarbij kan gebruik worden gemaakt van de aanbevelingen uit de NVZA Toolbox Biosimilars (link: https://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf).

Voor de uitwisseling tussen het innovator geneesmiddel en vergelijkbare alternatieven met dezelfde chemische/biologische werkzame stof zoals generieke geneesmiddelen, biosimilars of follow-on NBCD's wordt verwezen naar Handleiding Geneesmiddelssubstitutie van de KNMP.

Voor de uitwisseling van middelen met dezelfde werkzame stof wordt verwezen naar Standpunt CBG over voorschrijven van biosimilars (<https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpuntcbg-over-voorschrijven-van-biosimilars>) of <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners>.

> *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

Indien er sprake is van de mogelijkheid van uitwisseling van een innovator geneesmiddel naar een generiek middel, biosimilar of follow-on NBCD dan dient de behandelend neuroloog de patiënt te informeren over deze mogelijkheid en de voor- en nadelen te bespreken. Bovendien zal de apotheker van de leverende apotheek in overleg met de patiënt gaan over voorgestelde substitutie. Na uitwisseling van medicatie vindt monitoring plaats volgens de wetenschappelijke productinformatie van het vergelijkbare alternatief (innovator middel) en zoals vastgelegd in een (lokaal) protocol.

Het effect, veiligheid en monitoring wordt net als bij alle andere therapieën vastgelegd in het dossier van de patiënt.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Volgens de werkgroep zijn de aanbevelingen haalbaar en aanvaardbaar voor de belangrijkste betrokkenen omdat zij grotendeels aansluiten bij de huidige klinische praktijk.

Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het opstellen van deze aanbevelingen is het streven om middels doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen bij te dragen aan kostenbeheersing in de zorg. Hierbij gelden enkele voorwaarden ten aanzien van uitwisseling tussen het innovator middel en vergelijkbare alternatieven met dezelfde chemische/biologische werkzame stof. Namelijk, de patiënt is goed geïnformeerd over beschikbaarheid van een vergelijkbaar alternatief waarbij zorgverlener en patiënt goed geïnformeerd zijn over de voor- en nadelen van de verschillende middelen met de daarbij horende instructies ten aanzien van gebruik en dat op de juiste manier de patiënt door de zorgverlener gemonitord wordt. Al deze informatie dient vastgelegd te worden in het patiëntendossier.

Aanbevelingen

Bij patiënten die met ziektemodulerende middelen starten

- Schrijf ziektemodulerende middelen doelmatig voor.

Bij patiënten die reeds ziektemodulerende middelen krijgen

- Het blind substitueren van geneesmiddelen dient te worden voorkomen.
- Uitwisseling tussen het innovator geneesmiddel en vergelijkbare alternatieven met dezelfde chemische/biologische werkzame stof zoals generieke geneesmiddelen, biosimilars of follow-on NBCD's is mogelijk, mits voldaan wordt aan onderstaande voorwaarden.
- Uitwisseling van middelen met dezelfde chemische werkzame stof en die na beoordeling van het CBG geclusterd zijn binnen hetzelfde Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) is mogelijk, mits voldaan wordt aan onderstaande voorwaarden.
- De voorwaarden ten aanzien van uitwisseling zijn:
 - de patiënt is geïnformeerd over de beschikbaarheid van een vergelijkbaar alternatief;
 - de arts heeft de patiënt over de voor- en nadelen van het vergelijkbare alternatieve middel zowel schriftelijk als mondeling geïnformeerd;
 - de patiënt heeft de juiste instructies voor gebruik gekregen;
 - de arts monitort de patiënt conform de wetenschappelijke productinformatie (SMPC) van het vergelijkbare alternatief;
 - de arts legt de effectiviteit, veiligheid en monitoring van het vergelijkbare alternatief in het patiëntendossier vast.

Opmerking [JBd(99)]: Hyperlinks naar de definities in 1.6

Referenties

CBG: HYPERLINK "<https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners>" <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-originele-biologische-medicijnen-en-biosimilars/extra-medische-informatie-voor-zorgverleners> (bezocht 18092019)

KNMP : Handleiding Geneesmiddelsubstitutie

Uitdehaag Bernard, Gisela Kobelt, Jenny Berg, Daniela Capsa, Johan Dalén, European Multiple Sclerosis Platform. New Insights Into the Burden and Costs of Multiple Sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult Scler* , 23 (2_suppl), 117-129 Aug 2017

Hoofdstuk 10 Kennislacunes

Zie Europese richtlijn: ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis' (Montalban et al., 2018).

Literatuur

Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018 Feb;25(2):215-237.

Hoofdstuk 11 Implementatieplan

11.1 Implementatieplan

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van ziektemodule-rende behandeling van multiple sclerose, opgenomen in het addendum bij de richtlijn multiple sclerose 2012. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijke bevorderende en belemmerende factoren voor het toepassen van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die verschillende partijen kunnen ondernemen.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke belemmerende factoren om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over een interventie of handeling die zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd behoren te worden. Voor de alle “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dit dat drie maanden na de publicatie van de richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen behoort te voldoen. Veel aanbevelingen zijn overigens al onderdeel van de huidige praktijk en brengen daarom weinig of geen implementatieproblemen met zich mee.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NIV, NVZA, NVVR, V&VN, MS Vereniging Nederland)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te bespreken op congressen.
- Nagaan van de toepassing van de aanbevelingen door middel van audits en de kwaliteitsvisitaties.

- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Overleggen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De belanghebbenden op systeemniveau (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)

Ten aanzien van vergoeding van / toegankelijkheid tot ziektemodulerende middelen wordt van de zorgverzekeraar bereidheid gevraagd om het navolgende serieus te overwegen:

- voor patiënten met zeer actieve MS (zie definitielijst hoofdstuk 1.6):
 - vergoeding van directe inzetbaarheid van alle tweedelijns middelen, inclusief fingolimod en cladribine;
- voor patiënten met secundair progressieve MS en inflammatoire ziekteactiviteit:
 - formele toegang hebben tot het hele arsenaal van ziektemodulerende middelen;
- voor patiënten met een eerste relapse en nog niet aan de diagnose relapsing remitting MS voldoen maar wel een indicatie om te starten met behandelen:
 - toegang hebben tot alle eerstelijns middelen

De initiërende wetenschappelijke vereniging zorgt ervoor dat:

- de richtlijn wordt toegevoegd aan de richtlijndatabase.
- het implementatieplan wordt opgenomen in 'aanverwante producten', zodat het voor alle partijen goed te vinden is.
- de kennislacunes worden opgenomen in 'aanverwante producten'.