



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2018009168

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie &
IC

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Datum 1 maart 2018
Betreft herbeoordeling fampridine (Fampyra®) na voorwaardelijke toelating

Onze referentie

2018009168

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 16 oktober 2017 (CIBG-17-05240) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren voor fampridine (Fampyra®). Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De Raad van Bestuur van het Zorginstituut adviseert u op basis van de uitkomsten hiervan om fampridine niet op te nemen in het verzekerde basispakket.

De overwegingen waarop onze conclusie is gebaseerd treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse die als bijlage zijn toegevoegd. In het onderstaande licht ik dit advies nader toe.

Toepassing van fampridine

Fampridine is bedoeld voor patiënten met multiple sclerose (MS) die nog niet in een rolstoel zitten (de ernst van de ziekte, uitgedrukt in de zogenaamde EDSS schaal, loopt in dat geval van 4-7). Patiënten kunnen fampridine gebruiken om minder beperking te ervaren bij het lopen. Fampridine heeft geen effect op het onderliggend ziekteproces van MS zelf.

Fampridine voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket

Fampridine is in 2012 beoordeeld voor toelating tot het verzekerde pakket. De conclusie van het Zorginstituut was destijds dat het product niet goed genoeg was om op te nemen in het verzekerde basispakket. De effecten waren te gering. Uiteindelijk is fampridine op aanwijzing van de minister van VWS (top-down procedure) tijdelijk en voorwaardelijk toegelaten tot het verzekerde pakket op bijlage 1B, met bijlage 2 voorwaarden. Deze voorwaarden luiden als volgt: *"Uitsluitend in de periode van 1 april 2016 tot 1 april 2018 en uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met multiple sclerose en een score van 4 tot en met 7 op de Expanded Disability Status Scale, voor zover de verzekerde deelneemt aan onderzoek als bedoeld in artikel 2.2, tweede lid, naar Fampyra".*

Afspraken verwoord in convenant

In een convenant tussen de fabrikant, behandelcentra, patiëntenverenigingen en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie zijn afspraken vastgelegd over de rol van partijen tijdens en na afloop van de convenantsperiode. Tevens is een drietal

onderzoeken beschreven naar de (kosten)effectiviteit van fampridine. In het kader van de voorwaardelijke toelating werd de behandeling met fampridine vergoed mits patiënten deelnamen aan een van de volgende onderzoeken:

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie &
IC

Datum
1 maart 2018

Onze referentie
2018009168

(1) ENHANCE, een internationale, placebogecontroleerde RCT (randomized controlled trial). ENHANCE was al begonnen voordat de voorwaardelijke toelating inging. De inclusie was al voltooid. Daardoor namen slechts 22 Nederlandse patiënten deel. Desondanks ging het Zorginstituut akkoord met dit onderzoek, omdat het antwoord zou kunnen geven op de pakketvragen die na de eerste beoordeling niet beantwoord konden worden, mits de fabrikant in het herbeoordelingsdossier een extra (posthoc) analyse zou toevoegen waarbij specifiek wordt gekeken naar de effectiviteit van fampridine bij patiënten die wel of geen gebruik maakten van fysio-/oefentherapie. Die analyse heeft het Zorginstituut echter niet ontvangen.

(2) LIBERATE, een internationaal, observationeel onderzoek naar onder andere de veiligheid en het gebruik van fampridine in de klinische praktijk. Het onderzoeksprotocol was al vastgelegd toen de voorwaardelijke toelating inging. Meer dan 1500 Nederlandse patiënten zijn gestart met fampridine in het kader van dit onderzoek.

(3)-Fampridine Treatment Monitoring Program (TMP), een register van het gebruik van fampridine in Nederland. Het was de bedoeling dat het register ook het eventueel gelijktijdig gebruik van fysiotherapie of oefentherapie zou vastleggen. Dit heeft ons geholpen bij de vaststelling dat fysio/oefentherapie onderdeel is van wat in Nederland beschouwd wordt als de gebruikelijke behandeling.

De fabrikant heeft in oktober 2017 het dossier voor herbeoordeling ingediend. In dit dossier zijn de uitkomsten van de bovengenoemde aanvullende studies verwerkt.

Bevindingen van de herbeoordeling

Beperkte gunstige effecten in de gehele groep met fampridine behandelde patiënten

In gerandomiseerd, geblindeerd onderzoek (Enhance studie) zijn patiënten 24 weken behandeld met fampridine of placebo. De loopfunctie werd beoordeeld met een specifiek voor MS ontwikkelde vragenlijst, de MSWS-12. Als de score daalt met 8 of meer punten is dat klinisch relevant. Een patiënt bij wie de score meer dan 8 punten daalt wordt dan ook een responder genoemd. In de studie haalden patiënten die fampridine slikten gemiddeld een daling van ruim 6 punten, patiënten die een placebo slikten gemiddeld een daling van 3 punten. Het netto effect was dus slechts ruim 3 punten verlaging.

Resultaten waarbij we vooral naar de responders kijken

In het convenant is de afspraak gemaakt dat het percentage responders in de groep die fampridine gebruikt 14,5% hoger moet zijn dan bij patiënten die alleen de gebruikelijke behandeling krijgen. Uit de resultaten blijkt echter een kleiner verschil, namelijk 11%. Met andere woorden, van de tien patiënten die fampridine gebruiken hebben er grosso modo vier een positieve respons, en drie daarvan zouden die respons ook hebben als ze een placebo zouden hebben geslikt.

Naast het criterium zoals gesteld in het convenant kan er ook gekeken worden naar bijvoorbeeld een risk ratio. Deze is iets hoger dan de minimale grens van 1,25 die het Zorginstituut hanteert, maar de spreiding om die puntschatter is zeer breed. Er is dus geen zekerheid over de klinische relevantie. Bovendien is het niet duidelijk of dit effect zou worden bereikt in de Nederlandse context. Dat komt omdat fysio- of oefentherapie in veel grotere mate wordt ingezet bij Nederlandse patiënten die in aanmerking komen voor fampridine, dan bij patiënten in het grootste onderzoek waarin het effect van fampridine is geschat. Daardoor weten we niet goed of de effecten van fampridine in de Nederlandse praktijk even groot zijn als in de studies, waarin veel minder fysiotherapie werd toegepast. De fabrikant heeft, door het niet leveren van de gevraagde aanvullende data (convenant, overweging nr. 6), de onduidelijkheid hierover in het dossier niet kunnen wegnemen.

Deze factoren (te laag percentage responders, spreiding en gebruik van fysiotherapie) laten daarom geen conclusie van meerwaarde toe.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie &
IC

Datum
1 maart 2018

Onze referentie
2018009168

Verwaarloosbaar effect op kwaliteit van leven

Uit de studies blijkt bovendien: fampridine laat een qua klinische betekenis vrijwel verwaarloosbaar effect op kwaliteit van leven zien vergeleken met placebo, gemeten na een behandelingsduur van 24 weken.

Budget Impact Analyse

Indien het product blijvend deel zou uitmaken van het pakket, zou dit gepaard gaan met geneesmiddeluittgaven variërend tussen ruim 7 miljoen en ongeveer 20 miljoen euro.

In convenant opgenomen exit-strategie

Bij de start van het voorwaardelijk toelatingstraject is een convenant opgesteld, waarin onder andere aan de beroepsgroep en de patiëntenverenigingen een rol is toebedeeld bij het informeren van de patiënten over de gevolgen van een eventuele negatieve beoordeling door het Zorginstituut. Wij verzoeken partijen deze rol nu zoals afgesproken zo spoedig mogelijk in te vullen.

Voor de patiënten die de behandeling (moeten) staken hoeven blijkens het convenant geen bijzondere voorzieningen getroffen te worden in de zin van afbouw. Het is niet gevaarlijk om van de ene op de andere dag te stoppen.

Situatie in andere landen

Vergoedingsautoriteiten in andere landen die de effecten van fampridine hebben beoordeeld, kwamen meestal uit op de laagst mogelijke waardering van toegevoegde waarde. Dat leidde in een aantal landen tot een negatief vergoedingsadvies en in sommige andere landen tot een al dan niet ingeperkte vergoeding. Daaraan zijn dan bijvoorbeeld wel, zoals in Duitsland, geheime prijsafspraken verbonden.

Conclusie

Fampridine verdient geen plaats in het verzekerde pakket. Het is niet bewezen beter dan de gebruikelijke behandeling in Nederland, maar wel duurder (in vakjargon: fampridine heeft therapeutische minderwaarde t.o.v. de gebruikelijke behandeling). In zo'n geval geeft het Zorginstituut een negatief advies.

Dit betekent dat na 1 april 2018 geen aanspraak meer bestaat op vergoeding van fampridine.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie &
IC

Datum
1 maart 2018

Onze referentie
2018009168



Zorginstituut Nederland

Herbeoordelingsrapport fampridine (Fampyra®) voor verbetering van het lopen bij volwassenen met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7)

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

Datum	1 maart 2018
Status	definitief

Colofon

Zaaknummer	2014058885
Volgnummer	2017046764

Contactpersoon

Auteur(s)	mw. S. Weinreich
-----------	------------------

Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
----------	------------------------------

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Achtergrond 7

- 1.1 Het voorwaardelijke toelatingstraject 7
- 1.2 Multipale sclerose en de behandeling van verminderd loopvermogen 8
- 1.3 Fampridine (Fampyra®) tablet met verlengde afgifte 9

2 Uitgangspunten herbeoordeling 11

- 2.1 Centrale vraag: therapeutische waarde 11
- 2.2 Nevenvraag: het gebruik van fampridine in de Nederlandse praktijk 12

3 Methode literatuuronderzoek 13

- 3.1 Zoekstrategie 13
- 3.2 Databases & websites 13
- 3.3 Selectiecriteria 13
- 3.4 Samenvatten van het bewijs 13
- 3.5 Beoordelen van de kwaliteit van het bewijs 13

4 Resultaten 15

- 4.1 Resultaten literatuursearch 15
- 4.2 Gunstige effecten en gebruik fampridine in Nederland 17
- 4.3 Ongunstige effecten 28
- 4.4 Ervaring 33
- 4.5 Toepasbaarheid 33
- 4.6 Gebruiksgemak 35
- 4.7 Eindconclusie therapeutische waarde 35

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 37

- 5.1 Oud advies 37
- 5.2 Nieuw advies 37

6 Literatuur 39

Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 41

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 45

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 47

Bijlage 4: Literatuursearch flowchart en zoektermen 48

Bijlage 5: Risk of bias van geïnccludeerde studies 49

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke herbeoordeling van de therapeutische waarde van fampridine voor de verbetering van het lopen bij volwassenen met multipale sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7). Aanleiding voor de herbeoordeling is dat de periode van voorwaardelijke toelating van fampridine afloopt per 1 april 2018. In 2012, vóór de voorwaardelijke toelating, had de rechtsvoorganger van het Zorginstituut (CVZ) kritiek op het toenmalig beschikbaar bewijs over fampridine. De fabrikant heeft nu een herbeoordelingsdossier ingediend waarin de ervaringen tijdens de voorwaardelijke vergoedingsperiode zijn weergegeven.

Een criterium voor de voorwaardelijke toelating was dat gebruikers van fampridine zouden deelnemen aan onderzoek. Die nieuwe gegevens, aangevuld met een geactualiseerde literatuuronderzoek, vormen de basis van de herbeoordeling.

Fampridine is vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Daarnaast beschrijft dit rapport het gebruik van fampridine in de dagelijkse klinische praktijk. Bij de herbeoordeling heeft het Zorginstituut zich laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Op groepsniveau beschouwd geeft fampridine nauwelijks verbetering van loopfunctie en kwaliteit van leven, t.o.v. placebo. Bovendien is het percentage responders op fampridine nauwelijks groter dan het percentage responders op placebo. Het Zorginstituut concludeert dat fampridine zeer beperkte gunstige effecten heeft.

De ongunstige effecten van fampridine zijn acceptabel. De toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak zijn voldoende. De acceptabele ongunstige effecten compenseren echter niet voor de zeer beperkte gunstige effecten van fampridine ten opzichte van placebo.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling voor verbetering van het lopen bij volwassenen met multipale sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) fampridine een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 februari 2018.

1 Achtergrond

1.1 Het voorwaardelijke toelatingstraject

Na een initiële negatieve beoordeling in 2012 (zie sectie 1.1.1) heeft in 2014 de minister, in overleg met het Zorginstituut, fampridine (Fampyra®) geselecteerd als potentieel kandidaat voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.¹ De minister heeft fampridine vervolgens voorwaardelijk toegelaten per 1 april 2016.²

Voorwaarde was dat patiënten zouden deelnemen aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van fampridine. Een convenant tussen de fabrikant, behandelcentra, patiëntenverenigingen en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie legde afspraken vast over een drietal onderzoeken:³

- ENHANCE, een internationale, placebogecontroleerde RCT (randomized controlled trial). ENHANCE was al begonnen voordat de voorwaardelijke toelating inging. De inclusie was al voltooid, waarbij 22 Nederlandse patiënten tot de deelnemers behoorden.
- LIBERATE, een internationaal, observationeel onderzoek naar o.a. de veiligheid en het gebruik van fampridine in de klinische praktijk. Het onderzoeksprotocol was al vastgelegd toen de voorwaardelijke toelating inging.
- Fampyra® Treatment Monitoring Program (TMP), een register van het gebruik van fampridine in Nederland. Het register moest het gelijktijdig gebruik van fysiotherapie of oefentherapie ook vastleggen.

De eerste twee studies zijn overigens ontworpen in overleg met de EMA, in het kader van de voorwaardelijke marktregistratie van fampridine. Het TMP is opgezet in overleg met het ZIN specifiek voor het VT traject

Conform het convenant heeft de fabrikant 6 maanden voor het einde van de periode van voorwaardelijke toelating een aanvraag gedaan voor opname van fampridine in het basispakket, met hierin opgenomen de nieuwe (kosten)effectiviteitsgegevens. Ook heeft de fabrikant aanvullende gegevens gestuurd in februari 2018. Op basis van alle gegevens, en mede op basis van een geactualiseerde literatuurschat, herbeoordeelt het Zorginstituut nu de therapeutische waarde van fampridine.³

1.1.1 Eerder oordeel

In 2012 vond het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) dat fampridine (Fampyra®) een gelijke therapeutische waarde had als de apotheekbereiding van fampridine, maar dat het een therapeutische minderwaarde had t.o.v.

oefentherapie/fysiotherapie, voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multipale sclerose (EDSS 4-7). CVZ vond geen bewezen plaats voor fampridine in de behandeling, noch voor fampridine [Fampyra®] noch voor fampridine als apotheekbereiding (4-AP). Wel adviseerde CVZ de minister om fampridine als apotheekbereiding beschikbaar te houden voor die patiënten, die op dat moment op die behandeling waren ingesteld. CVZ adviseerde verder om de apotheekbereiding beschikbaar te houden in ieder geval totdat de resultaten van de langetermijn klinische studie met fampridine beschikbaar zouden komen.⁴

Het farmacotherapeutisch rapport was gebaseerd op literatuur gepubliceerd tot 4 juli 2012. De meest recente klinische studie dateerde uit 2010. De EPAR en SmPC

waren respectievelijk uit 2011 en 2012. De meest recente richtlijnen waren de Conceptrichtlijn Multiple Sclerose (CBO, 2011) en de NICE richtlijn Multiple Sclerosis (2004).⁵

De voornaamste kritiekpunten van CVZ over het toenmalig beschikbaar bewijs rond fampridine waren:

- twijfel over de klinische relevantie van de primaire uitkomstmaat T25FW voor de geïndiceerde patiëntenpopulatie
- kritiek op de responderanalyse bij deze uitkomstmaat (de klinische betekenis was onduidelijk en de respons was verschillend gedefinieerd in verschillende studies)
- onvoldoende ondersteunend bewijs voor een klinisch relevant effect op basis van secundaire uitkomstmaten
- gebrek aan gegevens over het eventuele gebruik van oefentherapie/fysiotherapie door studiedeelnemers

1.1.2 *Methodiek van de herbeoordeling*

Voor achtergrondgegevens verwijst de herbeoordeling naar de eerste beoordeling, voor zover nog actueel. Waar nodig zijn achtergrondgegevens geactualiseerd aan de hand van de volgende bronnen:

- EPAR van fampridine (herzien in 2017)⁶
- SmPC van fampridine (herzien in 2017)⁷
- de EMA richtlijn voor klinisch onderzoek naar geneesmiddelen voor multiple sclerose (2015)⁸
- de NICE richtlijn 'Multiple sclerosis in adults: management' (herzien in 2014)⁹
- de Nederlandse Richtlijn multiple sclerose 2012¹⁰ (bij de eerste beoordeling was een conceptversie beschikbaar)

De gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak van fampridine zijn herbeoordeeld aan de hand van de ENHANCE, LIBERATE en TMP- studies, en andere relevante publicaties verschenen sinds de eerste beoordeling.

1.2 **Multiple sclerose en de behandeling van verminderd loopvermogen**

1.2.1 *Incidentie / Prevalentie*

Ongewijzigd, zie beoordelingsrapport 2012.⁵

1.2.2 *Ernst*

Ongewijzigd, zie beoordelingsrapport 2012.⁵ Een EDSS score van 4 tot 7 wordt beschouwd als matig ernstige multiple sclerose.¹¹ Patiënten met een EDSS score van 4 kunnen tenminste 500 meter zonder hulp lopen en gedurende 12 uur per dag actief zijn. Een EDSS van 7 betreft patiënten die niet meer dan 5 meter zonder hulp kunnen lopen en die voor grootste deel van de dag in een rolstoel zitten.⁵

1.2.3 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Sinds de eerste beoordeling van fampridine zijn enkele nieuwe geneesmiddelen voor multiple sclerose beschikbaar gekomen (alemtuzumab, daclizumab, teriflunomide, dimethylfumaraat, peginterferon beta-1a). Zij behoren tot de zogenoemde 'disease modifying therapies' (DMT's). Fampridine is geen DMT.¹² Het is geïndiceerd is voor verbetering van het lopen.¹³

De Nederlandse Richtlijn multiple sclerose uit 2012 vermeldt geen medicamenteuze behandeling voor het loopvermogen. De NICE richtlijn uit 2014 adviseert tegen het

gebruik van fampridine omdat het niet kosteneffectief zou zijn.⁹

Wat betreft niet-medicamenteuze behandeling vermeldt de Nederlandse richtlijn: 'Bij beperkte mobiliteit wordt oefentherapie bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut aanbevolen'.¹⁰ De NICE richtlijn doet een vergelijkbare aanbeveling.⁹ Bij de eerste beoordeling van fampridine bleek de grootte van het effect van fysio- en oefentherapie moeilijk te kwantificeren. Wel noemt het eerste FT-rapport een systematische review (Snook 2009), die concludeerde dat oefentherapie een beperkt maar klinisch relevant effect heeft op lopen (effectgrootte 0,19 (95% BI: 0,09-0,28)).⁵ Deze cijfers zijn hier vermeld als globale achtergrondinformatie.

1.3 Fampridine (Fampyra®) tablet met verlengde afgifte

1.3.1 Geregistreerde indicatie
Ongewijzigd t.o.v. eerste beoordeling.^{5,7}

1.3.2 Dosering
De formulering en toedieningsfrequentie zijn ongewijzigd t.o.v. eerste beoordeling^{5,7}

Fampridinebehandeling starten en evalueren

- Fampridine dient aanvankelijk slechts voor de duur van 2 tot 4 weken te worden voorgeschreven omdat klinische voordelen over het algemeen binnen 2 tot 4 weken na het starten met fampridine kunnen worden vastgesteld
- Een beoordeling van het loopvermogen, bijv. de Timed 25 Foot Walk (T25FW) of de uit 12 items bestaande Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), wordt aanbevolen om verbetering binnen twee tot vier weken te beoordelen. Indien geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fampridine worden gestaakt.
- De behandeling met fampridine moet worden gestaakt indien de patiënt geen verbetering meldt.

Verschillen met de SmPC die gold tijdens de eerste beoordeling

Fampridine dient aanvankelijk slechts voor de duur van 2 tot 4 weken te worden voorgeschreven. Voorheen was de duur 2 weken.

Een beoordeling van het loopvermogen, bijvoorbeeld de T25FW of de MSWS-12 wordt aanbevolen om de verbetering binnen twee tot vier weken te beoordelen. Voorheen werd alleen T25FW als voorbeeld genoemd.

1.3.3 Werkingsmechanisme
Zie de beschrijving in de eerste beoordeling.^{5,7}

1.3.4 Bijzonderheden
Toen fampridine voorwaardelijk werd toegelaten tot het GVS in 2016 was de marktregistratie ook nog voorwaardelijk (conditional market authorization). De voorwaarden voor de EMA waren: ten eerste aanvullend bewijs van werkzaamheid en veiligheid op de langere termijn, ten tweede het gebruik van een bredere en klinisch relevante primaire uitkomstmaat voor loopvermogen en ten derde nadere evaluatie van vroege herkenning van responders. Onlangs heeft de EMA fampridine herbeoordeeld. Sinds juni 2017 is fampridine geregistreerd zonder specifieke voorwaarden.⁶

2 Uitgangspunten herbeoordeling

2.1 Centrale vraag: therapeutische waarde

2.1.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van fampridine (Fampyra®) voor verbetering van het lopen bij volwassenen met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) vergeleken met best ondersteunende zorg?

Een nevenvraag wordt toegelicht in sectie 2.2.

2.1.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).
Fysio- of oefentherapie maakt onderdeel uit van de ondersteunende zorg.

2.1.3 Interventie

Fampridine (toegevoegd aan best ondersteunende zorg)

2.1.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Placebo (toegevoegd aan best ondersteunende zorg) of best ondersteunende zorg

2.1.5 Uitkomstmaten

Relevante uitkomsten liggen op het gebied van loopvermogen, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Dit rapport hanteert de volgende prioritering:

Cruciale uitkomstmaten

Loopvermogen gemeten met Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12)

MSWS-12 is de schaal van de primaire uitkomstmaat in de ENHANCE-studie. Het is een 12-item vragenlijst over mobiliteitsbeperkingen vanwege multiple sclerose in de afgelopen 2 weken. De antwoorden lopen van 'helemaal niet' (1) tot 'in hoge mate' (5) op een 5-punts Likertschaal. De score wordt getransformeerd naar een schaal van 0 tot 100, waarbij een hogere score een grotere loopbeperking betekent.⁶ Een verandering van 8 punten wordt beschouwd als klinisch relevant.¹⁴

Ernstige ongunstige effecten

Hieronder vallen ernstige ongunstige effecten die toegeschreven kunnen worden aan de behandeling en het staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten.

Belangrijke uitkomstmaat

Kwaliteit van leven

Het generieke instrument EQ5-D VAS is gebruikt. De EQ5-D VAS (visual analogue scale) loopt van 0 (slechtst denkbare gezondheid) tot 100 (best denkbare gezondheidstoestand).⁶ Omdat geen klinisch relevante verandering is vastgesteld, wordt het effect geanalyseerd als standardized mean difference (een verschil groter dan 0,5 SMD wordt beschouwd als een matig tot redelijk effect).

Het ziektespecifieke instrument MSIS-29 is ook meegenomen. Het meet de impact van multiple sclerose gedurende de afgelopen 2 weken. Twintig vragen betreffen de fysieke impact van de ziekte en 9 vragen de psychologische impact. Items worden gescoord op een 5-punts Likertschaal ('helemaal niet' tot 'in hoge mate'). De fysieke en psychische componenten worden apart getransformeerd tot scores tussen 1 (geen impact van de ziekte) tot 100 (extreme impact). De MCID (minimal

clinically important difference) voor de fysieke component is 8 punten. Er is geen MCID bepaald voor de psychische component.¹⁵

2.1.6 *Relevante follow-up duur*

Een follow-up van minimaal 4 weken is noodzakelijk met oog op de proefperiode genoemd in de SmPC (zie sectie 1.3.2). Echter, een langere studieduur met meerdere meetmomenten is wenselijk gezien de aard van het MSWS-12 meetinstrument (2 weken recall). De EMA trialrichtlijn geeft geen concreet advies over studieduur maar hierbij wordt opgemerkt dat de EMA een studieduur van 24 weken accepteerde voor de ENHANCE trial.

2.1.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Gerandomiseerd, gecontroleerd, geblindeerd onderzoek is wenselijk en haalbaar voor het meten van gunstige effecten. Voor het meten van zeldzame ongunstige effecten is lange termijn onderzoek nodig. In dat geval is een RCT-opzet minder haalbaar waardoor observationeel onderzoek in aanmerking komt voor inclusie.

2.2 Nevenvraag: het gebruik van fampridine in de Nederlandse praktijk

2.2.1 *Vraagstelling*

Hoe wordt fampridine toegepast in de dagelijkse klinische praktijk in Nederland?

2.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Zoals bij de centrale vraag. Het betreft patiënten die fampridine gebruiken op basis van voorwaardelijke toelating.

2.2.3 *Interventie*

Zoals bij de centrale vraag.

2.2.4 *Uitkomstmaten*

Cruciale uitkomstmaten

- Duur van de behandeling
- Gelijktijdig gebruik van fysio- of oefentherapie

2.2.5 *Relevante follow-up-duur*

Patiënten worden gevolgd zolang zij fampridine gebruiken. Het onderzoek begon op het moment van voorwaardelijke toelating (1 april 2016). Het vergoedingsdossier bevat data met een cutoff tot 14 maanden (juli 2017). In februari 2018 heeft de fabrikant aanvullende gegevens gestuurd met follow-up tot januari 2018.

2.2.6 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Register

3 Methode literatuuronderzoek

3.1 Zoekstrategie

Zoals afgesproken in het convenant zijn de (voorlopige) resultaten van de ENHANCE-, LIBERATE- en TMP-studies aangeleverd door de fabrikant. Daarnaast is een literatuursearch verricht met de zoektermen Multiple Sclerosis en 4-Aminopyridine op 31 oktober 2017 (zie Bijlage 4 voor details).

3.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane library voor de periode van 5 juli 2012 tot 31 oktober 2017. De begindatum sluit aan op de literatuursearch zoals gedaan voor de eerste beoordeling van fampridine.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen over verbetering van het lopen bij volwassenen met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7): EMA, NICE, Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

3.3 Selectiecriteria

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

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: geen Engelstalig abstract, geen klinisch onderzoek, andere patiëntenpopulatie, andere uitkomstmaten, te korte follow-up duur.

3.4 Samenvatten van het bewijs

Van studies die voldoende klinisch en methodologisch homogeen zijn, zijn de resultaten gepoold in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is beoordeeld aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de chikwadraattoets en de I^2 -waarde. Bij substantiële heterogeniteit is gekozen voor een random effects model in plaats van een fixed model.

3.5 Beoordelen van de kwaliteit van het bewijs

Het risico op bias van de studies is beoordeeld. De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode.

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 5 bronnen (naast de EPAR) over 4 onderzoeken geïnccludeerd op basis van de literatuursearch en de bronnen aangeleverd door de fabrikant (zie flowchart in Bijlage 4). De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

De 4 geïnccludeerde onderzoeken bevatten in totaal 2989 patiënten. Twee gerandomiseerde studies (MOBILE, ENHANCE) vergeleken fampridine met placebo gedurende 24 weken. Twee observationele studies zonder vergelijkende arm (LIBERATE, TMP) hebben fampridinegebruikers 1 tot 14 maanden gevolgd. In alle studies hadden de patiënten verschillende vormen van multipale sclerose en een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7). In 1 studie was eerder gebruik van 4-aminopyridine of 3,4-diaminopyridine uitgesloten (LIBERATE). Er waren geen belangrijke verschillen tussen de studies wat betreft exclusie op basis van comedicaatie. De dosering van fampridine was gelijk in alle studies.

Tabel 1 vermeldt de baseline karakteristieken van de patiënten in de 4 studies. MOBILE en ENHANCE zijn RCT's met vergelijkbare populaties, waardoor de uitkomsten in aanmerking komen voor meta-analyse.

Tabel 1. Baseline karakteristieken per studie

	studie			
	MOBILE	ENHANCE	LIBERATE	TMP
	RCT (famp./placebo)	RCT (famp./placebo)	observ. (famp.)	observ. (famp.)
Leeftijd (gem)	50	49	54 ^a	-
Tijd sinds diagnose (jaren, gem)	12	11 (P) 12 (F)	13 ^a	-
Tijd sinds vorige relapse (jaren, med)	2,8	1,7 (P) 1,6 (F)	-	-
EDSS (med)	6,0	5,5 (P) 6,0 (F)	6,0 ^a	-
Vorm van MS				
PPMS	14%	14%(P) 13%(F)	27%	8%
RRMS	33%	49%(P) 54%(F)	35%	27%
SPMS	52%	31%(P) 30%(F)	26%	12%
PRMS	2%	6%(P) 3%(F)	-	-
niet vermeld	-	-	12%	53% ^d
MSWS-12 (gem)	76 (P) 72 (F)	65 (P) 64 (F)	-	-
MSIS-29 PHYS (gem)	53 (P) 51 (F)	55 (P) 52 (F)	49 ^b	-
EQ-5D VAS (gem)	59 (P) 62 (F)	57 (P) 61 (F)	-	-
Gebruik fysio- of oefentherapie	-	6%	-	64%
Patiënten uit Nederland	-/132	22/633	1367/1367 ^c	1307/1307

= niet gerapporteerd gem= gemiddeld, F=fampridine, med=mediaan, P=placebo

^a Alle geïnccludeerde Nederlandse patiënten per 17 juli 2017, n=1367. De inclusie loopt nog.

^b Nederlandse patiënten evalueerbaar op MSIS-29 PHYS op 6 maanden, n=470 (van 1006 Nederlandse patiënten met 6 maanden follow-up)

^c De totale, internationale dataset bevat respectievelijk 3505 en 2768 patiënten met 6 en 12 maanden follow-up

^d Aanvullende gegevens van de fabrikant melden 18% PPMS, 58% RRMS en 24% SPMS maar het is niet duidelijk of dit de eerste 1307 patiënten betreft of een grotere groep.¹⁶

De studies bevatten informatie over de cruciale uitkomsten. De volgende lijst geeft weer welke informatie bruikbaar is voor deze beoordeling (vetgedrukt) en welke niet, met vermelding van reden in de voetnoot:

- Verandering van loopfunctie gemeten met MSWS-12 (**MOBILE, ENHANCE**)
- Ongunstige effecten (**MOBILE, ENHANCE, LIBERATE, TMP; SmPC**)
- Kwaliteit van leven gemeten met EQ-5D-3L of -5L VAS (**MOBILE, ENHANCE**)
- Kwaliteit van leven gemeten met MSIS-29 (**MOBILE¹, ENHANCE, LIBERATE**)
- Duur van fampridine gebruik in de klinische praktijk (**LIBERATE, TMP**)
- Gelijktijdig gebruik van fysiotherapie minstens op baseline (**ENHANCE, TMP**)

Risico op bias

De volgende alinea's lichten het risico op bias toe voor de gerandomiseerde en observationele studies afzonderlijk. Bijlage 5 bevat een overzicht per studie.

Beide gerandomiseerde studies hadden een laag risico op bias voor sequentiegeneratie, blinding, beschrijving van uitkomsten en incomplete data, dankzij duidelijke beschrijvingen. De afscherming van allocatie is beschreven voor 1 studie maar niet de andere (ENHANCE) waardoor het risico op bias onduidelijk is. Overige bias is niet uit te sluiten vanwege sponsoring door de fabrikant (beide studies) en mogelijk incomplete rapportage in de geplande publicatie (ENHANCE). Niettemin gaat dit rapport ervan uit dat voor de gerapporteerde cruciale uitkomstmaten, deze studies een laag risico op bias hebben.

In beginsel hebben observationele studies een hoog risico op bias voor vraagstellingen rond gunstige en ongunstige effecten. Voor MSIS-29 en ongunstige effecten heeft de enige relevante observationele studie (LIBERATE) dan ook een hoog risico op bias vanwege kennis van de behandeling. Bovendien is de rapportage over MSIS-29 incompleet: de data komen van een minderheid van de patiënten maar de fabrikant heeft de representativiteit van deze minderheid niet aannemelijk gemaakt.¹⁷

Observationele studies zijn noodzakelijk voor de vraagstellingen rond behandelduur in de Nederlandse praktijk en gelijktijdig gebruik van fysiotherapie. Voor de beschrijving van gelijktijdig gebruik van fysio- of oefen therapie heeft de enige relevante observationele studie (TMP) een laag risico op bias. Voor de uitkomstmaat 'behandelduur in de Nederlandse praktijk' hebben LIBERATE en TMP een onduidelijk risico op bias. omdat er geen rekening wordt gehouden met follow-up tijd tot censoring; door alle geïnccludeerde patiënten te gebruiken als noemer wordt de kans op staken steeds meer onderschat naarmate er meer observatietijd is.

¹ Alleen rapportage van het percentage responders m.b.t. een andere dan de standaard klinische relevantiegrens.

4.2 Gunstige effecten en gebruik fampridine in Nederland

4.2.1 Evidentie

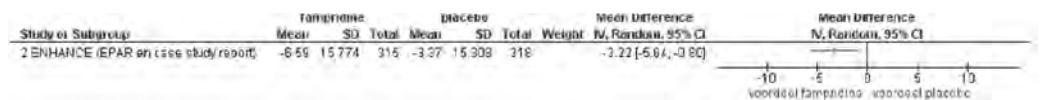
4.2.1.1 Gunstige effecten

Cruciale uitkomstmaat

Verandering van loopfunctie gemeten met MSWS-12

1-absoluut effect

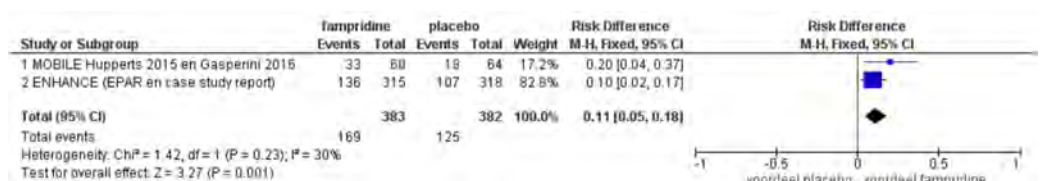
De ENHANCE studie laat zien dat gedurende 24 weken er een verschil is ten gunste van fampridine: patiënten verbeteren met gemiddeld -3,22 (95% BI -5,64 tot -0,80) t.o.v. placebo.^{6,18} Het effect is statistisch significant maar kleiner dan de MCID van 8 punten.²



Deze schatting kon niet gepooled worden met de MOBILE studie omdat daar geen spreidingsmaat gerapporteerd is voor het effect per behandelarm. Binnen MOBILE was het mediane effect van fampridine t.o.v. placebo -3,3 (95% BI -7,6 tot 1,2).¹⁹ Vergeleken met ENHANCE is dit een vergelijkbare puntschatting en een breder betrouwbaarheidsinterval, wellicht omdat MOBILE een kleinere studie was. De GRADE tabel (Tabel 2) vermeldt alleen ENHANCE omdat de effectschatting preciezer is. De kwaliteit van het bewijs is redelijk; er is met 1 punt afgewaardeerd voor indirectheid omdat deze patiënten minder gebruik maakten van fysio- of oefentherapie dan in Nederland.

2-percentage responders

Het percentage responders is berekend op basis van de gemiddelde MSWS-12-waarde gedurende 24 weken behandeling, met de MCID van 8 punten. Gegevens uit ENHANCE en MOBILE zijn gepooled.^{6,19} De kans op een klinisch relevante respons was 11% groter met fampridine dan placebo. In het convenant heeft ZIN aangegeven dat het een verschil van minstens 14,5% zou beschouwen als zijnde van klinische betekenis.



De kwaliteit van het bewijs is redelijk; er is met 1 punt afgewaardeerd voor indirectheid (zie boven).

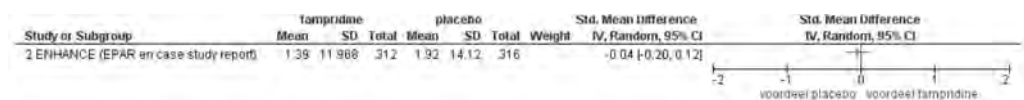
Belangrijke uitkomstmaat

Kwaliteit van leven

1-EQ-5D VAS

² Dit rapport vermeldt het ruwe effect, niet het LS-mean effect zoals de EPAR (-4,14 (95% BI -6,22 tot -2,06)). Voor de statistische en klinische conclusie maakt het niets uit. Voordeel van het ruwe effect is dat het programma Review Manager een Forest plot kan genereren. Dit kan niet voor het LS-mean effect omdat de standaarddeviaties per behandelarm niet voorhanden zijn.

Omdat er geen MCID gedefinieerd is, is het effect berekend als SMD (standardized mean difference), waarbij een SMD van 0,5 tot 0,8 beschouwd wordt als een matig tot redelijk groot effect en $\geq 0,8$ als een groot effect. In ENHANCE was het verschil tussen fampridine en placebo niet klinisch relevant: SMD -0,04 (95% BI -0,20 tot 0,12).

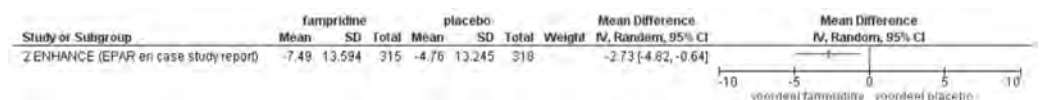


Deze gegevens konden niet gepoold worden met MOBILE, waarover alleen narratief gerapporteerd is dat er geen duidelijk verschil was tussen fampridine en placebo. De GRADE tabel (Tabel 2) vermeldt alleen de ENHANCE gegevens. De kwaliteit van het bewijs is redelijk; er is met 1 punt afgewaardeerd voor indirectheid (zie boven).

De fabrikant heeft aanvullend een subgroepanalyse gestuurd over responders versus non-responders (wat betreft lopen gemeten via MSWS-12), beide in de fampridine-arm. De verandering in EQ-5D-VAS was gemiddeld 5,91 bij responders en 1,55 bij non-responders. (Bijlage 4, output 9) Voor de placebogroep is geen subgroepanalyse gemaakt van responders en non-responders. De ontbrekende subgroepanalyse maakt interpretatie lastig en daarom zijn deze gegevens niet opgenomen in de GRADE-tabel.

2-MSIS-29-PHYS

ENHANCE liet een verschil zien ten gunste van fampridine t.o.v. placebo: patiënten verbeteren met gemiddeld -2,73 punten (95% BI -4,82 tot -0,64).¹⁸ Het effect is statistisch significant maar kleiner dan de MCID van 8 punten.³ De kwaliteit van het bewijs uit ENHANCE is redelijk, met 1 punt afwaardering voor indirectheid (zie boven). De GRADE tabel bevat alleen deze gegevens, en niet die van LIBERATE, zoals toegelicht in de volgende alinea.



De fabrikant heeft aanvullend een subgroepanalyse gestuurd over responders versus non-responders (wat betreft lopen gemeten via MSWS-12), beide in de fampridine-arm. De verandering in MSIS-29-PHYS was gemiddeld -17,43 bij responders en -1,90 bij non-responders. (Bijlage 4, output 18) Voor de placebogroep is geen subgroepanalyse gemaakt van responders en non-responders. De ontbrekende subgroepanalyse maakt interpretatie lastig en daarom zijn deze gegevens niet opgenomen in de GRADE-tabel.

De gegevens uit observationele studies zoals LIBERATE hebben in beginsel een hoog risico op bias. Voor de MSIS-29-PHYS-gegevens wordt dit risico vergroot doordat rapportage zich beperkt tot een minderheid van de patiënten (respectievelijk 47% en 33% van de Nederlandse patiënten die fampridine nog gebruikten na 6 en 12 maanden). Volgens de GRADE-systematiek is het dan niet relevant om te kijken of

³ Dit rapport vermeldt het ruwe effect, niet het LS-mean effect zoals de EPAR (-3,31 (95% BI -5,13 tot -1,50)). Voor de statistische en klinische conclusie maakt het niets uit. Voordeel van het ruwe effect is dat het programma Review Manager een Forest plot kan genereren. Dit kan niet voor het LS-mean effect omdat de standaarddeviaties per behandelarm niet voorhanden zijn.

de bewijskracht van de studie hoger ligt vanwege b.v. een gevonden sterk effect. Overigens was het gevonden effect groter dan de MCID van 8 punten: na 6 maanden fampridinegebruik was er een verbetering van -12,68 punten (-14,29 tot -11,08); na 12 maanden was de verbetering -13,00 (-15,32 tot -10,67).

Tabel 2. GRADE summary of findings: gunstige en ongunstige effecten fampridine t.o.v. placebo of best ondersteunende zorg

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	fampridine	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
verandering in MSWS-12 (follow up: 24 weken; Scale from: 0 tot 100), lager is beter												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	315	318	-	MD 3.22 lager (5.64 lager tot 0.8 lager)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
proportie MSWS-12 responders (follow up: 24 weken)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig ^a	niet gevonden	169/383 (44.1%)	125/382 (32.7%)	RR 1,35 (1,12 tot 1,62)	0,11	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
verandering in EQ-5D (follow up: 24 weken; Scale from: 0 tot 100), hoger is beter												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	312	316	-	SMD 0.04 SD lager (0.2 lager tot 0.12 lager)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
verandering in MSIS-29 PHYS (follow up: 24 weken; Scale from: 1 tot 100), lager is beter												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	315	318	-	MD 2.73 lager (4.82 lager tot 0.64 lager)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
risico op ernstige ongunstige effecten (follow up: 24 weken)												

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	fampridine	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	27/384 (7.0%) ^a	26/383 (6.8%)	RR 1.04 (0.62 tot 1.74)	3 meer per 1000 (van 26 minder tot 50 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten (follow up: 24 weken)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	28/384 (7.3%)	28/383 (7.3%)	RR 0.99 (0.60 tot 1.65)	1 minder per 1000 (van 29 minder tot 48 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio

- Gelijktijdig gebruik van fysio- of oefentherapie is veel lager (6%) dan in de Nederlandse populatie (64%)
- risicoverschil
- 95% BI overschrijdt grenzen van RR 0,75 en 1,25.
- Geen van deze effecten werd geacht gerelateerd te zijn aan de behandeling. Zie ook Tabel 4 voor observationeel bewijs over ernstige of frequente ongunstige effecten.
- Het risicoverschil 0,11 is lager dan de grens voor klinische betekenis zoals gesteld door ZIN in het VT-convenant, namelijk 0,14. Overigens overschrijdt de 95% BI van de risicoratio de grens van 1,25. Zie discussie voor een toelichting.

4.2.1.2 Nevenvraag: gebruik van fampridine in de Nederlandse praktijk

Referentiekader

De SmPC van fampridine geeft aan dat indien geen verbetering van het lopen wordt waargenomen binnen 2 tot 4 weken, de behandeling gestaakt moet worden. Dit kan beoordeeld worden met bijvoorbeeld de T25FW of MSWS-12.⁷ De EPAR vermeldt dat in ENHANCE, enige verbetering op MSWS-12 na 4 weken behandeling met fampridine een positieve voorspellende waarde (PPV) had van 59% en een negatieve voorspellende waarde (NPV) van 86% voor een klinisch relevant respons gedurende 24 weken. Anders gezegd, als de beslissing om de behandeling voort te zetten wordt genomen na 4 weken, op voorwaarde van enige verbetering op MSWS-12, zal 14% van de stakers ten onrechte staken. Anderzijds zal 41% van de patiënten die doorgaan geen klinisch relevant respons bereiken, als ze tot week 24 doorgaan met fampridine. De EMA achtte de PPV niet groot maar de NPV wel redelijk.⁶

In de ENHANCE-studie was de kans op enige verbetering in MSWS-12 na 4 weken 65% (206/315) in de fampridine-arm. De 35% die geen verbetering ondervonden zouden volgens de geldende stopcriteria de behandeling staken, in de klinische praktijk. Deze percentages kunnen als referentiewaarden dienen voor de verwachtingen voor fampridinegebruik in de Nederlandse praktijksituatie.

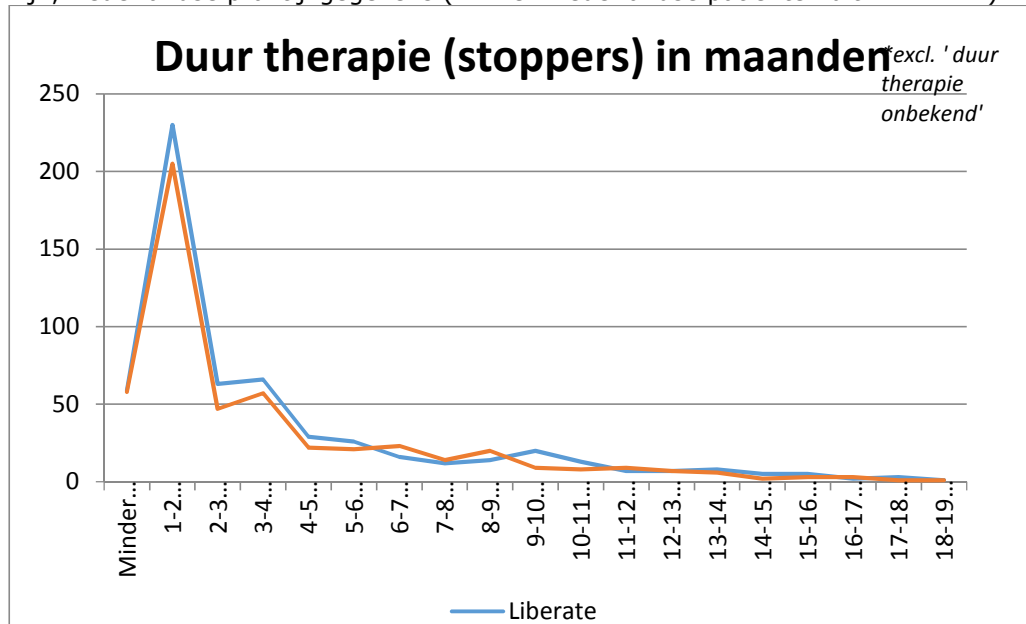
Bewijs

Deze sectie bespreekt eerst de duur van fampridinegebruik en vervolgens het gelijktijdig gebruik van fysio- of oefentherapie.

Het FT-dossier vermeldt dat van de 1218 patiënten geïnccludeerd in het TMP tot juli 2017, 32% gestopt was met fampridine (392/1218). Uit aanvullende gegevens, met follow-up tot januari 2018, blijkt dat 35% van de in TMP geïnccludeerde patiënten gestopt is met fampridine (513/1472).¹⁶ Een vergelijkbare analyse van de Nederlandse patiënten in LIBERATE laat zien dat 39% van de starters gestopt is (591/1507).¹⁶ Gemiddeld is het stoppercentage in de Nederlandse praktijk dus 37%.

Er zijn geen robuuste gegevens over de gemiddelde of mediane gebruiksduur van fampridine in de Nederlandse praktijk, noch is er een survival analyse gemaakt van de kans op stoppen in een bepaalde maand. Wel beschikbaar is een rapportage van het moment waarop gebruikers de behandeling staakten; zie Figuur 1 en tabel 3, (bron: reactie Biogen, bijlage 5).

Figuur 1: duur van fampridinebehandeling bij patiënten die op enig moment gestopt zijn, Nederlandse praktijkgegevens (TMP en Nederlandse patiënten uit LIBERATE)



Rode lijn: TMP, blauwe lijn: LIBERATE

Tabel 3: duur therapie bij stoppers, aantal patiënten (absoluut en relatief) per maand

	LIBERATE	TMP	LIBERATE	TMP	%
< 1 maand	59	58	10%	11%	60%
1-2 maanden	230	205	39%	40%	
2-3 maanden	63	47	11%	9%	
3-4 maanden	66	57	11%	11%	20%
4-5 maanden	29	22	5%	4%	
5-6 maanden	26	21	4%	4%	
6-7 maanden	16	23	3%	4%	20%
7-8 maanden	12	14	2%	3%	
8-9 maanden	14	20	2%	4%	
9-10 maanden	20	9	3%	2%	
10-11 maanden	13	8	2%	2%	
11-12 maanden	7	9	1%	2%	
12-13 maanden	7	7	1%	1%	
13-14 maanden	8	6	1%	1%	
14-15 maanden	5	2	1%	0%	
15-16 maanden	5	3	1%	1%	
16-17 maanden	2	3	0%	1%	
17-18 maanden	3	1	1%	0%	
18-19 maanden	1	1	0%	0%	

Uit de tabel blijkt dat zowel in LIBERATE als TMP 60% van het staken plaatsvond binnen de eerste drie maanden. Aangezien 37% van alle patiënten op enig moment

fampridine heeft gestaakt, betekent dit dat ongeveer 22% van alle starters staakt binnen drie maanden. Het echte percentage zal iets hoger zijn, immers over patiënten met minder dan 3 maanden follow-up is er onvolledige informatie. Het risico op onderschatting is echter beperkt omdat verreweg de meeste patiënten een langere observatietijd hebben. Tabel 4 vat deze informatie samen in het referentiekader van ENHANCE.

Tabel 4. Samenvatting van fampridine-non-responders of -stakers

	Non-responder op fampridine in wk 4 (geen enkele verbetering MSWS-12)	Stopt fampridine binnen 3 maanden ongeacht de reden
ENHANCE	35%	
LIBERATE (NL)		23%
TMP		21
LIBERATE (NL) en TMP		22%

Beperkte gegevens zijn beschikbaar uit de praktijkstudies over het staken van fampridine wegens ineffectiviteit. Tijdens het . beloop van LIBERATE (tussentijdse analyse juli 2017) stopten 259/1367 (19%) fampridinegebruikers vanwege gebrek aan effectiviteit.(FT-dossier) Tijdens het beloop van TMP (analyse januari t/m december 2017) staakte 17% van de fampridinegebruikers vanwege gebrek aan effectiviteit (berekening: 35% stakers x 48% stakers wegens ineffectiviteit).¹⁶ Deze getallen moeten los van Tabel 4 worden gezien omdat de observatietijd verschilt tussen de studies.

Beschouwing

Uit het voorgaande blijkt dat een aanzienlijk groter percentage patiënten doorgaat met fampridine in de Nederlandse klinische praktijk, dan te verwachten valt uit de ENHANCE-studie.

Verschillende oorzaken zijn denkbaar:

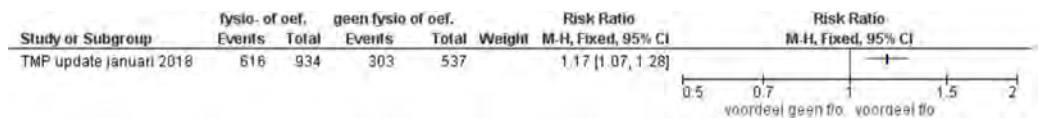
- Andere beoordeling van vroege respons. In ENHANCE werd MSWS-12 gebruikt, terwijl de SmPC aanbeveelt om 'bijvoorbeeld' de MSWS-12 of 25FWT te gebruiken. Er zijn geen gegevens over hoe de vroege respons werd gemeten in TMP.
- Verschil in gebruik van andere behandelingen voor lopen, met name oefen- of fysiotherapie.

Gebruik van oefen- en fysiotherapie in de Nederlandse populatie

Het dossier vermeldde dat 64% van de TMP-patiënten fysio- of oefentherapie gebruikte bij aanvang (inclusie tot september 2017).In de aanvullende gegevens (inclusie tot januari 2018) is het percentage 63%.¹⁶ In de ENHANCE-populatie was het gebruik van fysio- of oefentherapie 6%.

De aanvullende gegevens vermelden verder datvan de TMP-patiënten die bij aanvang fysiotherapie of oefentherapie hadden (n=934) 34% de behandeling met fampridine stopte op enig moment. In de groep die bij aanvang geen fysio- of oefentherapie had (n=537)was het stoppercentage 44%. Anders gezegd, de kans dat een patiënt doorgaat met fampridine is 10% groter (4% tot 15% groter) als hij bij aanvang fysio- of oefentherapie gebruikt. Dit kan ook uitgedrukt worden als een risicoratio van 1,17 (95% BI 1,07-1,28). Volgens de criteria van het Zorginstituut

(grenswaarden 0,75 en 1,25) is dit een statistisch significant maar geen groot 'effect'.



Overigens betreffen deze cijfers de kans op doorgaan met fampridine op enig moment binnen 18 maanden.

Het kader hieronder vermeldt het gebruik van fysio- of oefentherapie in de tijd, bij de TMP-populatie, met follow-up tot juli 2017. Bij patiënten die tenminste 3 maanden fampridine gebruiken neemt het gebruik van fysiotherapie netto toe met 6% (-6%+12%).

Fysiotherapie of oefentherapie	
- bij aanvang	64%
- op 2-4 weken	67%
- op 3 maanden	67%
- % van de patiënten die bij start fysiotherapie of oefentherapie heeft, maar na 3 maanden niet meer	6%
- % van de patiënten die bij start geen fysiotherapie of oefentherapie heeft, maar na 3 maanden wel	12%

De aanvullende analyse met follow-up tot januari 2018 bevestigt dat het gebruik van fysio- of oefentherapie licht stijgt gedurende het gebruik van fampridine.¹⁶

Samengevat, in de Nederlandse praktijk wordt fampridine langer gebruikt dan te verwachten valt op grond van vroege responspercentages in de ENHANCE-trial. Nog een opvallend verschil tussen de populaties is het gebruik van fysio- en oefentherapie. In Nederland worden zij veel vaker gebruikt dan in de ENHANCE populatie (63% versus 6%). Binnen de Nederlandse praktijk is het gebruik van fysio- of oefentherapie geassocieerd met langer gebruik van fampridine (risicoratio 1,17 (95% BI 1,07-1,28). Daarnaast neemt het gebruik van fysio- of oefentherapie netto toe naarmate fampridine langer gebruikt wordt.

4.2.2

Discussie

De gerandomiseerde onderzoeken ENHANCE en MOBILE laten zien dat fampridine waarschijnlijk niet of nauwelijks de loopfunctie verbetert, op groepsniveau beschouwd, bij behandeling gedurende 24 weken, vergeleken met placebo (MSWS12: -3,22 (95% BI -5,64 tot -0,80) bij een klinische relevantiegrens van -8).

Waarschijnlijk hebben 11% meer patiënten een klinisch relevante respons op fampridine dan op placebo. Deze proportie is kleiner dan de waarde van 14,5%, die het Zorginstituut van te voren, in het VT-convenant, had aangeduid als zijnde van klinisch belang. Het resultaat is dus niet behaald.

De voorgaande beschouwing houdt nog geen rekening met het gevonden 95% betrouwbaarheidsinterval rond het verschil van 11% (4 tot 18%). Maar als wij dat wel zouden doen, zouden wij moeten concluderen dat er onacceptabele onzekerheid is over het behandel-effect van fampridine. Immers, bij een responspercentage van 4% zou opname van fampridine in het pakket nagenoeg ondenkbaar zijn terwijl bij

een responspercentage van 18% opname op zijn best een optie zou kunnen zijn.

Ook een derde, alternatieve manier om het responspercentage te beschouwen zou onvoldoende onderbouwing geven voor een gunstig effect. De risicoratio van responders op fampridine t.o.v. placebo is 1,35 (95% BI 1,12 tot 1,62). Volgens de GRADE systematiek wordt dan de kwaliteit van het bewijs afgewaardeerd met 1 punt voor imprecisie, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van 1,25 overschrijdt. Dit, naast de afwaardering met 1 punt voor indirectheid (zie boven), zou leiden tot een uitspraak dat de proportie responders slechts 'mogelijk klinisch relevant' is.

Uit het voorgaande blijkt dat de conclusie, zoals getrokken volgens de het convenant, ondersteund wordt door analyses via alternatieve methoden.

Tijdens de eerste beoordeling van fampridine waren minder gegevens over MSWS-12 bekend. Twee van de placebogecontroleerde RCT's die toen beschikbaar waren rapporteerden wel het effect van fampridine op MSWS-12 (Goodman 2008 (studie MSF202)²⁰ en Goodman 2010 (studie MSF204)²¹). Het effect was vergelijkbaar met dat in ENHANCE en MOBILE, namelijk gemiddeld positief maar niet klinisch relevant over alle patiënten gemeten. De relevantie van dit additioneel bewijs is echter beperkt omdat in de oudere RCT's de studiepopulaties afweken van de geregistreerde indicatie (sommige patiënten waren minder aangedaan, op basis van EDSS). Daarnaast hadden de oudere RCT's een kortere follow-up dan ENHANCE en MOBILE.

Fampridine t.o.v. placebo heeft waarschijnlijk geen effect op kwaliteit van leven, op de generieke maat EQ-5D VAS. Op de ziektespecifieke maat MSIS-29 verbetert fampridine waarschijnlijk nauwelijks de kwaliteit van leven. De nagestuurde gegevens over kwaliteit van leven bij patiënten met een klinisch relevante respons op lopen zijn niet te interpreteren, omdat het contrast tussen responders en non-responders alleen gedaan is binnen de fampridine-arm van ENHANCE en niet binnen de placeboarm (waar immers ook veel responders waren).

Bij de eerste beoordeling van fampridine was een belangrijk kritiekpunt het ontbreken van gegevens over het gebruik van fysio- en oefentherapie. Het verzamelen van gegevens was daarom een voorwaarde in het VT-convenant. Uit TMP blijkt veel meer gebruik van fysio- en oefentherapie in Nederland dan in ENHANCE, 63% vs 6%. Dit verschil leidde tot afwaardering van de kwaliteit van het bewijs uit de RCT's met 1 punt (indirectheid), van goed tot redelijk, voor uitkomsten van gunstige effecten. Uit TMP blijkt verder dat het gebruik van fysio- of oefentherapie bij inclusie geassocieerd is met langer gebruik van fampridine. Het gebruik van fysio- of oefentherapie naarmate fampridine langer gebruikt wordt stijgt (numeriek) een beetje.

Een samenvatting van de discussie tot zo ver is dat fampridine waarschijnlijk niet of nauwelijks gunstige effecten heeft op groepsniveau, vergeleken met placebo. Het verschil tussen het percentage fampridineresponders en het percentage placeboresponders is niet klinisch relevant. De conclusie over gunstige effecten zal gebaseerd worden op deze twee constatering. De volgende alinea's bediscussiëren een ander onderwerp, namelijk het gebruik van fampridine in de Nederlandse praktijk.

De gerandomiseerde studie ENHANCE suggereert een vroege non-response percentage van 35%. In de Nederlandse praktijk wordt fampridine waarschijnlijk langer gebruikt. Ongeveer 22% van de starters staakt de behandeling binnen 3

maanden. Een reden kan zijn dat vroege respons misschien getoetst wordt met een ander instrument dan in de RCT; de registratietekst staat dit immers toe. Daarnaast spelen effecten van fysio- en oefentherapie (additief of confounding) mogelijk een rol, zowel tijdens als na de proefbehandelperiode met fampridine.

In de ENHANCE-RCT was de voorspellende waarde van enige vroege respons op MSWS-12, voor langdurige klinisch relevante respons, redelijk (de NPV) tot beperkt (de PPV). De SmPC staat ruimere criteria toe voor proefbehandeling: het adviseert niet uitsluitend MSWS-12 maar ook 'bijvoorbeeld' de T25WT of andere instrumenten. Dit heeft nadelen. Ten eerste vindt het Zorginstituut T25WT minder relevant voor de geïndiceerde populatie, zoals bleek in de eerste beoordeling van fampridine. Ten tweede is de voorspellende waarde van andere instrumenten dan MSWS-12 op langdurig klinisch relevant respons niet bekend.

4.2.3

Conclusie

Fampridine verbetert waarschijnlijk niet of nauwelijks de loopfunctie vergeleken met placebo bij een behandeling van 24 weken, op groepsniveau. Er zijn waarschijnlijk 11% meer patiënten met een klinisch relevant respons op fampridine vergeleken met placebo. Dit verschil is kleiner dan 14,5%, dat het Zorginstituut van te voren, in het VT-convenant, had aangeduid als zijnde van klinisch belang. De responspercentage is dus niet klinisch relevant. Alternatieve analysemethoden ondersteunen deze conclusie. Fampridine verbetert waarschijnlijk niet of nauwelijks de kwaliteit van leven vergeleken met placebo, gemeten met een ziektespecifieke maat. Op een generieke maat heeft fampridine waarschijnlijk geen effect op kwaliteit van leven.

Uit het voorgaande blijkt dat er veel onzekerheid is over de effecten van fampridine. Een belangrijke oorzaak hiervan is een verschil tussen de patiënten in het gerandomiseerd onderzoek en de Nederlandse patiëntenpopulatie. In de Nederlandse praktijk wordt namelijk veel vaker fysio- of oefentherapie gebruikt dan in het onderzoek (63% versus 6%).

Samenvattend, op de uitkomstenloopfunctie en kwaliteit van leven geeft fampridine nauwelijks verbetering t.o.v. placebo, op groepsniveau beschouwd. Bovendien is het percentage responders op fampridine vergeleken met placebo niet klinisch relevant. Het Zorginstituut concludeert dat fampridine zeer beperkte gunstige effecten heeft.

Het blijkt uit register- en observationeel onderzoek dat fampridine langer gebruikt wordt in de Nederlandse praktijk dan verwacht. Het is niet bekend hoe vroege respons getoetst is in de praktijk. Bovendien is niet bekend of additieve dan wel vertekende (confounding) effecten van fysio- en oefentherapie een rol spelen.

4.3

Ongunstige effecten

4.3.1

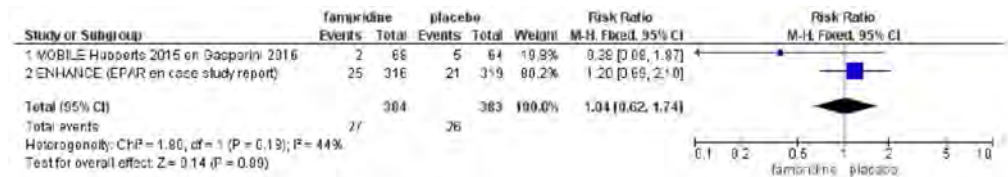
Evidentie

Cruciale uitkomstmaten

Risico op ernstige ongunstige effecten

Een gepoolde analyse bij MOBILE en ENHANCE laat zien dat de risicoratio op ernstige ongunstige effecten 1,04 is (95% BI 0,62 tot 1,74). De kwaliteit van het bewijs is met 2 punten afgewaardeerd vanwege imprecisie: aan beide kanten is de klinische relevantiegrens (0,75 of 1,25) overschreden. Fampridine vergeleken met placebo kan het risico op ernstige ongunstige effecten mogelijk verhogen (of verlagen), statistisch gezien. Echter, in beide studies zijn de ernstige ongunstige

effecten in de fampridine-arm beschouwd als niet gerelateerd aan de behandeling.



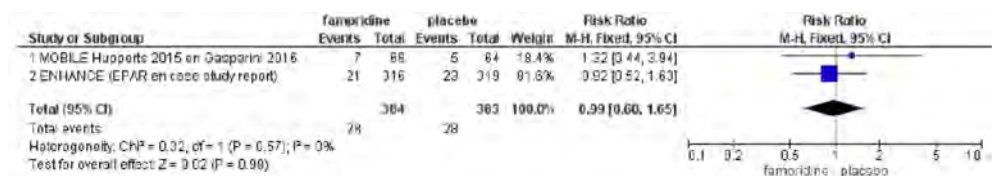
In beide behandelarmen van ENHANCE zijn 2 patiënten overleden tijdens of kort na het einde van de studie. De studiemedicatie was al gestaakt op dat moment. De voorvallen in de aanloop tot het overlijden werden niet geacht verband te hebben met de studiemedicatie.

De vaakst voorkomende ernstige uitkomst in beide studiearmen van ENHANCE was MS-relaps (4% en 3% in de fampridine- en placeboarmen).

In de tussentijdse analyse van LIBERATE had 4% van de patiënten in de gehele dataset een ernstige bijwerking. De rapportage over TMP bespreekt de ernst van bijwerkingen niet.

Risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten

Het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is ook gepoold tussen MOBILE en ENHANCE. De risicoratio is -0,99 (95% BI 0,60 tot 1,65). De kwaliteit van het bewijs is afgewaardeerd zoals hierboven beschreven. Fampridine vergeleken met placebo kan het risico op staken vanwege ongunstige effecten mogelijk verhogen (of verlagen).



In de tussentijdse analyse van LIBERATE stopten 142/1367 (10%) van de Nederlandse patiënten en 562/4461 (13%) van de algehele populatie met fampridine vanwege een bijwerking. In de meta-analyse van MOBILE en ENHANCE staakte 7% van de patiënten in de fampridine-arm. In TMP was de reden tot staken in 50% van de gevallen bijwerkingen. Aangezien 32% van de fampridinegebruikers op enig moment de behandeling staakte, betekent dit een stakingspercentage van 16% op grond van bijwerkingen.

Ongunstige effecten algemeen

In ENHANCE kwamen urineweginfecties en slapeloosheid $\geq 3\%$ vaker voor in de fampridine-arm dan in de placeboarm. De EPAR concludeert dat het veiligheidsprofiel van fampridine in ENHANCE niet anders was dan al bekend en dat er geen nieuwe signalen naar voren kwamen. Tabel 5 vat de vaakst voorkomende en de ernstige ongunstige effecten samen zoals beschreven in de courante SmPC, op basis van gerandomiseerd onderzoek, open-label studies en post-marketing rapportage. Sinds de eerste beoordeling van fampridine door CVZ is de bijwerking 'palpaties' toegevoegd.

In post-marketingervaring zijn toevallen gemeld (frequentie onbekend). In post-marketingervaring zijn ook ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie, frequentie $\geq 1/1000$ tot $<1/100$) gemeld. De meerderheid

van deze gevallen deed zich binnen de eerste week van de behandeling voor.

Tabel 5: Ongunstige effecten van fampridine vergeleken met best ondersteunende zorg bij patiënten met voor verbetering van het lopen bij volwassenen met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7)

<i>fampridine</i>	
zeer vaak ($\geq 1/10$)	Urineweginfectie
vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	slapeloosheid, angst duizeligheid, hoofdpijn, evenwichtsstoornis, paresthesie, tremor hartkloppingen dyspnoe, faryngolaryngeale pijn misselijkheid, braken, constipatie, dyspepsie rugpijn, asthenie
ernstig	Toevallen Anafylaxie

4.3.2 *Discussie*

Sinds de eerste beoordeling van fampridine zijn additionele veiligheidsgegevens verzameld in RCT's (MOBILE, ENHANCE) en via post-marketing monitoring.

Het veiligheidsprofiel van fampridine is op 1 bijwerking na (hartkloppingen) gelijk gebleven aan wat bekend was tijdens de eerste beoordeling. De eerste beoordeling merkt op dat sommige bijwerkingen een negatieve invloed kunnen hebben op het lopen.

4.3.3 *Conclusie*

Ernstige bijwerkingen die beschreven zijn bij fampridine zijn toevallen of anafylaxie, maar deze komen zelden voor. Andere bijwerkingen zijn mild van aard, waarbij urineweginfecties zeer vaak voorkomen. Sommige bijwerkingen zoals duizeligheid kunnen een negatieve invloed hebben op het lopen. Het veiligheidsprofiel van fampridine is acceptabel.

4.4 **Ervaring**

De ervaring met Fampridine is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Ervaring met fampridine vergeleken met best ondersteunende zorg

<i>fampridine</i>	
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt	

4.4.1 *Discussie*

Fampridine is in de VS geregistreerd in 2010 en in Europa voorwaardelijk geregistreerd in 2011 (sinds 2017 onvoorwaardelijk). In de VS zijn 107.000 patiënten behandeld. Bij de eerste beoordeling was de ervaring met fampridine nog beperkt.

4.4.2 *Conclusie*

De ervaring met fampridine is voldoende.

4.5 **Toepasbaarheid**

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van toevallen of toevallen in de huidige anamnese
- Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die fampridine (4-aminopyridine) bevatten
- Een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <80 ml/min)
- Gelijktijdig gebruik met een OCT2-remmer, bijvoorbeeld cimetidine.

Specifieke groepen

- Ouderen: zie sectie overig

- Patiënten met nierfunctiestoornis: zie contra-indicaties
- Zwangere vrouwen: er zijn beperkte gegevens over het gebruik van fampridine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van fampridine te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Vrouwen die borstvoeding geven: het is niet bekend of fampridine in de moedermelk of in dierlijke melk wordt uitgescheiden. Het gebruik van fampridine door vrouwen die borstvoeding geven wordt niet aanbevolen.
- Voor patiënten met leverfunctiestoornissen is aanpassing van de dosis niet nodig.
- Kinderen van 0 tot 18 jaar: de veiligheid en werkzaamheid van fampridine is niet vastgesteld.

Interacties

- Fampridine wordt voornamelijk via de nieren geëlimineerd waarbij de actieve niersecretie verantwoordelijk is voor ongeveer 60%. OCT2 is het transporteiwit dat verantwoordelijk is voor de actieve secretie van fampridine. Derhalve is het gelijktijdig gebruik van fampridine in combinatie met geneesmiddelen die OCT2 remmen, bijvoorbeeld cimetidine, gecontra-indiceerd en moet voorzichtigheid worden betracht met het gelijktijdige gebruik van fampridine in combinatie met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT2, bijvoorbeeld carvedilol, propranolol en metformine.
- Er is geen farmacokinetische wisselwerking waargenomen tussen fampridine en interferon- β of baclofen.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Door behandeling met fampridine neemt het risico op een toeval toe
- Fampridine wordt primair ongewijzigd uitgescheiden door de nieren. Patiënten met een nierfunctiestoornis hebben hogere plasmaconcentraties die in verband worden gebracht met een toename van bijwerkingen, in het bijzonder van neurologische effecten.
- In post-marketingervaring zijn ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reactie) gemeld. De meerderheid van deze gevallen deed zich binnen de eerste week van de behandeling voor. Aan patiënten met een medische geschiedenis van allergische reacties moet bijzondere aandacht worden besteed. Als een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de behandeling met fampridine worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart.
- Voorzichtigheid moet worden betracht bij toediening van fampridine aan patiënten met cardiovasculaire symptomen van hartritmestoornissen en sinoatriale of atrioventriculaire geleidingsstoornissen (deze effecten worden waargenomen bij een overdosis). Er zijn slechts beperkte veiligheidsgegevens over deze patiënten beschikbaar.
- Bij gebruik van fampridine is een toename waargenomen van de incidentie van duizeligheid en evenwichtsstoornissen; dit kan leiden tot een verhoogd risico op vallen. Patiënten moeten daarom loophulpmiddelen gebruiken indien nodig.

Overig

- Voor alle patiënten (in het bijzonder ouderen) wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan de behandeling wordt bepaald en regelmatig tijdens de behandeling wordt gemonitord.
- Fampridine heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen omdat het duizeligheid kan veroorzaken.

4.5.1

Discussie

Dit rapport presenteert de huidige kennis rond toepasbaarheid. De meeste punten

zijn genoemd in de eerste beoordeling. Een aandachtspunt bij de geregistreerde indicatie populatie is dat fampridine het risico op duizeligheid en evenwichtsstoornissen verhoogt; dit kan het lopen negatief beïnvloeden. De nierfunctie moet gecontroleerd worden bij alle patiënten.

4.5.2

Conclusie

De toepasbaarheid van fampridine bij de geregistreerde indicatie is acceptabel.

4.6

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van fampridine is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Gebruiksgemak van fampridine vergeleken met best ondersteunende zorg

	<i>fampridine</i>
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	2x/dag

4.6.1

Discussie

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt. Het gebruiksgemak is hetzelfde als bij de eerste beoordeling.

4.6.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van fampridine is voldoende.

4.7

Eindconclusie therapeutische waarde

Fampridine heeft zeer beperkte gunstige effecten ten opzichte van placebo: de effecten op loopfunctie en kwaliteit van leven zijn niet klinisch relevant op groepsniveau. Bovendien is het percentage responders op fampridine vergeleken met placebo niet klinisch relevant.

Ernstige bijwerkingen die beschreven zijn tijdens fampridinegebruik zijn toevallen en anafylaxie, maar zij komen zelden voor. Andere bijwerkingen zijn mild van aard, waarbij urineweginfecties zeer vaak voorkomen. Sommige bijwerkingen, zoals duizeligheid, kunnen een negatieve invloed hebben op het lopen. De ongunstige effecten van fampridine zijn acceptabel. Dit weegt echter niet op tegen de zeer beperkte gunstige effecten ten opzichte van placebo.

Fampridine is voldoende toepasbaar bij de geïndiceerde populatie. Het gebruiksgemak van fampridine en de ervaring ermee zijn ook voldoende.

De eindconclusie luidt: fampridine heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling, voor verbetering van het lopen bij volwassenen met multipale sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Er is geen bewezen plaats voor fampridine in de therapie. Voordelen ten opzichte van fampridine als apotheekbereiding (4-aminopyridine) zijn niet vastgesteld. Er zijn onvoldoende studiegegevens om de waarde van het effect van fampridine op het loopvermogen vast te stellen, ook bij de subgroep van responders op de T25FW-test. De Commissie wijst op de smalle therapeutische breedte van fampridine.

Aan de vergoeding van fampridine zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

5.2 Nieuw advies

Het is erg onzeker of fampridine een klinisch relevant effect heeft in de Nederlandse populatie.

6 Literatuur

1. Schippers E. Kamerbrief over voorwaardelijke toelating tot het basispakket. 383544-122172-GMT. 2014. Geraadpleegd in October 2017 via <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2014/06/10/kamerbrief-over-voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket>.
2. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 15 februari 2016, kenmerk 872913-144361-GMT houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering ter uitbreiding van voorwaardelijk toegelaten zorg met Fampyra. Staatscourant; 2016: 8927. 2016. Geraadpleegd in October 2017 via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2016-8927.html>.
3. Convenant Voorwaardelijke Toelating Fampyra. 2015;
4. College voor Zorgverzekeringen. Adviesbrief. Fampridine (Fampyra®) voor verbeteren loopvermogen van MS-patiënten. ZA/2013005026. 2013. Geraadpleegd in October 2017 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2012/12/17/fampridine-fampyra-voor-verbeteren-loopvermogen-van-ms-patienten>.
5. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport fampridine (Fampyra®) bij de indicatie 'verbetering van lopen bij MS'. 2012065134 V1. 2013. Geraadpleegd in October 2017
6. EMA. Fampyra-H-C-2097-II-0036-G : EPAR - Assessment Report - Variation. EMA/305262/2017 - Corr*. 2017. Geraadpleegd in October 2017 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002097/WC500228860.pdf.
7. EMA. Fampyra. Samenvatting van de productkenmerken. 2017. Geraadpleegd in October 2017 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf.
8. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. 2015. Geraadpleegd in October 2017 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186]. 2014. Geraadpleegd in October 2017 via nice.org.uk/guidance/cg186.
10. CBO, Vereniging MS, Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn multipale sclerose 2012. 2012;
11. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:918-26.
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas; indicatietekst Multipale sclerose. Farmacotherapeutisch Kompas, 2017. Geraadpleegd in November 2017 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multipale_sclerose.
13. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Multipale sclerose. Geraadpleegd in October 2017 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multipale_sclerose.
14. Mehta L, McNeill M, Hobart J, et al. Identifying an important change estimate for the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12v1) for interpreting clinical trial results. Mult Scler J Exp Transl Clin 2015;1:2055217315596993.
15. Motl RW, Putzki N, Pilutti LA, et al. Longitudinal changes in self-reported walking

- ability in multiple sclerosis. PLoS One 2015;10:e0125002.
16. Biogen. reactie op conceptbeoordeling fampridine (Fampyra), bijlage 5. 2018;
 17. Biogen. Reactie op conceptbeoordeling fampridine (Fampyra), bijlage 2. 2018;
 18. Biogen. ENHANCE: case study report. 2017;
 19. Gasperini C, Hupperts R, Lycke J, et al. Prolonged-release fampridine treatment improved subject-reported impact of multiple sclerosis: Item-level analysis of the MSIS-29. J Neurol Sci 2016;370:123-31.
 20. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. Neurology 2008;71:1134-41.
 21. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010;68:494-502.
 22. Hupperts R, Lycke J, Short C, et al. Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomised controlled MOBILE trial. Mult Scler 2016;22:212-21.
 23. vertrouwelijk manuscript ENHANCE-studie. 2017;
 24. Biogen. LIBERATE studiegegevens. 2017;
 25. Biogen. Treatment Monitoring Program gegevens. 2017;
 26. Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two Phase 3 clinical trials. Mult Scler 2015;21:1322-31.
 27. Zeller D, Reiners K, Brauninger S, et al. Central motor conduction time may predict response to fampridine in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:707-9.
 28. Cameron MH, Fitzpatrick M, Overs S, et al. Dalfampridine improves walking speed, walking endurance, and community participation in veterans with multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. Mult Scler 2014;20:733-8.
 29. Ruck T, Bittner S, Simon OJ, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2014;337:18-24.
 30. Rodriguez-Leal FA, Haase R, Thomas K, et al. Fampridine response in MS patients with gait impairment in a real-world setting: Need for new response criteria? Mult Scler 2017;1352458517720043.
 31. Lo AC, Ruiz JA, Koenig CM, et al. Effects of dalfampridine on multi-dimensional aspects of gait and dexterity in multiple sclerosis among timed walk responders and non-responders. J Neurol Sci 2015;356:77-82.
 32. Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. J Neurol 2015;262:1936-45.
 33. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al. Real-life experience with fampridine (Fampyra(R)) for patients with multiple sclerosis and gait disorders. NeuroRehabilitation 2016;39:301-4.
 34. Costa-Arpin E, Pato A, Rodriguez-Regal A, et al. Clinical response and tolerability of fampridine in clinical practice. Neurodegener Dis Manag 2016;6:99-105.
 35. Filli L, Zorner B, Kapitza S, et al. Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. Neurology 2017;88:832-41.
 36. Zorner B, Filli L, Reuter K, et al. Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: Improved ambulation effected by changes in walking pattern. Mult Scler 2016;22:1463-75.
 37. Macdonell R, Nagels G, Laplaud DA, et al. Improved patient-reported health impact of multiple sclerosis: The ENABLE study of PR-fampridine. Mult Scler 2016;22:944-54.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
MOBILE-studie Hupperts 2016 ²²	Fase II RCT, multicenter en internationaal (24 centra in Canada en Europa waaronder Nederland), dubbelblind 24 weken. Metingen op wk.0,2,4,8,12,16, 20 en 24.	Gerandomiseerd (ITT) -fampridine n=68 -placebo n=64 Behandeld -fampridine n=68 -placebo n=64	-RRMS, PRMS, SPMS of PPMS gedurende minstens 3 maanden -EDSS 4-7 -leeftijd 18-70 jaar De meeste stabiele gelijktijdige behandelingen waren toegestaan. Exclusiecriteria (o.a.) -gebruik van 4-aminopyridine of 3,4-diaminopyridine in de afgelopen 30 dagen -eerdere toeval, epilepsie of andere convulsieve aandoening -start exacerbatie in de afgelopen 60 dagen	Fampridine (PR-fampridine) 10 mg 2x daags of placebo	MSWS-12 EQ-5D-L VAS Ongunstige effecten Tevens gemeten: TUG-speed, BBS-score, EQ-5D-L index	Zie ook volgende rij. Zie Risk of Bias tabel.
MOBILE-studie Gasperini 2016 ¹⁹	Zie vorige rij	Zie vorige rij	Zie vorige rij	Zie vorige rij	MSIS-29 fysiek & psych.	Zie Risk of Bias tabel.

ENHANCE-studie 2017: -EPAR⁶ -case study report ¹⁸(niet gepubliceerd) -manuscript submitted²³	RCT, multicenter en internationaal (92 centra waaronder Nederland*), dubbelblind *22 patiënten 24 weken. Metingen op wk.0,2,4,8,12,16, 20 en 24.	<u>Aantallen patiënten</u> <u>fampr., plac.</u> Gerandom.317, 319 ITT 315, 318 Behandeling afge- maakt 271, 258 Studie afge- maakt 266, 254 Stratificatie op baseline-EDSS en eerder gebruik van amino-pyridine.	-RRMS, SPMS, PPMS, PRMS gedurende minstens 3 maanden -EDSS 4-7 Exclusiecriteria (o.a.) -eerdere toeval -begin van een MS-exacerbatie in de afgelopen 60 dagen -initiatie van ziektemodificerende therapie	Fampridine (PR-fampridine) 10 mg 2x daags of placebo	-MSWS-12 -EQ-5D-3L VAS -MSIS-29 fysieke score -Ongunstige effecten -gebruik van fysio- of oefentherapie -Voorspellende waarde van vroege MSWS-12 respons op klinisch relevante response over 24 weken. Tevens gemeten: TUG-speed, BBS-score, ABILHAND, PGIC, SF-36	Zie Risk of Bias tabel. Studie opgenomen in VT-convenant.
LIBERATE-voorlopige studiegegevens cut-off juli 2017 (niet gepubliceerd)²⁴	Observationeel, multicenter, internationaal; de setting is de dagelijkse klinische praktijk. De studieduur is gepland op minimaal 1 tot maximaal 2 jaar.	<u>Patiënten</u> <u>NL alle</u> <u>Follow-up*</u> 6 mnd 1006 3505 12 mnd 642 2768 *cut-off juli 2017	-Alle MS-subtypen -≥18 jaar -Niet eerder behandeld met fampridine -in aanmerking komend voor behandeling met fampridine op basis van klinische evaluatie van loopvermogen (EDSS 4-7)	Fampridine (PR-fampridine) 10 mg 2x daags	-MSIS-29 -Ongunstige effecten (waaronder staken van de behandeling, dus duur van de behandeling) Tevens gemeten: CGI	Zie Risk of Bias tabel. Studie opgenomen in VT-convenant.

Treatment monitoring program samenvatting per juli 2017 (niet gepubliceerd) ²⁵	Observationeel, multicenter (31 centra) in Nederland; de setting is de dagelijkse klinische praktijk. De studie loopt gedurende het VT-traject (maximaal 2 jaar).	<u>Geïnccludeerd per</u> juli 2017* 1218 1 sep. 2017 1307 *cut-off for analyses	-Alle MS-subtypen -≥18 jaar -in aanmerking komend voor behandeling met fampridine op basis van klinische evaluatie van loopvermogen (EDSS 4-7)	Fampridine (PR-fampridine) 10 mg 2x daags	-duur van de behandeling -gebruik van fysio- of oefentherapie	Zie Risk of Bias tabel. Studie opgenomen in VT-convenant.
---	---	--	---	---	---	---

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

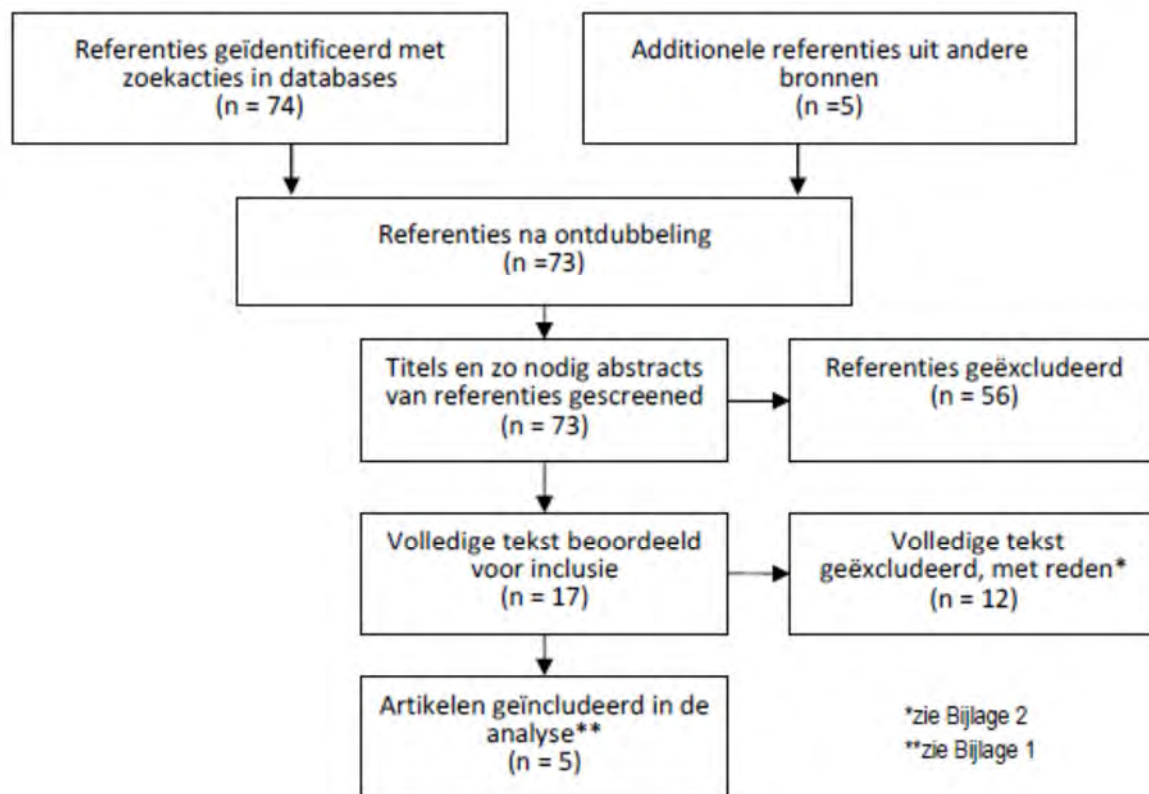
Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Goodman 2015 ²⁶	Open-label extensiestudies. De enige relevante uitkomstmaten voor dit rapport zijn de ongunstige effecten. Die gegevens zijn al beschouwd door de EMA i.h.k.v. de conditionele marktregistratie en derhalve maken zij deel uit van de veiligheidsinformatie in de SmPC.
Zeller 2014 ²⁷	Geen relevante uitkomstmaten
Cameron 2014 ²⁸	EDSS niet gerapporteerd (observatieve studie)
Ruck 2014 ²⁹	Andere uitkomstmaten (observatief)
Rodriguez-Leal 2017 ³⁰	Follow-up te kort (observatief)
Lo 2015 ³¹	kleine observatieve studie in V.S. (n=39 behandeld, 14 wkn follow-up); versterkt niet kwaliteit van bewijs voor de centrale en nevenvraag
Allart 2015 ³²	Observatieve studie in Frankrijk die kwaliteit van bewijs voor de centrale en nevenvraag niet versterkt
Fragoso 2016 ³³	Observatieve studie in Brazilië; andere uitkomstmaten
Costa-Arpin 2016 ³⁴	Observatief, 5 Spaanse centra, 138 patiënten, 3 maanden. Te kort om antwoord te geven op nevenvragen.
Filli 2017 ³⁵	Observatief tot 2 jaar en daarna 2x2 weken dubbelblind placebogecontroleerde crossover
Zörner 2016 ³⁶	MSWS-12 gerapporteerd alleen grafisch en niet getransformeerd naar schaal van 100
Macdonell 2016 ³⁷	Observatief. Bij inclusie, geen beperking op EDSS.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ⁷	2017	Samenvatting van de productkenmerken fampridine
EMA / CBG ⁶	2017	European Public Assessment Report (EPAR) fampridine
EMA ⁸	2015	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis
National Institute for Health and Care Excellence ⁹	2014	Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186]
CBO, Vereniging MS, Nederlandse Vereniging voor Neurologie ¹⁰	2012	Richtlijn multipele sclerose 2012

Bijlage 4: Literatuursearch flowchart en zoektermen

Flow chart



zoektermen

- "Multiple Sclerosis"[Mesh] AND "4-Aminopyridine"[Mesh] AND ("2012/07/05"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

- "Multiple Sclerosis"[All Fields] AND "4-Aminopyridine"[All Fields] AND ("2016/10/31"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

Bijlage 5: Risk of bias van geïnccludeerde studies

Overzicht van risk of bias van geïnccludeerde studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
1 MOBILE Hupperts 2015 en Gasperini 2016	+	+	+	+	+	+	?
2 ENHANCE (EPAR en case study report)	+	?	+	+	+	+	?
3 LIBERATE tussentijdse gegevens uit Nederland			-	-	?	-	?
4 Treatment monitoring program (TMP)			+	+	-	-	?

Toelichting per studie

MOBILE Hupperts 2015 en Gasperini 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Eligible patients were randomised (1:1); Randomisation was determined by a centralised system on day 1 of the trial treatment
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	assignments were made through an Interactive Web Response System
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Blinding was achieved by using a matched placebo. Treatment kits were prepared centrally and labelled with unique numbers, which were used to maintain the blind when drug supplies were dispensed.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Zie boven.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Percentage uitvallers vergelijkbaar tussen studie-armen.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Unclear risk	Studie gesponsord door fabrikant.

ENHANCE EPAR en case study report

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization was managed by an external IXRS vendor Randomisation ratio was 1:1 and randomisation was stratified by baseline EDSS score (≤ 6 or >6) and after an protocol amendment by prior amino-pyridine use.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Er is geen informatie hierover.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	All site personnel were blinded to subjects' treatment assignments during the treatment period. Placebo tablets, packaging, and labeling were indistinguishable from those of prolonged-release fampridine. Study treatment was prepackaged for supply to study sites so that no site personnel would be unblinded in the course of study drug dispensing. Study treatment was stored in a secure location, and accountability for study treatment was the responsibility of the Investigator. To maintain the study blind, treatment assignments were not shared with the subjects, their families, or any member of the study team, either at the study site or at the Sponsor.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Er is geen reden om een groot risico op bias te vermoeden bij de uitkomstmaten MSWS-12, kwaliteit van leven en ongunstige effecten.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	-Missing data uitgebreid beschreven in case study report; vergelijkbaar tussen de studie-armen behalve dat er meer stakers waren in de placeboarm. -Een studiecentrum is achteraf geëxcludeerd: 'Data from one site were excluded due to serious Good Clinical Practice (GCP) noncompliance. The decision to close this site was based primarily on the lack of appropriate source documents to support the accuracy completeness, and reliability of the data entered in the case report form. Ten subjects were randomized at the site. Sensitivity analyses that include data from this site showed no appreciable difference in the overall outcomes of efficacy evaluations relative to analyses that exclude these data.' -'Treatment was discontinued in 15% of the subjects treated with fampridine-and in 19% of in the placebo group.' Dit verschil is klein. Bovendien is MSWS-12 (en de rest?) geanalyseerd bij de ITT-populatie.

Vervolg ENHANCE

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Opmerking: de EQ5D-data zijn alleen beschikbaar in de case study report maar hiervoor wordt niet afgewaardeerd.
Other bias	Unclear risk	Opmerking: De EPAR rapporteert geen kwantitatieve gegevens over kwaliteit van leven. Voor dit rapport zijn die gegevens daarom betrokken uit de clinical study report. De fabrikant heeft ZIN inzage gegeven in een manuscript dat ingediend is bij een peer reviewed tijdschrift; daar wordt kwaliteit van leven niet beschreven. Voor de groei van de 'body of evidence' is het wenselijk dat alle gemeten uitkomsten op den duur gepubliceerd worden.

LIBERATE tussentijdse gegevens uit Nederland (niet gepubliceerd)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)		n.v.t. (observatiele studie)
Allocation concealment (selection bias)		n.v.t. (observatiele studie)

Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	open label; kan invloed hebben op MSIS-29, clinician's global assessment en ongunstige effecten; geen invloed op percentage stakers in de praktijk.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	open label; kan invloed hebben op alle uitkomstmaten
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	De studie loopt nog.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	<u>Hoog risico</u>: voor MSIS-29 zijn na 6 (c.q. 12) maanden follow-up data beschikbaar van slechts 47% (c.q. 33%) van de gevolgde Nederlandse patiënten. Voor Clinician's Global Assessment of walking zijn 14% (c.q. 7%) van de data beschikbaar. Bovendien valt op dat de percentages voor Nederland veel lager zijn dan het gemiddelde voor de gehele (internationale) dataset. De fabrikant heeft aangegeven dat afname van de MSIS-29 niet verplicht was en dat het om een tussentijdse analyse ging. Echter hiermee is een laag risico op bias niet geborgd. <u>Onduidelijk</u> risico voor behandelduur. Het absolute aantal evalueerbare stoppers per maand is niet aangegeven. Het is onduidelijk hoe omgegaan is met censoring. Er ontbreekt een Kaplan-Meier plot van risico op stoppen bij evalueerbare patiënten per maand. De gerapporteerde verdeling van stakers per behandelmaand onderschat de kans op staken rekening houdend met behandelduur. <u>Laag risico</u> voor uitkomsten van ongunstige effecten: deze lijken vollediger gerapporteerd te zijn, in de CSR.
Other bias	Unclear risk	De gegevens zijn nog niet gepubliceerd.

Treatment monitoring program

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)		n.v.t. (observatieve studie)
Allocation concealment (selection bias)		n.v.t. (observatieve studie)
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	geen probleem voor de vraagstelling over duur van de behandeling en gebruik fysio
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	geen probleem voor de vraagstelling over duur van de behandeling en gebruik fysio
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	De studie is nog niet afgerond maar gegevens tot januari 2018 zijn inmiddels beschikbaar.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Het absolute aantal evalueerbare stoppers per maand is niet aangegeven. Het is onduidelijk hoe omgegaan is met censoring. Er ontbreekt een Kaplan-Meier plot van risico op stoppen bij evalueerbare patiënten per maand. De gerapporteerde verdeling van stakers per behandelmaand onderschat de kans op staken rekening houdend met behandelduur.
Other bias	Unclear risk	De gegevens zijn nog niet gepubliceerd.



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van fampridine
(Fampyra®) voor de verbetering van het
lopen bij volwassen patiënten met multiple
sclerose met beperkt loopvermogen

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum	27 februari 2018
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017035861
Volgnummer	2017048060

Contactpersoon

Auteur(s)	dhr. A. Makady en mw. S.M.C. Vijgen
-----------	-------------------------------------

Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket
------------------	------------------------------

Fabrikant	Biogen
-----------	--------

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

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

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—10
- 2.4 Aannames—11

3 Budget impact analyse—13

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelenkosten—13
- 3.2 Budget impact: breder perspectief—13

4 Conclusie—15

5 Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als fampridine (Fampyra®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Fampridine (Fampyra®) is geregistreerd voor 'verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (Expanded Disability Status Scale EDSS 4-7)'. Na een initiële negatieve beoordeling van de therapeutische waarde in 2012 heeft in 2014 de minister, in overleg met het Zorginstituut, fampridine (Fampyra®) geselecteerd als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.(1) De minister heeft fampridine vervolgens voorwaardelijk toegelaten per 1 april 2016.(2) Voorwaarde was dat patiënten zouden deelnemen aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van fampridine. Een convenant tussen de fabrikant, behandelcentra, patiëntenverenigingen en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie legde afspraken vast over een drietal onderzoeken (ENHANCE, LIBERATE en TMP).(3) De eerste twee studies zijn overigens ontworpen in overleg met de EMA, in het kader van de voorwaardelijke marktregistratie van fampridine.

Conform het convenant heeft de fabrikant 6 maanden voor het einde van de periode van voorwaardelijke toelating een aanvraag gedaan voor opname van fampridine in het basispakket, met hierin opgenomen de nieuwe (kosten)effectiviteitsgegevens. Op basis van deze gegevens, en mede op basis van een geactualiseerde literatuurresearch, herbeoordeelt het Zorginstituut nu de therapeutische waarde van fampridine en beoordeelt het Zorginstituut voor de eerste keer de budget impact en de kosteneffectiviteit.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Sinds de eerste beoordeling van fampridine zijn enkele nieuwe geneesmiddelen voor multiple sclerose beschikbaar gekomen (alemtuzumab, daclizumab, teriflunomide). Echter, alleen fampridine is geïndiceerd voor verbetering van het lopen.(4)

De Nederlandse Richtlijn multiple sclerose uit 2012 vermeldt geen medicamenteuze behandeling voor het loopvermogen. De NICE richtlijn uit 2014 adviseert tegen het gebruik van fampridine omdat het niet kosteneffectief zou zijn.(5)

Wat betreft niet-medicamenteuze behandeling vermeldt de Nederlandse richtlijn: 'Bij beperkte mobiliteit wordt oefentherapie bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut aanbevolen'.(6) De NICE richtlijn doet een vergelijkbare aanbeveling.(5)

Er wordt dus van uitgegaan dat patiënten met deze aandoening op dit moment behandeld worden met best ondersteunende zorg waar ook oefentherapie en/of fysiotherapie onder valt. Fampridine kan in aanvulling op niet-medicamenteuze

symptomatische behandeling (waaronder fysiotherapie/oefentherapie) worden gegeven.

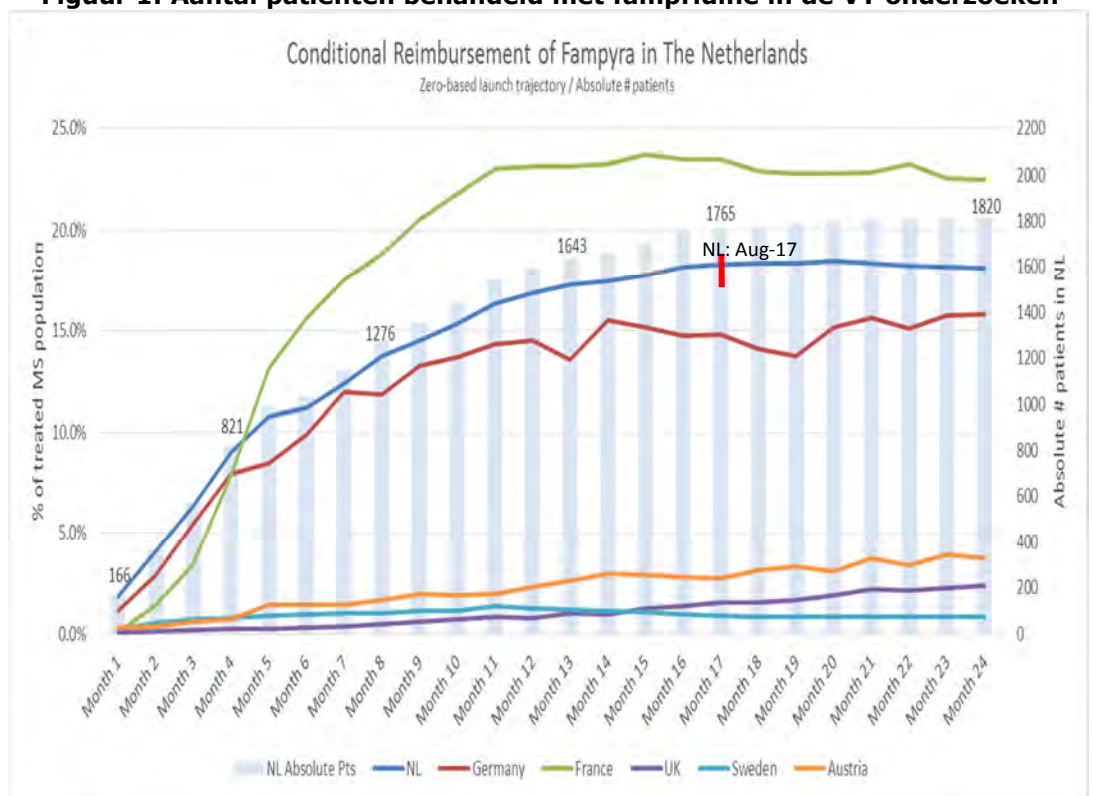
2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In de eerste beoordeling werd gesteld dat in 2007 er in Nederland ongeveer 1.800 nieuwe patiënten met multiple sclerose bij kwamen (incidentie). Het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde multiple sclerose in 2007 was 16.200 (95% BI: 11.400 - 23.600) in 2007 (jaarprevalentie).(7) De gemiddelde prevalentie werd geschat op 79 per 100.000 en de gemiddelde incidentie op 4 per 100.000. De progressie van de ziekte gaat sneller bij mannen en met name ook indien de ziekte op oudere leeftijd is ontstaan. In Nederland zijn er naar schatting 17.000 mensen die aan deze aandoening lijden.(7;8)

-De fabrikant geeft aan dat in het kader van de Voorwaardelijke Toelating (VT) er tussen 1 april 2016 en 1 september 2017 al ongeveer 2.690 patiënten zijn ingesloten in een van de onderzoeken. Hiervan worden 1.720 patiënten langdurig behandeld met fampridine. Daarnaast worden er nog circa 160 patiënten behandeld die al voor de registratie in 2011 waren gestart met behandeling in het Named Patient Programme (NPP). Uit een bijgevoegd figuur van de fabrikant (zie figuur 1) is op te maken dat het aantal fampridine gebruikers aan het afvlakken/stabiliseren is (aantal starters raakt in evenwicht met het aantal stoppers). Dit wordt onderbouwd door de gegevens uit Frankrijk en Duitsland. Uitgaande van deze afvlakking, zouden er aan het eind van de Voorwaardelijke Toelating jaarlijks in Nederland circa 1.965 patiënten (1.820 uit VT onderzoeken+ 145 patiënten uit NPP) behandeld worden met fampridine (Scenario 1). Er wordt in scenario 1 aangenomen dat dit aantal gelijk blijft voor het komende drie jaar.

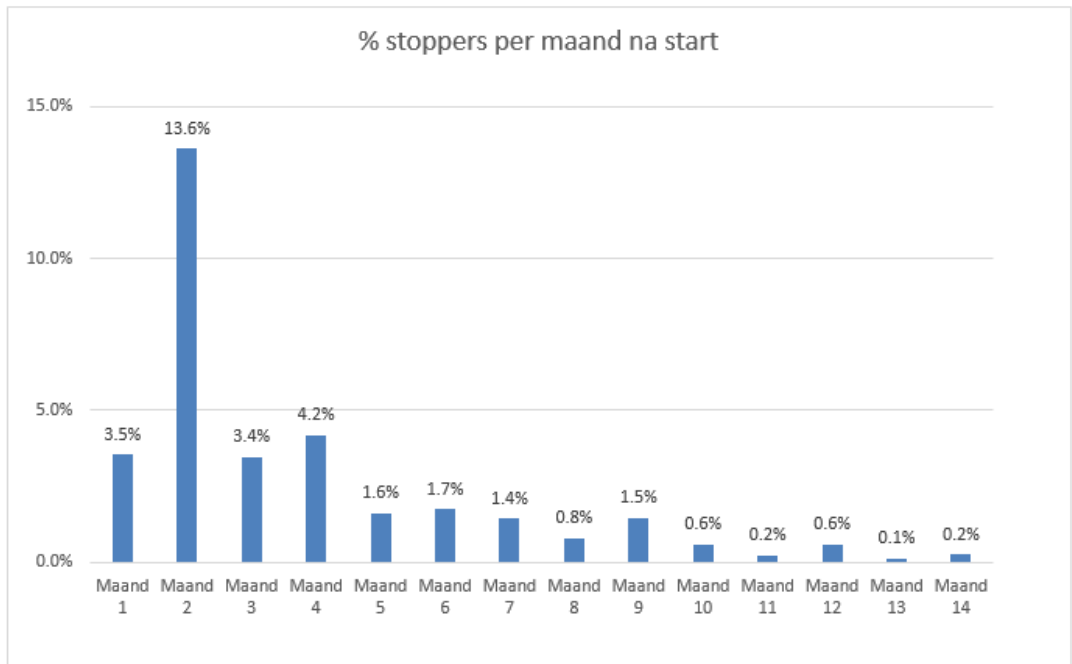
Figuur 1: Aantal patiënten behandeld met fampridine in de VT onderzoeken



Het Zorginstituut is van mening dat het ook mogelijk is dat deze aantallen kunnen wijzen op slechts een onderdeel van de gehele patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor behandeling met fampridine (nl. MS patiënten met EDSS 4-7). Dus alleen diegenen die meegedaan hebben aan de VT en NPP onderzoeken. Het aantal patiënten kan ook via een top-down benadering berekend worden. Het Zorginstituut doet dit door eerst het totaal aantal MS patiënten in Nederland te specificeren en vervolgens het percentage patiënten met milde MS (EDSS 4-7). Op basis van epidemiologische data zijn er in Nederland circa 17.000 prevalentie MS patiënten.(7) De incidentie bedraagt 1.800 patiënten per jaar.(7) Uit wetenschappelijke literatuur blijkt dat 42,2% van MS patiënten in Nederland een EDSS score tussen 4 en 6,5 hebben(9); corresponderende percentages uit het Verenigde Koninkrijk en Duitsland bedragen 59,6% en 35,6%, respectievelijk.(10;11) Hieruit volgt dat er in Nederland 7.174 patiënten met milde MS ($42,2\% \times 17.000$ patiënten) in aanmerking zouden komen voor behandeling met fampridine in het eerste jaar, 7.933 in het tweede jaar en 8.693 in het derde jaar (Scenario 2).

Uit de TMP gegevens blijkt dat 32% van de patiënten in de Nederlandse praktijk de behandeling met fampridine stoppen gedurende de eerste 14 maanden van behandeling. Uit Figuur 2 is op te maken dat de meeste patiënten de behandeling in de tweede maand stoppen. Derhalve, wordt in Scenario 2 aangenomen dat van de 7.174 die in aanmerking komen voor behandeling met fampridine in het eerste jaar, circa 4.878 ($68\% \times 7.147$) patiënten doorbehandeld worden. De equivalent aantallen in het tweede en derde jaar bedragen 5.395 en 5.912 patiënten, respectievelijk.

Figuur 2: Percentage stoppers per behandelmaand



Tabel 1 vat de inschattingen voor het aantal patiënten samen op basis van de twee scenario's. Scenario 1 (minimale scenario) is gebaseerd op het aantal patiënten die volgens de fabrikant in de TMP en NPP studies werden behandeld in Nederland. Scenario 2 (maximale scenario) is gebaseerd op epidemiologische gegevens omtrent

patiënt aantallen en het percentage stoppers op basis van gegevens uit de TMP.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen dat jaarlijks behandeld wordt met fampridine in VT onderzoeken (Scenario 1) of in aanmerking komt voor behandeling met fampridine (Scenario 2)

	2018	2019	2020
Scenario 1: op basis van gegevens uit VT en NPP onderzoeken			
Aantal fampridine gebruikers in het VT register	1.820	1.820	1.820
Aantal fampridine gebruikers in het NPP	145	145	145
Totale aantal patiënten dat jaarlijks met fampridine behandeld wordt	1.965	1.965	1.965
Scenario 2: op basis van epidemiologische cijfers			
Aantal MS patiënten in Nederland	17.000	18.800	20.600
Waarvan milde MS (EDSS 4-7: 42,2%(9))	7.174	7.933	8.693
Waarvan niet stoppen met behandeling na het eerste jaar (68% uit TMP)	4.878	5.395	5.912
Totale aantal patiënten dat jaarlijks met fampridine behandeld wordt	4.878	5.395	5.912

2.2

Substitutie

Sinds de eerste beoordeling van fampridine zijn enkele nieuwe geneesmiddelen voor multiple sclerose beschikbaar gekomen (alemtuzumab, daclizumab, teriflunomide). Echter, alleen fampridine is geïndiceerd voor verbetering van het lopen.(4) Fampridine vervangt dus geen van deze andere geneesmiddelen.

Fampridine wordt verder als aanvulling ingezet op oefentherapie en/of fysiotherapie. Het vervangt dus ook niet deze therapeutische interventies. Uit de registerstudie TMP (Treatment Monitoring Program) blijkt dat bij aanvang met fampridine behandeling 64% van de patiënten gebruik maakt van oefentherapie, na 3 maanden was dat nog steeds 68%. Dit ondersteunt de redenering dat fampridine naast oefentherapie ingezet wordt.

Er wordt dus van uitgegaan dat patiënten met deze aandoening op dit moment behandeld worden met best ondersteunende zorg waar ook oefentherapie en fysiotherapie onder vallen. Fampridine kan in aanvulling op niet-medicamenteuze symptomatische behandeling (waaronder fysiotherapie/oefentherapie) worden gegeven en er is dus geen sprake van substitutie.

2.3

Marktpenetratie

Aangezien Scenario 1 het aantal patiënten bevat dat daadwerkelijk in de VT en NPP onderzoeken met fampridine behandeld worden, en dat dit aantal gelijk blijft, is voor dat scenario geen marktpenetratie percentage van toepassing.

In Scenario 2, wordt aangenomen dat de marktpenetratie voor fampridine 100% in het eerste, tweede en derde jaar bedraagt. Het Zorginstituut is zich ervan bewust dat dit wellicht tot een overschatting van de kosten in het eerste jaar kan leiden, aangezien niet alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met fampridine het middel voorgeschreven zullen krijgen. Scenario 2 betreft echter een

maximaal scenario, dus daarom kan deze aanname hier van toepassing zijn.

2.4 Behandelduur

Voor de gemiddelde behandelduur verwijst de fabrikant naar de farmaco-economische analyse. Daaruit volgt een gemiddelde behandelduur van 2,81 jaar voor patiënten die een klinisch relevante response hebben met fampridine. De behandeling is dus langdurig.

Er bestaan echter enige twijfels omtrent de schatting van 2,81 jaar voor de behandelduur (zie sectie 2.4.5 van het FE rapport). Mede hierdoor zal in Scenario 2 aangenomen worden dat de behandelduur langer dan 3 jaar is (Scenario 2).

2.5 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €290,36 voor een verpakking voor 4 weken (56 tabletten). Hiervoor bedroeg de apotheekinkoopprijs €151 voor dezelfde verpakking.

Behandeling met fampridine mag uitsluitend plaatsvinden op voorschrift en onder supervisie van artsen die ervaring hebben met de behandeling van MS.

De aanbevolen dosis is tweemaal daags een tablet van 10 mg, met 12 uur tussenpauze (een tablet 's ochtends en een tablet 's avonds). Fampridine mag niet vaker of in een hogere dosis worden toegediend dan wordt aanbevolen.

Hierbij moet rekening worden gehouden met het volgende(12):

- Fampridine dient aanvankelijk slechts voor de duur van twee tot vier weken te worden voorgeschreven omdat klinische voordelen over het algemeen binnen twee tot vier weken na het starten met fampridine kunnen worden vastgesteld
- Een beoordeling van het loopvermogen, bijv. de Timed 25 Foot Walk (T25FW) of de uit 12 items bestaande Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), wordt aanbevolen om verbetering binnen twee tot vier weken te beoordelen. Indien geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fampridine worden gestaakt.
- De behandeling met fampridine moet worden gestaakt indien de patiënt geen verbetering meldt.

Als een verslechtering van het loopvermogen wordt waargenomen, moet de arts overwegen de behandeling te onderbreken zodat de voordelen van fampridine nogmaals kunnen worden beoordeeld. Tijdens de herbeoordeling moet de toediening van fampridine tijdelijk worden stopgezet en moet de beoordeling van het loopvermogen worden herhaald.

Er wordt uitgegaan van een therapietrouw van 100%.

2.5.1 *Kosten voor fampridine voor patiënten die het hele jaar behandeld worden:*
Volgens de fabrikant bedragen de gemiddelde behandelkosten per patiënt per jaar €3774,68 ($13 \times €290,36$).

2.5.2 *Kosten van fampridine voor patiënten die de behandeling na 2 maanden stoppen (TMP):*
De kosten die gemaakt worden voor patiënten die in de tweede maand stoppen met behandeling zijn €580,72 ($2 \times €290,36$). Hierbij wordt aangenomen dat patiënten de volledige kosten voor de tweede maand declareren bij hun zorgverzekeraar.

2.5.3

Overige kosten

De vraag die het Zorginstituut nog heeft is of er extra directe kosten aan de behandeling zijn die in deze BIA nog genoemd moeten worden. Bij de behandeling met fampridine wordt namelijk minstens één extra evaluatie/controle moment ingebouwd na 2 tot 4 weken na de eerste dosering.⁽¹²⁾ Omdat dit afwijkt van de standaardbehandeling (best ondersteunende zorg) moeten deze kosten in een extra BI analyse worden meegenomen (zie sectie 3.2).

2.6

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten dat daadwerkelijk langdurig behandeld wordt met fampridine per jaar bedraagt 1.965 en blijft de komende 3 jaar gelijk (Scenario 1).
- Het aantal patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met fampridine op basis van epidemiologische cijfers en gedurende het hele jaar doorbehandeld wordt bedraagt 4.878, 5.395 en 5.911 in het eerste, tweede en derde jaar respectievelijk. (Scenario 2).
- 32% van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met fampridine in Scenario 2 zullen na de tweede maand met de behandeling met fampridine stoppen.
- Stoppende patiënten declareren in de tweede maand de volledige geneesmiddelenkosten.
- De marktpenetratie bedraagt 100% in het eerste, tweede en derde jaar.
- De gemiddelde behandelduur is langdurig en bedraagt 3 jaar (Scenario 2)
- Er is sprake van 100% therapietrouw

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer fampridine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

In tabel 3 zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

De budget impact voor Scenario 1 (minimale scenario) bedraagt €7,4 miljoen voor 2018, 2019 en 2020. De budget impact voor Scenario 2 (maximale scenario) bedraagt €19,4 miljoen voor 2018, €20,5 miljoen voor 2019 en €22,4 miljoen voor 2020.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van fampridine aan het behandelarsenaal voor verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen.

			Aantal patiënten (doorbehandeld)		
Jaar	Scenario	Markt- penetratie	Aantal patiënten (stoppers na 2 maanden)	Totale kosten/jaar fampridine	Totale kosten/jaar
2018	Scenario 1	n.v.t.	1.965	€ 2.925	€ 7.417.246
			-		
	Scenario 2	100%	4.878	€ 2.925	€ 19.446.089
			2.296	€450	
2019	Scenario 1	n.v.t.	1.965	€2.925	€ 7.417.246
			-		
	Scenario 2	100%	5.395	€ 2.925	€ 20.473.748
			243	€450	
2020	Scenario 1	n.v.t.	1.965	€2.925	€ 7.417.246
			-		
	Scenario 2	100%	5.911	€ 2.925	€ 22.425.258
			243	€450	

3.2 Budget impact: breder perspectief

Volgens de SmPC moet de klinische response van patiënten die behandeld worden met fampridine gemeten worden 2 tot 4 weken na het starten van de behandeling.(12) Op basis hiervan wordt besloten of een patiënt doorbehandeld wordt of de behandeling stopt.(12) Verder wordt aangenomen dat verder monitoring van het effect van fampridine plaatsvindt in het kader van standaard bezoeken momenten aan de behandelende arts die ook gelden voor best

ondersteunende zorg. Derhalve resulteert de behandeling met fampridine in één extra consultatiemoment, namelijk tussen week 2 en 4 van de start van de behandeling.

In het FE rapport worden de kosten van het extra consultatiemoment ingeschat op €56,52 (zie sectie 2.5 van het FE-rapport). Dit bedrag is gebaseerd op de kosten voor een extra bezoek aan de neuroloog zoals in de Kostenhandleiding staat.(13)

De kosten voor de extra consultatie gelden dus voor alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met fampridine. In Scenario 1 leidt dit tot circa €111.000 ($€56,52 * 1.965$) aan extra kosten in het eerste, tweede en derde jaar. In Scenario 2 leidt dit tot circa €405.000 ($€56,52 * 7.174$ patiënten), €42.955 ($€56,52 * 760$ incidente patiënten met EDSS 4-7) en €42.995 aan extra kosten in het eerste, tweede en derde jaar, respectievelijk.

Hierdoor stijgt de budget impact in Scenario 1 naar €7,5 miljoen in 2018, 2019 en 2020. De budget impact in Scenario 2 stijgt naar €20,2 miljoen in 2018, €20,5 miljoen in 2019 en €22,5 miljoen in 2020.

Tabel 4 vat de verwachte budget impact voor de komende drie jaar samen wanneer overige directe kosten buiten het geneesmiddelenbudget meegenomen worden.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van fampridine aan het behandelarsenaal voor verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen

			Aantal patiënten (doorbehandeld)		
Jaar	Scenario	Markt- penetratie	Aantal patiënten (stoppers na 2 maanden)	Totale kosten/jaar fampridine	Totale kosten/jaar
2018	Scenario 1	100%	1.965	€ 2.925 + € 56,52	€ 7.528.308
			-		
		Scenario 2	100%	4.878	€ 2.925 + € 56,52
			2.296	€ 450 + € 56,52	
2019	Scenario 1	100%	1.965	€ 2.925 + € 56,52	€ 7.528.308
			-		
		Scenario 2	100%	5.395	€ 2.925 + € 56,52
			243	€ 450 + € 56,52	
2020	Scenario 1		1.965	€ 2.925 + € 56,52	€ 7.528.308
			-		
		Scenario 2	100%	5.912	€ 2.925 + € 56,52
			243	€ 450 + € 56,52	

4 Conclusie

Rekening houdend met bovenstaande aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van fampridine (Fampyra®) bij verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen € 7,4 miljoen (Scenario 1) en € 22,4 miljoen (Scenario 2) in 2020. Wanneer extra kosten buiten het farmaciebudget worden meegenomen, namelijk de kosten voor extra monitoring die gepaard gaan met fampridine, wordt de budget impact €7,5 miljoen (Scenario 1) en €22,5 miljoen (Scenario 2).

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten in Nederland dat daadwerkelijk behandeld zal worden met fampridine in de klinische praktijk. De fabrikant heeft, op basis van summiere gegevens uit VT onderzoeken en NPP, het aantal patiënten op circa 1.900 ingeschat. Epidemiologische gegevens tonen echter aan dat dit tot circa 5.900 patiënten of meer kan oplopen afhankelijk op welke maand de meeste patiënten met behandeling stoppen (al binnen het eerste jaar of pas na het eerste jaar). Het Zorginstituut schat dat het aantal patiënten ergens tussen die twee waardes zal komen te liggen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van [Klik hier en typ Datum] .

5 Referenties

- (1) Zorginstituut Nederland. Voorwaardelijke toelating fampridine (Fampyra®) bij multiple sclerosis (MS). <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zenuwstelsel/voorwaardelijke-toelating-fampridine-fampyra-bij-multiple-sclerose> 2016 April 1 [cited Dec 2017]. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zenuwstelsel/voorwaardelijke-toelating-fampridine-fampyra-bij-multiple-sclerose> ; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zenuwstelsel/voorwaardelijke-toelating-fampridine-fampyra-bij-multiple-sclerose>.
- (2) Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 15 februari 2016, kenmerk 872913-144361-GMT houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering ter uitbreiding van voorwaardelijk toegelaten zorg met Fampyra. Staatscourant 2016 February 23 [cited Oct 2017]. Staatscourant ;2016(8927) Available from: [PrFont34Bin0BinSub0Frac0Def1Margin0Margin0Jc1Indent1440Lim0Lim1https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2016-8927.html](https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2016-8927.html).
- (3) Convenant Voorwaardelijke Toelating Fampyra. 20-10-2015.
- (4) Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Multiple sclerose. [cited Oct 2017]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multiple_sclerose.
- (5) National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186]. 2014 October 8 [cited Oct 2017]. Available from: nice.org.uk/guidance/cg186.
- (6) CBO, Vereniging MS, Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn multiple sclerose 2012. 2012.
- (7) RIVM. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010: Gezondheid en determinanten. 2010.
- (8) Zorginstituut Nederland. Teriflunomide (Aubagio) bij relapsing remitting multiple sclerose. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2014/03/14/teriflunomide-aubagio-bij-relapsing-remitting-multiple-sclerose> 2014 March 14 [cited Dec 2017]. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2014/03/14/teriflunomide-aubagio-bij-relapsing-remitting-multiple-sclerose> ;
- (9) Kobelt G, Berg J, Lindgren P. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. The European journal of health economics 2006;7(2):55-64.
- (10) Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, et al.

Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. The European journal of health economics 2006;7(2):34-44.

- (11) Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. The European journal of health economics 2006;7(2):96-104.
- (12) European Medicines Agency. Fampyra (fampridine): Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf 2017 June 1 [cited Dec 2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf ;
- (13) Hakkaart-van Roijen L. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2015.