



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2019038662

Datum 6 augustus 2019
Betreft Fampridine (Fampyra®) voor verbetering van het lopen bij volwassen multiple sclerose patiënten met EDSS 4-7 en ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden)

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. L. Timmers
T +31 (0)6 120 380 17

Onze referentie

2019038662

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 11 juni 2019 (CIBG-19-08254) vraagt u Zorginstituut Nederland om advies over de opname van het geneesmiddel fampridine (Fampyra®) op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor toepassing bij een subgroep van de geregistreerde indicatie. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse als bijlage is toegevoegd.

Eerdere beoordelingen

Fampridine (Fampyra®) is in 2018, na een tweejarig voorwaardelijk toelatingstraject, negatief beoordeeld vanwege onvoldoende bewijs voor effectiviteit van fampridine op de verbetering van het lopen bij de geregistreerde indicatie, namelijk volwassen MS-patiënten met een score op de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) van 4-7. Een eerdere beoordeling (2012) was om dezelfde reden negatief.

Huidige vergoedingsaanvraag

Begin 2019 heeft Zorginstituut Nederland op uw verzoek gesproken met de beroepsgroep (MS-werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie) en de firma Biogen over mogelijke vergoeding van fampridine (Fampyra®) voor een subgroep van bovengenoemde MS-patiënten, bij wie fampridine mogelijk wel effectief zou zijn. De subgroep betreft volwassen multiple sclerose patiënten met EDSS 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen, gedefinieerd als een loopsnelheid van 6 seconden of langer op de *Timed 25-Foot Walk test* (T25FWT \geq 6 seconden). De MS werkgroep van de NVN heeft voor deze patiënten een proefbehandelstrategie opgesteld. Alleen patiënten die na twee weken proefbehandeling een verbetering van tenminste 20 procent op de T25FWT laten zien mogen de behandeling met vergoeding uit het basispakket voortzetten. Daarnaast zal er een jaarlijkse herevaluatie plaatsvinden. Bij de herevaluatie wordt de behandeling met fampridine ten minste 48 uren gestaakt, waarna de T25FWT wordt uitgevoerd. Alleen patiënten die ten minste 6 seconden op de T25FWT behalen krijgen een proefbehandeling van 2 weken, waarna de T25FWT opnieuw wordt uitgevoerd.

Er moet ten minste 20 procent verbetering optreden bij de laatste T25FWT (ten opzichte van de eerste T25FWT) om de behandeling met fampridine voort te zetten met vergoeding uit het basispakket. De fabrikant heeft zijn vergoedingsaanvraag op de aanbevelingen van de beroepsgroep gebaseerd. Daarnaast heeft de fabrikant een terugbetalingsregeling opgezet waardoor een aanzienlijk gedeelte van de lijstprijs van fampridine (Fampyra®) wordt terugbetaald aan patiënten die op 20 maart 2018 deelnamen aan eerder onderzoek naar fampridine in Nederland. Bij een positief vergoedingsbesluit wordt de eigen bijdrage met terugwerkende kracht vergoed. Deze regeling loopt tot uiterlijk 31 augustus 2019. Alle partijen, waaronder Zorginstituut Nederland, hebben zich ingespannen om voor deze datum tot een inhoudelijk beoordeling en advies te komen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Datum
6 augustus 2019

Onze referentie
2019038662

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Er is geen geneesmiddel in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) opgenomen waarmee fampridine (Fampyra®) onderling vervangbaar is. Op grond hiervan kan fampridine (Fampyra®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft beoordeeld of fampridine (Fampyra®) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Fampridine (Fampyra®) heeft een therapeutische meerwaarde voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden) ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg, in acht nemend de proefbehandelstrategie van de beroepsgroep (MS-werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie). Fampridine voldoet hiermee voor deze subgroep aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Budget impact analyse

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat opname op lijst 1B van het GVS van fampridine (Fampyra®) voor de huidige subgroep gepaard gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 3,7 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. Wanneer ook de kosten van een extra consult van een neuroloog worden meegenomen, dan zijn de meerkosten afgerond nog steeds € 3,7 miljoen in het derde jaar (de aanvullende kosten voor de neuroloog worden vooral in het eerste jaar na opname in het pakket gemaakt). Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat fampridine zal gebruiken maar onze raming is dat het uiteindelijk zal gaan om ruim 2100 patiënten.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert om fampridine (Fampyra®) voor de verbetering van het lopen bij volwassen MS-patiënten met EDSS 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden) op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en hieraan de onderstaande voorwaarden te stellen. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met de bovenstaande meerkosten.

Voorwaarde fampridine (Fampyra®)

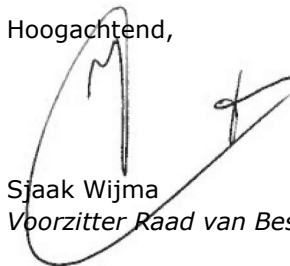
Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar of ouder met multiple sclerose met *Expanded Disability Status Scale* van 4 tot en met 7 (EDSS 4-7) én een ernstig beperkt loopvermogen met een *Timed 25 Foot Walk Testscore* van tenminste 6 seconden (T25FWT \geq 6 seconden) die voldoet aan de voorwaarden van de proefbehandelstrategie:

1. Bij de start een proefbehandeling van twee weken met dit geneesmiddel;
2. Na een eerste proefbehandeling wordt een verbetering van tenminste 20 procent op de T25FWT bereikt;
3. Bij continuering van de behandeling wordt ten minste één keer per jaar de proefbehandeling herhaald, waarbij de behandeling met dit geneesmiddel minimaal 48 uren wordt gestaakt, waarna de eerste T25FWT wordt uitgevoerd en na de hernieuwde proefbehandeling van twee weken een verbetering van ten minste 20 procent op de laatste T25FWT (ten opzichte van de eerste T25FWT) wordt bereikt.

Het Zorginstituut zal deze bijlage 2 voorwaarden op het derde punt over twee jaar evalueren, samen met partijen, om te bezien of in het kader van gepast gebruik deze voorwaarde nog langer nodig is.

Wanneer de vergoeding van fampridine ingaat op 1 september 2019, dan is het in de uitvoering van de zorg niet mogelijk dat alle patiënten die nu fampridine gebruiken vóór 1 september 2019 met een proefbehandeling zijn gestart. Voor deze patiënten geldt dat zij binnen een jaar een proefbehandeling krijgen zoals beschreven in de bijlage 2-voorwaarden. Bij deze patiënten wordt de behandeling met fampridine dus ten minste 48 uren gestaakt, waarna de T25FWT wordt uitgevoerd. Alleen patiënten die ten minste 6 seconden op de T25FWT behalen krijgen een proefbehandeling van 2 weken, waarna de T25FWT opnieuw wordt uitgevoerd. Er moet ten minste 20 procent verbetering optreden bij de laatste T25FWT (ten opzichte van de eerste T25FWT) om de behandeling met fampridine voort te zetten met vergoeding uit het basispakket.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Datum
6 augustus 2019

Onze referentie
2019038662



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport fampridine (Fampyra®)

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

Datum 23 juli 2019
Status Definitief

Colofon

| | |
|--|--|
| Publicatienummer Uitgave | Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl . |
| Projectnaam Zaaknummer Versienummer Projectleider Volgnummer | 2019024978 2019029974 |
| Contactpersoon Contactpersoon | mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris mw. dr. L. Timmers LTimmers@zinl.nl |
| Auteurs | mw. dr. H. van der Meer mw. dr. S. Weinreich |
| Afdeling Team | Sector Zorg, afdeling Pakket Bewegingsapparaat & Neurologie |
| Bijlage(n) | |

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Fampridine (Fampyra®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

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

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—10
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 11 juni 2019 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel fampridine (Fampyra®).

1.1 Fampridine (Fampyra®)

Samenstelling

Fampridine (Fampyra®) 10 mg tabletten met verlengde afgifte.^[1]

Geregistreerde indicatie

Fampyra is geïndiceerd voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).^[1]

Dosering

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. De tabletten moeten zonder voedsel worden ingenomen.^[1]

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor een subpopulatie van de geregistreerde indicatie, waarvoor de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van gebruikelijke behandeling claimt. Het betreft volwassenen met multiple sclerose met een EDSS score van 4-7 én beperkt loopvermogen, gedefinieerd als een Timed 25 Foot Walk Test (T25FWT) score van tenminste 6 seconden. De MS werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) heeft voor deze patiënten een proefbehandelstrategie opgesteld. Alleen patiënten die na twee weken proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT laten zien mogen de behandeling voortzetten. Daarnaast zal er een jaarlijkse herevaluatie plaatsvinden. Hierbij wordt fampridine tenminste 48 uur gestaakt, waarna de T25FWT wordt uitgevoerd en er opnieuw een proefbehandeling van 2 weken plaatsvindt. Alleen patiënten die na de proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT laten zien vervolgen de behandeling.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'verbetering van het lopen bij volwassen multiple sclerose patiënten met EDSS 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden)' met de voorgestelde proefbehandelstrategie door de MS werkgroep van de NVN.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee fampridine (Fampyra®) onderling vervangbaar is.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

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

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van fampridine bij de voor de vergoeding geclaimde subpopulatie van de geregistreerde indicatie (zie onder 1.2) wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport 'fampridine (Fampyra®) voor verbetering van het lopen bij volwassen multiple sclerose patiënten met EDSS 4-7 en ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden)'.

In de gepoolde analyse van drie studies (4 RCT's) gaf fampridine een verhoogde kans op klinisch relevante verbetering van de loopsnelheid (RR 1,90; 95% BI 1,47 tot 2,24) vergeleken met placebo, bij de subgroep waar vergoeding voor wordt gevraagd (EDSS 4-7, loopsnelheid \geq 6 seconden op de T25FWT). De kwaliteit van bewijs is middelmatig. Er is afgewaardeerd op indirectheid, omdat ondersteunende zorg zoals fysio- of oefentherapie niet is gerapporteerd in de studies, terwijl een belangrijk deel van de Nederlandse patiëntenpopulatie daar gebruik van maakt. Daarnaast hebben de geïnccludeerde studies geen proefbehandelstrategie toegepast. Beide redenen geven onzekerheid over de grootte van het effect van fampridine in de Nederlandse populatie. Ondanks deze onzekerheid acht Zorginstituut Nederland het echter waarschijnlijk dat fampridine, toegevoegd aan best ondersteunende zorg, een klinisch relevant effect heeft in de subgroep met EDSS 4-7 en loopsnelheid \geq 6 seconden op de T25FWT, in acht nemend de proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN:

De ongunstige effecten van fampridine zijn acceptabel. De toepasbaarheid, ervaring en het gebruiksgemak zijn voldoende.

Conclusie:

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden) fampridine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg, in acht nemend de proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN. Fampridine voldoet hiermee voor deze subgroep aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er heeft geen beoordeling van de kosteneffectiviteit plaatsgevonden.

3.3 Beoordeling budget impact analyse

Conclusie:

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat opname op lijst 1B van het GVS van fampridine (Fampyra®) voor de huidige subgroep gepaard gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €3,7 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Wanneer ook de kosten van een extra consult van een neuroloog worden meegenomen dan zijn de meerkosten afgerond nog steeds €3,7 miljoen in het 3^e jaar (de aanvullende kosten voor de neuroloog worden vooral in het 1^e jaar van de BIA gemaakt). Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat fampridine zal gebruiken.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Fampridine (Fampyra®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Fampridine (Fampyra®) komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B voor de beschreven subgroep.

5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken Fampyra. 2017.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport fampridine
(Fampyra®) voor verbetering van het lopen
bij volwassen multiple sclerose patiënten met
EDSS 4-7 en ernstig beperkt loopvermogen
(T25FWT \geq 6 seconden)

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

Datum 23 juli 2019
Status Definitief

Colofon

| | |
|------------------|---|
| Publicatienummer | |
| Uitgave | Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl . |
| Projectnaam | |
| Zaaknummer | 2019024978 |
| Versienummer | |
| Projectleider | |
| Volgnummer | 2019027516 |
| Contactpersoon | mw. dr. L. Timmers, secretaris WAR LTimmers@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. dr. H. van der Meer mw. dr. S. Weinreich |
| Afdeling | Sector Zorg, afdeling Pakket |
| Bijlage(n) | |

¶

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 20

3.5 Ervaring 21

3.6 Toepasbaarheid 22

3.7 Gebruiksgemak 23

4 Eindbeoordeling 25

4.1 Bespreking relevante aspecten 25

4.2 Eindconclusie 25

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 27

5.1 Oud advies 27

5.2 Nieuw advies 27

Bijlage 1: Zoekstrategie 29

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies 30

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 33

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden/ overige bronnen 35

Bijlage 5: Baseline tabel 37

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 39

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 41

Literatuur 43

Afkortingen

| Afkorting | Omschrijving |
|------------------|---|
| BI | betrouwbaarheidsinterval |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ5D | EuroQol 5 Dimensions |
| EPAR | european public assessment reports |
| FU | follow up |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HR | hazard ratio |
| MCID | minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| MS | multiple sclerose |
| MSWS-12 | twelve item Multiple Sclerosis Walking Scale |
| MSQLI | Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory |
| NVN | Nederlandse Vereniging voor Neurologie |
| RCT | gerandomiseerd vergelijkend onderzoek |
| RR | relatieve risico (risk ratio) |
| SMD | gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference) |
| SmPC | samenvatting van de productkenmerken |
| SF36 | Short Form 36 items |
| T25FWT | Timed 25 Foot Walk test |
| WAR | Wetenschappelijke Adviesraad |

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van fampridine (Fampyra®) voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden), in acht nemend de proefbehandelstrategie van de beroepsgroep (de MS werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)). Fampridine is daarbij vergeleken met placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zowel in 2012 als in 2018 is de therapeutische waarde van fampridine voor de geregistreerde indicatie, namelijk volwassenen met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (Expanded Disability Status Scale, EDSS-score 4-7) beoordeeld met negatief advies als gevolg. De huidige vergoedingsaanvraag betreft een beperkt deel van deze patiëntengroep, namelijk alleen patiënten met ernstig beperkt loopvermogen, gedefinieerd als een loopsnelheid van 6 seconden of langer op de Timed 25-Foot Walk test (T25FWT). De MS werkgroep van de NVN heeft voor deze patiënten een proefbehandelstrategie opgesteld. Alleen patiënten die na twee weken proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT laten zien mogen de behandeling voortzetten. Daarnaast zal er een jaarlijkse herevaluatie plaatsvinden. Hierbij wordt fampridine tenminste 48 uur gestaakt, waarna de T25FWT wordt uitgevoerd en er opnieuw een proefbehandeling van 2 weken plaatsvindt. Alleen patiënten die na de proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT laten zien vervolgen de behandeling.

In de gepoolde analyse van drie studies (4 RCT's) gaf fampridine een verhoogde kans op klinisch relevante verbetering van de loopsnelheid (RR 1,90; 95% BI 1,47 tot 2,24) vergeleken met placebo, bij de subgroep waar vergoeding voor wordt gevraagd (EDSS 4-7, loopsnelheid \geq 6 seconden op de T25FWT). De kwaliteit van bewijs is middelmatig. Er is afgewaardeerd op indirectheid, omdat ondersteunende zorg zoals fysio- of oefentherapie niet is gerapporteerd in de studies, terwijl een belangrijk deel van de Nederlandse patiëntenpopulatie daar gebruik van maakt. Daarnaast hebben de geïncludeerde studies geen proefbehandelstrategie toegepast. Beide redenen geven onzekerheid over de grootte van het effect van fampridine in de Nederlandse populatie. Ondanks deze onzekerheid acht Zorginstituut Nederland het echter waarschijnlijk dat fampridine, toegevoegd aan best ondersteunende zorg, een klinisch relevant effect heeft in de subgroep met EDSS 4-7 en loopsnelheid \geq 6 seconden op de T25FWT, te meer omdat de proefbehandeling waarschijnlijk verrijkt voor responders.

De ongunstige effecten van fampridine zijn acceptabel. De toepasbaarheid, ervaring en het gebruiksgemak zijn voldoende.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden) fampridine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg, in acht nemend de proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN. Fampridine voldoet hiermee voor deze subgroep aan de

stand van de wetenschap en praktijk.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van fampridine (Fampyra®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 juli 2019.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van fampridine voor verbetering van het lopen bij volwassen multiple sclerose patiënten met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT ≥6 seconden), in acht nemend de proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN, t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: fampridine (Fampyra®)

Type toedieningsvorm: 10 mg orale tablet met verlengde afgifte

Geregistreerde indicatie: Fampridine is geïndiceerd voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS-score 4-7).

Claim van de fabrikant: Fampridine heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling voor verbetering van het lopen bij volwassenen met multiple sclerose met een Expanded Disability Status Scale (EDSS)-score van 4-7 en ernstig beperkt loopvermogen, gedefinieerd als een Timed 25 Foot Walk test (T25FWT) score van tenminste 6 seconden.

De MS werkgroep van de NVN heeft voor deze patiënten een proefbehandelstrategie opgesteld. Alleen patiënten die na twee weken proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT laten zien mogen de behandeling voortzetten. Daarnaast zal er een jaarlijkse herevaluatie plaatsvinden. Hierbij wordt fampridine tenminste 48 uur gestaakt, waarna de T25FWT wordt uitgevoerd en er opnieuw een proefbehandeling van 2 weken plaatsvindt. Alleen patiënten die na de proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT laten zien vervolgen de behandeling.

Doseringsadvies: 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. De tabletten moeten zonder voedsel worden ingenomen.

NB Onderstaande adviezen over starten en evalueren van de behandeling staan in de SmPC. De claim van de fabrikant wijkt hiervan af en is in lijn met de aanbeveling van de MS werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Fampridine-behandeling starten en evalueren

- 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 test (T25FWT) 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.

Opnieuw evalueren van de behandeling met fampridine

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 (zie boven). Tijdens de herbeoordeling moet de toediening van fampridine tijdelijk worden stopgezet en moet de beoordeling van het loopvermogen worden herhaald. De behandeling met fampridine moet worden gestaakt als het lopen van de patiënt geen verbetering meer vertoont.

Samenstelling: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg fampridine

Werkingsmechanisme: Fampridine is een kaliumkanaalblokker. Door het blokkeren van kaliumkanalen vermindert fampridine de lekkage van ionenstroom door deze kanalen, waarbij het de repolarisatie verlengt en zo de actiepotentiaalvorming in gedemyeliniseerde axonen en de neurologische functie verbetert. Het is aannemelijk dat door het verbeteren van de actiepotentiaalvorming meer impulsen zouden kunnen worden geleid in het centrale zenuwstelsel.

Bijzonderheden: Geen

1.2

Achtergronden

Het Zorginstituut heeft fampridine al meerdere keren beoordeeld. De volgende alinea's schetsen de beoordelingsgeschiedenis en lichten de achtergrond toe van de huidige beoordeling.

Eerste beoordeling (2012) en voorwaardelijke toelating (2016-18)

Na een initiële negatieve beoordeling in 2012^[1] heeft de minister in 2014, in overleg met Zorginstituut Nederland, fampridine (Fampyra®) geselecteerd als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Tussen 1 april 2016 en 1 april 2018 was fampridine voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket, op voorwaarde dat patiënten zouden deelnemen aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van fampridine. De opzet van het onderzoek is van tevoren vastgelegd in een convenant met de fabrikant, beroepsgroep en patiëntenvereniging. Het onderzoek bestond uit drie studies, waaronder het Treatment Monitoring Program (TMP), zie 1.2.4. Aan het eind van de periode van voorwaardelijke toelating heeft Zorginstituut Nederland fampridine herbeoordeeld. Cruciale uitkomstmaten waren enerzijds gunstige effecten op loopvermogen gemeten met MSWS-12 (Multiple Sclerosis Walking Scale-12), zoals vastgelegd in het convenant, en anderzijds ernstige ongunstige effecten.

Herbeoordeling (2018)

Zorginstituut Nederland vond dat ongunstige effecten acceptabel zijn, maar dat deze niet compenseren voor de zeer beperkte gunstige effecten van fampridine ten opzichte van placebo. De conclusie was dat fampridine een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.^[2]

Nieuwe beoordeling voor een subgroep (2019)

Alle eerdere (her)beoordelingen betroffen de therapeutische waarde van fampridine voor de gehele geregistreerde indicatie, namelijk volwassenen met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS score van 4-7). De huidige vergoedingsaanvraag betreft een beperkt deel van deze patiëntengroep, namelijk alleen patiënten met ernstig beperkt loopvermogen, gedefinieerd als een loopsnelheid van 6 seconden of langer op de T25FWT, in acht nemend de proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN.

Belangrijkste verschillen met vorige (her)beoordelingen

Op basis van recente aanbevelingen van de MS werkgroep van de NVN richt deze beoordeling zich op het gebruik van fampridine in een gedefinieerde subgroep van

de geregistreerde indicatie, met in acht neming van een proefbehandelstrategie en is de loopsnelheid, gemeten met de T25FWT, de belangrijkste uitkomstmaat voor effectiviteit met een klinische relevantiegrens van 20% verbetering.^[3] De onderbouwing voor deze subgroep, de behandelstrategie en grenswaarde wordt nader toegelicht in sectie 2.1. In eerdere beoordelingen was de belangrijkste uitkomstmaat mobiliteitsbeperkingen, gemeten met de Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12).

1.2.1

Aandoening

Multiple sclerose is een ziekte van het centrale zenuwstelsel (hersenen, ruggenmerg en oogzenuwen). Om onbekende redenen ontstaat ongecontroleerde activiteit van ontstekingscellen, wat de myeline beschadigt. Myeline is de isolatielaag van zenuwen. Het gevolg van de schade is dat de doorgeleiding van zenuwimpulsen verstoord wordt. Vroeg in de ziekte kan beschadigde myeline spontaan herstellen. In een later stadium worden de zenuwen zelfs onherstelbaar beschadigd. Het individuele ziektebeloop is niet te voorspellen. MS begint vaak op jong volwassen leeftijd.^[4] Het komt vaker voor bij vrouwen dan mannen.^[5]

1.2.2

Symptomen en ernst

De eerste jaren van de ziekte worden vaak gekenmerkt door aanvallen (schub of relapse) die helemaal of gedeeltelijk overgaan. Bij 85% van alle patiënten begint de ziekte op deze manier (relapsing-remitting MS, RRMS). Later komen aanvallen minder vaak voor maar zijn er progressieve verschijnselen, zonder herstel.^[4] Dit wordt aangeduid als secundair progressieve MS (SPMS). Ongeveer 15% van de MS-patiënten heeft vanaf het begin al een progressief beloop, zonder opvlammingen (primair progressieve MS).^[5, 4] Er zijn ook andere ziektepatronen beschreven.^[6] MS heeft slechts een beperkt effect op de levensverwachting.^[7]

Moeheid, depressie en cognitieve stoornissen hebben een grote impact op de kwaliteit van leven.^[5] De ernst van de beperkingen bij MS wordt aangegeven met de EDSS score. Deze schaal legt veel nadruk op loopfunctie en minder op ander soorten klachten. Voor deze beoordeling is met name van belang het scoregebied 4 t/m 7. EDSS 4 betekent dat de patiënt tenminste 500 meter zonder hulp kan lopen en gedurende 12 uur per dag actief is. EDSS 7 betekent niet meer dan 5 meter kunnen lopen zonder hulp en het grootste deel van de dag in een rolstoel zitten.^[8] Het gebied van 4 t/m 6,5 wordt beschouwd als matig ernstige invaliditeit terwijl 7 (en hoger) als ernstig geldt.^[9]

1.2.3

Prevalentie en incidentie

De jaarprevalentie van MS in Nederland is ongeveer 17.000 patiënten, volgens een richtlijn uit 2012.^[10] De gemeten incidentie in 2007/8 was 9 per 100.000 persoonsjaren.^[11] Mogelijk is de huidige incidentie hoger, aangezien een stijgende trend werd gezien in de jaren vóór 2007/8.

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De medicamenteuze behandeling van MS wordt beschreven in de richtlijn Multiple sclerose^[10] die dateert uit 2012 en momenteel in herziening is. Het Farmacotherapeutisch Kompas bevat aanvullende informatie over geneesmiddelen die na 2012 op de markt zijn gekomen. Vrijwel alle eerste- en tweedelijns middelen zijn zogenaamde disease modifying therapies (DMT's). Fampridine is geen DMT.^[12] Het is geïndiceerd voor de verbetering van het lopen.^[13]

De Nederlandse Richtlijn multiple sclerose uit 2012 vermeldt geen medicamenteuze behandeling voor het loopvermogen. De NICE richtlijn uit 2014 noemt dat fampridine niet kosteneffectief is en raadt het gebruik daarom af. Wat betreft niet-

medicamenteuze behandeling vermeldt de Nederlandse richtlijn: 'Bij beperkte mobiliteit wordt oefentherapie bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut aanbevolen'. De NICE richtlijn doet een vergelijkbare aanbeveling. Gegevens uit het TMP, verkregen tijdens de voorwaardelijke toelatingsperiode in Nederland, lieten zien dat 64% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor fampridine (volgens de geregistreerde indicatie) gebruik maakten van fysio- of oefentherapie.^[2] Het is niet bekend welk percentage van de subpopulatie patiënten met loopsnelheid van minstens 6 seconden op de T25FWT gebruik maakt van fysio- of oefentherapie. Daarnaast bleek al tijdens de eerste beoordeling en de herbeoordeling van fampridine dat de grootte van het effect van fysio- en oefentherapie moeilijk te kwantificeren is. Wel noemt het eerste FT-rapport een systematische review (Snook 2009), die concludeert dat oefentherapie een beperkt maar klinisch relevant effect heeft op lopen (effectgrootte 0,19 (95% BI: 0,09-0,28)).^[14]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van fampridine (Fampyra®) op de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT ≥ 6 seconden), in acht nemend de proefbehandelstrategie, ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

| | |
|--------------------------|---|
| Patiëntenpopulatie | Volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT ≥ 6 seconden). Het gaat om patiënten die minstens 20% sneller zijn gaan lopen (T25FWT) tijdens een proefbehandeling van 2 weken. |
| Interventie | Fampridine 10 mg 2x/dag(toegevoegd aan best ondersteunende zorg) |
| Controle-interventie | Placebo (toegevoegd aan best ondersteunende zorg) |
| Cruciale uitkomsten | Verbetering van het loopvermogen, gespecificeerd als tenminste 20% verbetering van de T25FWT score (vanaf baseline, na een geslaagde proefbehandeling)incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten; percentage stakers vanwege ongunstige effecten |
| Relevante follow-up duur | 12 maanden |
| Studiedesign | RCT |

Bovengenoemde patiëntenpopulatie is voorgesteld door de MS werkgroep van de NVN. Zij verwijzen hierbij naar twee effectiviteitsstudies, Goodman 2009^[15] en Goodman 2010^[16], en naar nog niet gepubliceerde data van het VUmc. Uit de laatste blijkt dat MS patiënten met een ernstigere loopbeperking (EDSS 4-7 én baseline loopsnelheid ≥6 seconden op de T25FWT) een grotere kans hebben op een klinische relevante respons op fampridine.^[3]

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Verbetering loopvermogen

Het loopvermogen wordt beoordeeld a.d.h.v. de T25FWT, een loopsnelheidstest die de tijd meet die nodig is om een afstand van 25 voet (7,62 meter) af te leggen. De MS werkgroep van de NVN stelt het gebruik van T25FWT voor omdat met deze objectieve uitkomstmaat een hogere respons op fampridine bereikt wordt dan op eerdere beoordeelde subjectieve uitkomstmaten. Daarnaast is de T25FWT een algemeen geaccepteerde uitkomstmaat voor beoordeling van lopen binnen het MS veld en is de test gemakkelijk uitvoerbaar in de klinische praktijk. De MS werkgroep van de NVN noemt ook dat de T25FWT score een goede voorspeller is van het therapeutisch effect van fampridine ^[17] en gecorreleerd is aan subjectieve uitkomstmaten bij MS patiënten, zoals de kwaliteit van leven, gemeten met vragenlijst SF36, (bewijs uit een post-hoc analyse) ^[17] en mobiliteitsbeperkingen, gemeten met de MSWS-12. ^[18-21]

Klinische relevantiegrens: de MS werkgroep van de NVN noemt een verbetering van

tenminste 20% klinisch relevant, dit wordt ondersteund door verschillende studies (bijvoorbeeld Cohen 2014^[17] en Hobart 2013^[22]).

Voor de Nederlandse praktijk heeft de MS werkgroep van de NVN de volgende behandelingsstrategie opgesteld:

- Volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT ≥6 seconden) krijgen een proefbehandeling van 2 weken met fampridine.
- Patiënten die na 2 weken een verbetering op de T25FWT van tenminste 20% hebben mogen doorgaan met de behandeling, de rest stopt met de behandeling.
- Na 1 jaar behandeling vindt er een herevaluatie plaats. Hierbij wordt fampridine tenminste 48 uur gestaakt, waarna de T25FWT wordt uitgevoerd en er opnieuw een proefbehandeling van 2 weken plaatsvindt. Alleen patiënten die na de proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT laten zien vervolgen de behandeling.

Met oog op deze behandelingsstrategie, zou idealiter bewijs beschouwd moeten worden over het effect van fampridine t.o.v. placebo na 12 maanden bij patiënten die een klinisch relevante respons hadden op de proefbehandeling (opgemerkt wordt dat de proefbehandeling bestaat uit een voor- en nameting, zonder placebocontrole). De respons termijn van 2 weken is in de meeste studies die het effect van fampridine op de loopsnelheid onderzochten gehanteerd.^[23]

Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het percentage patiënten met ongunstige effecten graad 3-5.

Percentage stakeholders vanwege ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat gestaakt is met de behandeling vanwege ongunstige effecten.

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in mei 2019 een literatuursearch gedaan naar publicaties over het effect van fampridine en placebo op verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT ≥6 seconden). De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier, de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA), de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), de aanbeveling van de MS werkgroep van de NVN en de richtlijn van de National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Peer-review gepubliceerde artikelen waarin het effect van fampridine op de loopsnelheid, gemeten met de T25FWT, bij volwassen patiënten met multiple sclerose wordt beschreven zijn geselecteerd.

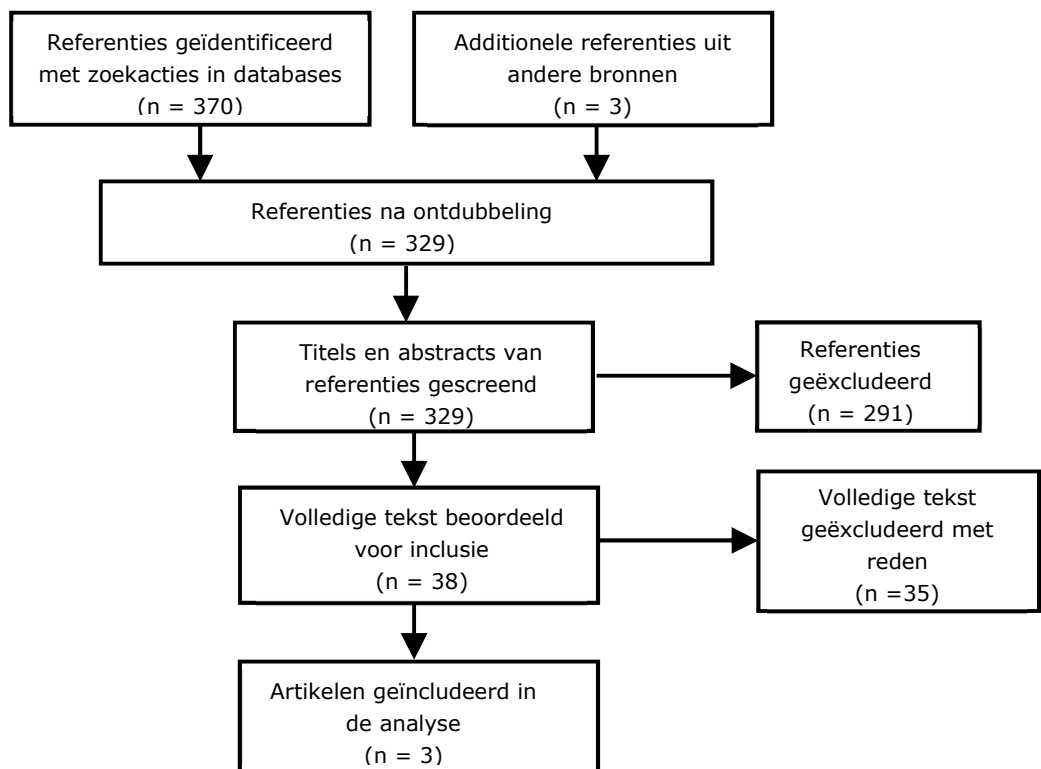
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Observationele studies die geen aanvullende informatie leverden en de kwaliteit van bewijs niet versterkten, artikelen zonder empirische of klinische data, abstracts en niet-Engelstalige artikelen zijn geëxcludeerd

.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 329 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Alle studies (dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter) zijn uitgevoerd in Noord Amerika bij volwassen MS patiënten met een loopbeperking.^[24-26] Het gaat om een fase II studie (Goodman 2008), een post-hoc analyse van een fase III studie (Yapundich 2015) en een gepoolde analyse van twee fase III studies (Goodman 2014). In zowel Yapundich 2015 als Goodman 2008 zijn meerdere doseringen van fampridine onderzocht, alleen de data van de interventie arm met fampridine 10 mg zijn meegenomen in onze analyse. In alle studies hadden patiënten een vergelijkbare leeftijd en was ongeveer twee derde vrouw. Patiënten hadden verschillende vormen van MS en de tijd sinds diagnose was bij alle patiënten gemiddeld >10 jaar. In beide Goodman studies hadden een aantal patiënten een EDSS score lager dan 4 (EDSS score gemiddeld ongeveer 5,8; range 2,5-6,5/7,0), bij Yapundich 2015 lag de gemiddelde EDSS score lager (ongeveer 4,7) en is de range niet gerapporteerd. In beide Goodman studies hadden alle patiënten een T25FWT score >6 seconden, bij Yapundich 2015 is de minimum score van de T25FWT niet gerapporteerd, het gemiddelde lag bij 8,8/9,0. Follow-up duur

verschilde van 4 weken (Yapundich 2015), 9 weken (Goodman 2014) tot 15 weken (Goodman 2008). Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

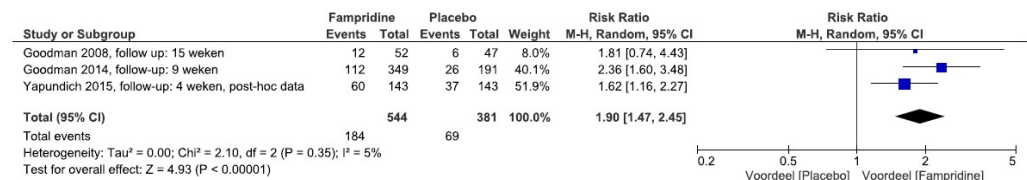
3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Verbetering loopvermogen

De risicoratio voor respons op loopsnelheid is 1,90 (95% BI 1,47 tot 2,24) voor de onderzochte subgroep. Het betrouwbaarheidsinterval ligt hoger dan de default klinische relevantiegrens (1,25). De kwaliteit van bewijs is middelmatig. Wij hebben afgewaardeerd voor indirectheid omdat de studies niets over het eventuele gebruik van fysio- of oefentherapie rapporteren, terwijl een belangrijk deel van de Nederlandse patiëntenpopulatie daar gebruik van maakt.



Gradeconclusie:

Fampridine heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de verbetering van de loopsnelheid in de onderzochte subgroep.

3.3.1

Overige overwegingen

Het absolute effect van fampridine 10 mg op de loopsnelheid is gerapporteerd in twee van de drie studies: 5,3% sneller (fampridine 13,8%, placebo 6,5%, $p < 0,0001$; Goodman 2014) en 7,1% sneller (fampridine 19,9%, placebo 12,8%, $p = 0,01$; Yapundich 2015). Deze cijfers zijn niet rechtstreeks gebruikt voor de beoordeling, maar komen later in deze sectie ter sprake. Goodman 2008 vermeldt een absolute gemiddelde verbetering van 25-29% op de loopsnelheid bij fampridine 10 mg/15 mg/20 mg responders ten opzichte van 4% in de placebo arm. Omdat niet duidelijk is wat het absolute effect van alleen fampridine 10 mg op de loopsnelheid is, bespreken wij deze resultaten niet verder.

Het percentage responders in de fampridine- en placebo groep was 33,8% (184/544) en 18,1% (69/381) respectievelijk (verschil 15,7%), zie tabel forest plot hier boven. Zowel dit verschil als de risicoratio zijn groter dan de bevindingen in het herbeoordelingsrapport uit 2018 over de uitkomstmaat MSWS-12 bij de populatie van de geregistreerde indicatie.

Geen van de geïncludeerde studies vermeldt of de patiënten fysio- of oefentherapie gebruikten. Als deze ondersteunende therapieën anders zijn toegepast in de studiepopulaties dan in Nederland, zou de effectgrootte van fampridine anders kunnen zijn, echter de richting van het verschil is niet te voorspellen.

Over het algemeen pasten de kenmerken van de patiënten in de geïncludeerde studies bij de EDSS en T25FWT criteria van de vergoedingsclaim. Een beperkt deel van de studiepatiënten had mildere invaliditeit of liep mogelijk sneller in de T25FWT. Er wordt aangenomen dat deze factoren geen noemenswaardig effect hebben op de effectschatting.

Idealiter zou bewijs zijn gevonden bij patiënten die gerandomiseerd zijn naar fampridine of placebo na een geslaagde proefbehandeling. De geïncludeerde studies pasten geen proefbehandeling toe. Het is aannemelijk dat het gevonden effect een onderschatting is van het effect op de langere termijn bij patiënten die geselecteerd zijn op basis van een proefbehandeling. Deze veronderstelling wordt ondersteund door de studie van Jensen e.a. uit 2016.^[27] Na een open label behandeling met fampridine (beschreven in een eerdere publicatie^[28]) is een deel van de patiënten gerandomiseerd. De gerandomiseerde populatie was verrijkt voor T25FWT responders (de oorspronkelijke populatie had een kwart responders en na verrijking populatie was de helft responder). Na de open label behandeling, selectie en wash-out is er gerandomiseerd naar 4 weken behandeling met fampridine of placebo. Tijdens de gerandomiseerde periode veranderde de looptijd met $-13,6\%$ ($\pm 18,3$) in de fampridinegroep en $4,7\%$ ($\pm 24,1$) in de placebogroep. Het verschil in het voordeel van fampridine, $18,3\%$, is ruim groter dan het verschil in de geïncludeerde studies ($5,3\%$, $7,1\%$) en is overigens statistisch significant ($p=0,02$). Het percentage responders in de verrijkte studie van Jensen was hoger dan het aantal responders in onze geïncludeerde studies (ongeveer 50% vs. $33,8\%$). Verrijking middels de proefbehandelstrategie, zoals aanbevolen door de MS werkgroep van de NVN voor de Nederlandse praktijk, zou wellicht eveneens een groter effect geven dan gevonden in onze gepoolde analyse.

De geïncludeerde studies duurden slechts 4 tot 15 weken, waardoor onzekerheid blijft over het effect van fampridine op de langere termijn. Door de respons na 12 maanden opnieuw te evalueren in de Nederlandse praktijk wordt het risico op overbehandeling verminderd..

Een observationele studie van Sola-Valls e.a. uit 2018 paste een strategie toe die nagenoeg gelijk is aan de aanbevolen proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN (alle patiënten hadden EDSS 4-7 en vrijwel alle, 91% , liep de T25FWT in ≥ 6 seconden).^[29] 78% ($25/32$) van deze patiënten was responder op de proefbehandeling, ook hier werd de klinische relevantiegrens van 20% verbetering op de T25FWT gehanteerd. Na een jaar voortgezette behandeling konden 20 van de 25 patiënten geëvalueerd worden. 75% van de evalueerbare responders ($15/20$), oftewel 60% van de oorspronkelijke responders ($15/25$), had nog steeds een klinisch relevante respons, d.w.z. $\geq 20\%$ verbeterde loopsnelheid gemeten met de T25FWT t.o.v. baseline. Deze cijfers zijn een relevant voorbeeld van praktijkgegevens, maar zijn geen schatting van het effect van fampridine t.o.v. placebo op de langere termijn.

De geïncludeerde artikelen beschreven geen generieke uitkomstmaten voor kwaliteit van leven zoals EQ5D of SF36. Eén artikel (Goodman 2008) mat MSQLI (Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory) en vond geen effect van fampridine (de cijfers zijn niet vermeld).

3.4 Ongunstige effecten

Tabel 2 vat de meest voorkomende en de ernstige ongunstige effecten samen, zoals beschreven in de SmPC, op basis van gerandomiseerd onderzoek, open-label studies en post-marketing rapportage. Sinds de eerste beoordeling van fampridine door CVZ is de bijwerking 'palpataties' toegevoegd.

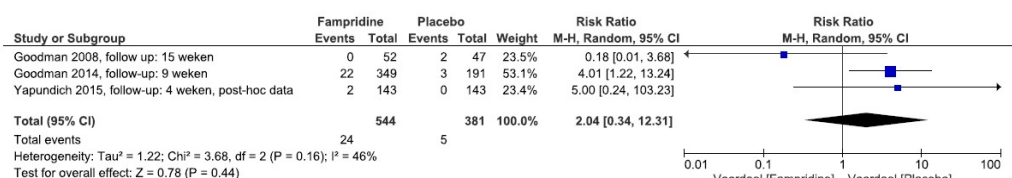
In post-marketingervaring zijn toevallen gemeld (frequentie onbekend). In post-marketingervaring zijn ook ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie, frequentie ≥1/1000 tot <1/100) gemeld. De meerderheid van deze gevallen deed zich binnen de eerste week van de behandeling voor.

Tabel 2: Ongunstige effecten van fampridine bij patiënten met verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7

| fampridine | |
|----------------|--|
| meest frequent | <p>Zeer vaak (>10%): urinewegsinfectie.</p> <p>Vaak (1-10%): griep, nasofaryngitis, virale infectie, slapeloosheid, angst, duizeligheid, hoofdpijn, evenwichtsstoornis, paresthesie, tremor. Hartkloppingen. Dyspneu, faryngolaryngeale pijn. Gastro-intestinale stoornissen (zoals misselijkheid, braken constipatie, dyspepsie). Rugpijn, asthenie.</p> |
| ernstig | Toevallen, Overgevoeligheid |

Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De risicoratio op ernstige, interventiegerelateerde ongunstige effecten is 2,04 (95% BI 0,34 tot 12,31). De kwaliteit van het bewijs is middelmatig. Er is met 1 punt afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid. Alhoewel het betrouwbaarheidsinterval de default klinische relevantiegrenzen tweezijdig overschrijdt is er vanwege het kleine aantal events, dat waarschijnlijk het brede betrouwbaarheidsinterval veroorzaakt, niet met twee punten afgewaardeerd.



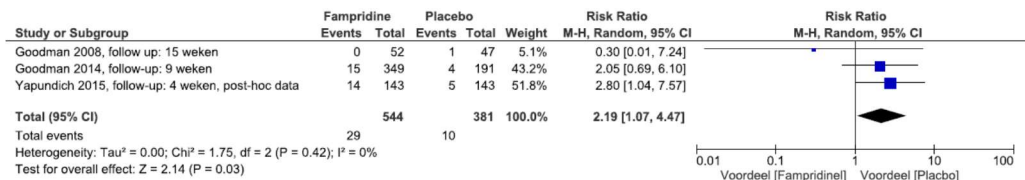
Gradeconclusie:

Door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker of fampridine resulteert in een klinisch relevante, verhoogde kans op ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling.

Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

De risicoratio voor staken vanwege ongunstige effecten was 2,19 (95% BI 1,07 tot 4,47). De kwaliteit van het bewijs is middelmatig. Er is met 1 punt afgewaardeerd

vanwege onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de default klinische relevantiegrens eenzijdig overschrijdt.



Gradeconclusie:

Het gebruik van fampridine wordt weliswaar statistisch significant vaker gestaakt dan het gebruik van placebo, maar de grootte van het effect is waarschijnlijk niet klinisch relevant.

3.4.1

Overige overwegingen

De schattingen van de effectgroottes voor de ongunstige effecten zijn nogal onnauwkeurig. Zij zijn gebaseerd op slechts drie studies, die geselecteerd zijn vanwege hun informatie over T25FWT bij de relevante subpopulatie. Een gerichte search op fampridine plus ongunstige effecten zou een preciezere effectschatting kunnen opleveren. Echter dit zou weinig invloed hebben op deze beoordeling. Immers, de veiligheidsinformatie uit de SmPC is ook meegenomen en zij is gebaseerd op meer en recentere gegevens dan in de drie geïncludeerde studies.^[30, 31]

Dit rapport baseert de effectschattingen van ongunstige effecten op andere studies dan het herbeoordelingsrapport uit 2018. In beide gevallen is er sprake van imprecisie. Numerieke verschillen tussen de effectschattingen zijn echter van ondergeschikt belang ten opzichte van de kwalitatieve informatie, die in beide rapporten identiek is en gebaseerd is op de SmPC.

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.

3.5

Ervaring

De ervaring met Fampridine is weergegeven in tabel 3. 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 (bron: dossier van Biogen).

Tabel 3: Ervaring met fampridine

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

3.6 Toepasbaarheid

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

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% eliminatie. 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.

Opmerking

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.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van fampridine is weergegeven in tabel 4. De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt.

Tabel 4: Gebruiksgemak van fampridine

| | <i>fampridine</i> |
|-----------------------|-------------------|
| Toedieningswijze | Oraal |
| Toedieningsfrequentie | 2x/dag |

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De geïncludeerde studies laten zien dat fampridine een verhoogde kans geeft op klinisch relevante verbetering van de loopsnelheid (RR 1,90; 95% BI 1,47 tot 2,24) vergeleken met placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg, bij volwassen MS patiënten met en EDSS 4-7 en loopsnelheid \geq 6 seconden op de T25FWT, in acht nemend de proefbehandelstrategie. Er is echter onzekerheid in de effectschatting voor de Nederlandse populatie, om twee redenen.

Ten eerste, de studies beschrijven niet of de patiënten gebruik maakten van fysio- of oefentherapie, terwijl deze deel uitmaken van de gebruikelijke zorg in Nederland. Het effect van fampridine zou hierdoor anders kunnen zijn (groter of kleiner) in de Nederlandse populatie. Een groter effect is denkbaar via synergie met de ondersteunende behandelingen. Een kleiner effect is echter net zo goed denkbaar als fampridine geen toegevoegd effect heeft bovenop de ondersteunende behandelingen. Overigens gebruiken niet alle Nederlandse patiënten de ondersteunende behandelingen. Dit mitigeert voor een deel de onzekerheid over de effectschatting.

Ten tweede, de geïncludeerde studies zijn niet verrijkt voor responders. Dit wijkt af van de situatie in Nederland, waar de MS werkgroep van de NVN alleen patiënten wil doorbehandelen als zij \geq 20% sneller zijn gaan lopen na een proefbehandeling van twee weken. Waarschijnlijk zal voorselectie op responders resulteren in een gemiddeld groter effect van fampridine t.o.v. placebo op de loopsnelheid dan nu gevonden is in de studiepopulaties.

Ondanks de onzekerheid vinden wij het aannemelijk dat het effect klinisch relevant zal zijn in de subgroep met EDSS 4-7 en loopsnelheid \geq 6 seconden op de T25FWT, te meer vanwege de proefbehandelstrategie. Het feit dat de beroepsgroep de effectiviteit opnieuw zal evalueren na 1 jaar zal het risico op overbehandeling doen afnemen.

Ernstige bijwerkingen die beschreven zijn tijdens gebruik van fampridine 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 zijn acceptabel.

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

Geconcludeerd wordt dat fampridine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg, bij de voorgestelde subgroep van MS patiënten (EDSS 4-7, loopsnelheid \geq 6 seconden op T25FWT), in acht nemend de proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN (\geq 20% verbetering van de loopsnelheid op T25FWT tijdens een proefbehandeling van twee weken en jaarlijkse herevaluatie).

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score

van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen (T25FWT \geq 6 seconden) fampridine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg, in acht nemend de proefbehandelstrategie van de MS werkgroep van de NVN. Fampridine voldoet hiermee voor de beschreven subgroep aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Het is erg onzeker of fampridine een klinisch relevant effect heeft in de Nederlandse populatie voor de verbetering van het lopen bij MS.

5.2 Nieuw advies

Patiënten met EDSS 4-7 die minstens 6 seconden nodig hebben om de Timed 25 Foot Walk Test (T25FWT) af te leggen kunnen starten met fampridine op basis van een proefbehandeling die 2 weken duurt. Daarna moet opnieuw de T25FWT gedaan worden. Als de loopsnelheid met tenminste 20% is toegenomen, kan de behandeling voortgezet worden; anders moet deze worden gestaakt. Jaarlijks moet een herevaluatie plaatsvinden. Hiervoor moet fampridine minimaal 48 uur gestaakt worden, waarna de T25FWT moet worden uitgevoerd en er opnieuw een proefbehandeling van 2 weken moet plaatsvinden. Alleen patiënten die na de proefbehandeling een verbetering van tenminste 20% op de T25FWT hebben kunnen de behandeling voortzetten.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in mei 2019 met de volgende zoektermen: (((("4-aminopyridine"[MeSH Terms] OR "4-aminopyridine"[All Fields] OR "4 aminopyridine"[All Fields]) OR ("4-aminopyridine"[MeSH Terms] OR "4-aminopyridine"[All Fields] OR "dalfampridine"[All Fields])) OR ("4-aminopyridine"[MeSH Terms] OR "4-aminopyridine"[All Fields] OR "fampridine"[All Fields])) OR fampyra[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling (ITT)* | Relevante uitkomstmaten | Commentaar, risk of bias |
|------------------------------------|---|------------------|---|--|--|---|
| Goodman, 2008 | Fase II, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek, 15 weken | 206 | Patiënten (18-70 jaar) met klinisch gediagnostiseerde MS (Mc Donald et al.) en een gemiddelde T25FWT score van 8-60 seconden. | Fampridine 10 mg 2x/dag (n=52) Fampridine 15 mg 2x/dag (n=50) Fampridine 20 mg 2x/dag (n=57) Placebo (n=47) | T25FWT LEMMT Ashworth score CGI SGI MSQLI MSWS12 MSFC 9HPT PASAT Ongunstige effecten Aantal stakers vanwege ongunstige effecten | De randomisatie methode was niet beschreven (onbekende selectie bias) en de omgang met missing data is niet beschreven (onbekende attrition bias). Daarnaast werd de studie door de fabrikant gesponsord. |

| | | | | | | |
|-----------------|---|-----|--|--|---|--|
| Goodman, 2014 | Gepoolde analyse van twee fase III, dubbelblind, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter onderzoeken, 9 weken | 540 | Patiënten (18-70 jaar) met klinisch gediagnostiseerde MS en een gemiddelde T25FWT score van 8-45 seconden. | Fampridine 10mg 2x/dag (n=349) Placebo (n=191) | T25FWT MSWS-12 Ashworth score LEMMT Ongunstige effecten Aantal stakers vanwege ongunstige effecten | De omgang met missing data is niet beschreven (onbekende attrition bias). Daarnaast werd de studie door de fabrikant gesponsord. |
| Yapundich, 2015 | Fase III, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek, 4 weken | 429 | Patiënten (18-70 jaar) met klinisch gediagnostiseerde MS en een loopbeperking. | Fampridine 5 mg 2x/dag (n=144) Fampridine 10 mg 2x/dag (n=143) Placebo (n=143) | T25FWT MSWS-12 6MW Ongunstige effecten Aantal stakers vanwege ongunstige effecten | De omgang met missing data is niet beschreven (onbekende attrition bias). Daarnaast werd de studie door de fabrikant gesponsord. |

ITT: intention to treat. *Wij beschrijven de aantallen patiënten volgens randomisatie. In de studies worden andere aantallen gehanteerd.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Reden van exclusie |
|---|--|
| Allart 2015 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Alvarez-Payero 2017 | Observationele studie, definitie respons sluit niet aan bij de criteria van onze beoordeling, veel uitval na 2 weken. |
| Bakirtzis 2018 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Behm 2018 | Systematische review, levert geen aanvullende relevante informatie op. |
| Brambilla 2016 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Broicher 2018 | RCT, andere uitkomstmaten. |
| Cameron 2014 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Costa-Arpin 2016 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Filli 2019 | Observationele studie, definitie respons sluit niet aan bij onze vraagstelling. |
| Filli 2017 | Observationele studie, definitie respons sluit niet aan bij Nederlandse situatie. |
| Fjeldstad 2015 | Observationele studie, EDSS niet vermeld en te korte follow-up voor beantwoorden nevenvragen, |
| Fragoso 2016 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Goodman 2009 | RCT, data geïncludeerd via gepoolde analyse in Goodman 2014. |
| Goodman 2010 | RCT, data geïncludeerd via gepoolde analyse in Goodman 2014. |
| Goodman 2015 | Lange termijn extensie studie van 2 RCTs, hoge risk of bias en levert geen aanvullende informatie over ongunstige effecten op. |
| Hobart 2013 | Gepoolde analyse van 2 RCTs, beantwoord andere vraagstelling. |
| Hobart 2019 | RCT, andere uitkomstmaten. |
| Jensen 2014 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Jensen 2016 | RCT, definitie respons sluit niet aan bij Nederlandse situatie. |

| | |
|---------------------|--|
| Klineova 2018 | Observationele studie, definitie respons sluit niet aan bij Nederlandse situatie. |
| Lecat 2017 | Systematische review, levert geen aanvullende relevante informatie op. |
| Limone 2012 | Posthoc analyse van RCT, andere vraagstelling. |
| Lo 2015 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Macdonell 2016 | Observationele studie, geen beperking op EDSS. |
| Mejuto 2017 | Observationele studie bij slechts 6 patiënten. |
| Pavsic 2015 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Plummer 2016 | Systematische review die geen nieuwe informatie oplevert. |
| Prugger 2013 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Rodriguez-Leal 2018 | Observationele studie, andere vraagstelling. |
| Ruck 2014 | Observationele studie, maar responscriteria wijken af. |
| Satchidanand 2018 | RCT, focus op andere uitkomstmaat, daarnaast grote verschillen tussen studiearmen. |
| Sola-Valls 2018 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Stellmann 2016 | Observationele studie die kwaliteit van bewijs niet versterkt. |
| Thrower 2013 | RCT, andere interventie (dosering) gebruikt. |
| Zorner 2016 | Fase II trial, data zijn niet in analyseerbare vorm m.b.t. onze beoordeling. |

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden/ overige bronnen

| Organisatie/auteur, ref | Datum | Titel |
|--|------------|---|
| EMA / CBG ^[32] | 2017 | Samenvatting van de productkenmerken fampridine (SmPC) |
| EMA / CBG ^[30, 31] | 2011, 2017 | European Public Assessment Report (EPAR) fampridine |
| Jensen et al ^[27] | 2016 | Effect of slow release-Fampridine on muscle strength, rate of force development, functional capacity and cognitive function in an enriched population of MS patients. A randomized, double blind, placebo controlled study. |
| MS werkgroep van de NVN ^[3] | 2019 | Subgroepanalyse, proefbehandelstrategie en stopcriteria ten behoeve van fampridine (Fampyra®) vergoedingsdossier |
| NVN ^[10] | 2012 | Multiple sclerose [richtlijn] |
| NICE ^[33] | 2014 | Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186] |
| Sola-Valls et al ^[29] | 2018 | Combined walking outcome measures identify clinically meaningful response to prolonged-release fampridine |

Bijlage 5: Baseline tabel

| Variabele | Studie | | | | | |
|--|------------------------|--------------------|--|--|--------------------------|------------------------|
| | Goodman, 2008 (RCT) | | Goodman, 2014 (gepoolde data van 2 RCTs: Goodman 2009 en Goodman 2010) | | Yapundich, 2015 (RCT) | |
| | Fampridine | Placebo | Fampridine | Placebo | Fampridine | Placebo |
| Aantal | 52 | 47 | 349 | 191 | 143 | 143 ^a |
| Vrouw, % | 69,2 | 57,4 | 71,9 | 61,3 | 68,5 | 70,4 |
| Leeftijd, gemiddeld (±SD) | 49,8 (8,3) | 49,0 (9,0) | 52,0 (9,0) | 51,6(9,5) | 53,4 (9,5) | 52,2 (9,9) |
| Vorm van MS, aantal (%) | | | | | | |
| relapsing-remitting MS | 10 (19,2) | 13 (27,6) | 105 (30,1) | 61 (31,9) | 107 (74,8) | 103 (72,5) |
| secundair-progressieve MS | 30 (57,7) | 22 (46,8) | 186 (53,3) | 91 (47,6) | 21 (14,7) | 23 (16,2) |
| primair-progressieve MS | 12 (23,1) | 12 (25,5) | 43 (12,3) | 35 (18,3) | 11 (7,7) | 12 (8,5) |
| progressive-relapsing MS | - | - | 15 (4,3) | 4 (2,1) | 4 (2,8) | 4 (2,8) |
| niet vermeld | - | - | - | - | - | - |
| Tijd sinds diagnose, gemiddeld in jaren (±SD) | 10,7 (7,2) | 13,9 (8,8) | 13,8 (8,8) | 13,0 (8,6) | 12,1 (9,0) | 13,0 (9,5) |
| EDSS score, gemiddeld (±SD); range ^b | 5,8 (0,9); 3,0-6,5 | 5,9 (1,0); 2,5-6,5 | 5,8 (1,0); 2,5-7,0 (Goodman 2009)/ 2,5-6,5 (Goodman 2010) | 5,6 (1,2); 2,5-6,5 (Goodman 2009)/ 1,5-7,0 (Goodman 2010) | 4,7 (1,5); onbekend | 4,8 (1,6); onbekend |
| T25FW, gemiddeld aantal sec; range ^c | 12,9; 8-60 | 13,4; 8-60 | 11,9 (Goodman 2009)/ 11,9 (Goodman 2010); 8-45 | 11,9 (Goodman 2009)/ 11,4 (Goodman 2010); 8-45 | 8,8; onbekend | 9,0; onbekend |

^a De baseline kenmerken zijn in de studie beschreven voor 142 patiënten.

^b Inclusie eis in deze herbeoordeling: EDSS 4-7.

^c In de studies wordt feet/seconde aangegeven, wij hebben omgerekend naar aantal seconden om 25 feet af te leggen. Inclusie eis in deze herbeoordeling: T25FW ≥6 seconden.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

| | 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 |
|----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Goodman 2008 | ? | ? | + | + | ? | + | ? |
| Goodman 2014 | + | + | + | + | ? | + | ? |
| Yapundich 2015 | + | + | + | + | ? | + | ? |

Over het algemeen geen risk of bias. Op sommige onderdelen was de risk of bias onduidelijk (geel bolletje met ?), dit kwam omdat de randomisatie methode niet was beschreven (Goodman 2008), de omgang met missing data niet is beschreven (alle studies) en studies werden gesponsord door de fabrikant (alle studies).

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking fampridine versus placebo bij verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een EDSS-score van 4-7 én ernstig beperkt loopvermogen, beide toegevoegd aan best ondersteunende zorg: GRADE evidence profile.

| 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) | | |
| Verbetering loopvermogen (gedefinieerd als ≥20% verbetering op de T25FW; follow-up 4, 9 en 15 weken) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | gerandomiseerde trials | niet ernstig | niet ernstig | ernstig ^a | niet ernstig | niet gevonden | 184/544 (33.8%) | 69/381 (18.1%) | RR 1,90 (1,47 tot 2,45) | 163 meer per 1.000 (van 85 meer tot 263 meer) | ⊕⊕⊕○ REDELIJK | CRUCIAAL |
| Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow-up: 4, 9 en 15 weken) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | gerandomiseerde trials | niet ernstig | niet ernstig | niet ernstig | ernstig ^b | niet gevonden | 24/544 (4.4%) | 5/381 (1.3%) | RR 2,04 (0,34 tot 12,31) | 14 meer per 1.000 (van 9 minder tot 148 meer) | ⊕⊕⊕○ REDELIJK | CRUCIAAL |
| Percentage stakers vanwege ongunstige effecten (follow-up: 4, 9 en 15 weken) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | gerandomiseerde trials | niet ernstig | niet ernstig | niet ernstig | ernstig ^c | niet gevonden | 29/544 (5.3%) | 10/381 (2.6%) | RR 2,19 (1,07 tot 4,47) | 31 meer per 1.000 (van 2 meer tot 91 meer) | ⊕⊕⊕○ REDELIJK | CRUCIAAL |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio. De default klinisch relevantiegrens is 1,25.

a. Gebruik van fysio-/ oefentherapie in deze populatie is niet bekend.

b. Klinische relevantiegrens wordt overschreden aan twee kanten, maar door het kleine aantal events (aantal patiënten met ernstige bijwerkingen) afwaardering op 1 i.p.v. 2 punten.

c. Klinische relevantiegrens wordt overschreden aan één kant.

Literatuur

1. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport fampridine (Fampyra®) bij de indicatie 'verbetering van lopen bij MS '. 2012.
2. Zorginstituut Nederland. Herbeoordelingsrapport fampridine (Fampyra®) voor verbetering van het lopen bij volwassenen met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7). 2018. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/03/01/gvs-advies-herbeoordeling-fampridine-fampyra-bij-ms>.
3. MS werkgroep van de Nederlandse vereniging voor neurologie. Subgroep analyse, proefbehandelstrategie en stopcriteria ten behoeve van het fampridine (Fampyra®) vergoedingsdossier 2019.
4. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Patiëntenvoorlichting MS. 2014. Geraadpleegd via <https://www.neurologie.nl/publiek/patientenvoorlichting/ms>.
5. Alleman T and van Oosten B. Multiple sclerose in de huisartsenpraktijk Huisarts en Wetenschap. 2018 258-63. Geraadpleegd 30 april 2019 via <https://www.henw.org/artikelen/multiple-sclerose-de-huisartsenpraktijk>.
6. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
7. Multiple Sclerosis Trust. A-Z of MS: Life Expectancy. 2018. Geraadpleegd via <https://www.mstrust.org.uk/a-z/life-expectancy>.
8. Multiple Sclerosis Trust. Expanded Disability Status Scale (EDSS). 2018. Geraadpleegd via <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>.
9. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. Eur J Health Econ 2006; 7 Suppl 2: S55-64.
10. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie and Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Multiple sclerose [richtlijn]. 2012. Geraadpleegd via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose/multiple_sclerose_-_startpagina.html.
11. Kramer MA, van der Maas NA, van Soest EM, et al. Incidence of multiple sclerosis in the general population in the Netherlands, 1996-2008. Neuroepidemiology 2012; 39: 96-102.
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas; indicatietekst Multiple sclerose. Farmacotherapeutisch kompas. 2019. Geraadpleegd via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/multiple_sclerose.
13. zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas; preparaattekst fampridine. 2019. Geraadpleegd via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fampridine>.
14. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport fampridine (Fampyra®) bij de indicatie 'verbetering van lopen bij MS (2012065134 V1) 2013.
15. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2009; 373: 732-8.
16. 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.
17. Cohen JA, Krishnan AV, Goodman AD, et al. The clinical meaning of walking

- speed as measured by the timed 25-foot walk in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1386-93.
18. Goldman MD, Motl RW, Scagnelli J, et al. Clinically meaningful performance benchmarks in MS: timed 25-foot walk and the real world. *Neurology* 2013; 81: 1856-63.
 19. Goldman MD, Ward MD, Motl RW, et al. Identification and validation of clinically meaningful benchmarks in the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale. *Mult Scler* 2017; 23: 1405-14.
 20. Klineova S, Farber R, Friedman J, et al. Objective and subjective measures of dalfampridine efficacy in clinical practice. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4: 2055217318786742.
 21. 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. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical* 2015; 1: 1-9.
 22. Hobart J, Blight AR, Goodman A, et al. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology* 2013; 80: 1509-17.
 23. Lecat M, Decavel P, Magnin E, et al. Multiple Sclerosis and Clinical Gait Analysis before and after Fampridine: A Systematic Review. *Eur Neurol* 2017; 78: 272-86.
 24. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1134-41.
 25. Goodman AD, Brown TR, Schapiro RT, et al. A pooled analysis of two phase 3 clinical trials of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2014; 16: 153-60.
 26. Yapundich R, Applebee A, Bethoux F, et al. Evaluation of Dalfampridine Extended Release 5 and 10 mg in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Int J MS Care* 2015; 17: 138-45.
 27. Jensen HB, Nielsen JL, Ravnborg M, et al. Effect of slow release-Fampridine on muscle strength, rate of force development, functional capacity and cognitive function in an enriched population of MS patients. A randomized, double blind, placebo controlled study. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 137-44.
 28. Jensen H, Ravnborg M, Mamoei S, et al. Changes in cognition, arm function and lower body function after slow-release Fampridine treatment. *Mult Scler* 2014; 20: 1872-80.
 29. Sola-Valls N, Blanco Y, Sepulveda M, et al. Combined walking outcome measures identify clinically meaningful response to prolonged-release fampridine. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418780007.
 30. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) fampridin [EMA/555661/2011]. 2011. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fampyra#assessment-history-section>.
 31. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) fampridine [EMA/305262/2017]. 2017. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fampyra-h-c-2097-ii-0036-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 32. EMA. Samenvatting van de productkenmerken Fampyra. 2017.
 33. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186]. 2014. Geraadpleegd via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>.



Zorginstituut Nederland

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

Datum 23 juli 2019
Status Definitief

Colofon

| | |
|--|---|
| Publicatienummer Uitgave | Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl . |
| Projectnaam Zaaknummer Versienummer Projectleider Volgnummer | 2019023393 |
| Contactpersoon | Mw. Dr. L. Timmers (LTimmers@zinl.nl) |
| Auteur(s) | Mw. Dr. C. Sweegers |
| Afdeling | Sector Zorg, afdeling Pakket |
| Registratiehouder | Biogen |
| Bijlage(n) | |

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—10 |
| 2.3 | Kosten per patiënt per jaar—10 |
| 2.4 | Aannames—10 |
| 3 | Budget impact analyse—13 |
| 3.1 | Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—13 |
| 3.2 | Budget impact: breder perspectief—15 |
| 4 | Conclusie—17 |
| 5 | Referenties—19 |

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.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de budget impact analyse zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Fampridine (Fampyra®) is geregistreerd voor 'verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multipale sclerose (MS) met beperkt loopvermogen (het gaat hier om patiënten met een EDSS van 4 t/m 7)'.¹

EDSS staat voor Expanded Disability Status Scale en geeft de ernst van de ziekte (MS) weer. 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.²

Na een initiële negatieve beoordeling van de therapeutische waarde in 2012 heeft de minister in 2014 fampridine geselecteerd als potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De minister heeft fampridine vervolgens voorwaardelijk tot het verzekerde pakket toegelaten in de periode 1 april 2016 – 1 april 2018.

In 2018 heeft een herbeoordeling plaatsgevonden waarvan de conclusie 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 t/m 7)."³

De huidige budget impact analyse is opgesteld in het kader van een nieuwe beoordeling. Alle eerdere (her)beoordelingen betroffen de therapeutische waarde van fampridine voor de gehele geregistreerde indicatie, namelijk volwassenen met multipale sclerose (MS) met beperkt loopvermogen en een EDSS score van 4-7 (Expanded disability status scale). De huidige vergoedingsaanvraag betreft een beperkt deel van deze patiënten, namelijk alleen patiënten met een loopsnelheid van 6 seconden of langer op de Timed 25-foot walk test (T25FWT).

Een ander verschil met de vorige beoordeling is dat de prijs van fampridine inmiddels is verlaagd.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De Nederlandse Richtlijn multipale sclerose uit 2012 vermeldt geen medicamenteuze behandeling voor het verbeteren van het loopvermogen.⁴ Op het gebied van niet-medicamenteuze behandeling adviseert de Nederlandse richtlijn oefentherapie bij beperkte mobiliteit, bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut. Op basis van deze informatie wordt er in deze BIA daarom van uitgegaan dat de relevante patiëntgroep op dit moment behandeld wordt 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

De berekening van het aantal patiënten wijkt iets af van de aanpak die is gekozen in de vorige budget impact analyse van fampridine van het Zorginstituut. Dit komt enerzijds doordat er in deze nieuwe budget impact analyse met een subgroep van patiënten wordt gerekend. De gegevens uit de GIP databank zijn daarbij niet toereikend omdat het onduidelijk is wat de kenmerken van deze patiënten zijn, en in welke mate zij voldoen aan de nieuwe criteria. Een andere reden heeft te maken met een update van de MS monitor die het Zorginstituut in 2018/2019 heeft uitgevoerd. De huidige BIA zoekt zoveel mogelijk aansluiting met de cijfers en aannames die in de MS monitor zijn gedaan.⁵

In 2012 werd de jaarprevalentie van MS in Nederland geschat op ongeveer 17.000 patiënten.^{6,7} Het Zorginstituut is niet bekend met een meer recente bron van de prevalentie in Nederland. Op basis van een artikel van Kramer et al. uit 2012⁸ schat het Zorginstituut dat de jaarlijkse incidentie in de periode 2012-2018 op ongeveer 300 patiënten ligt. Het is daarnaast ook zo dat jaarlijks ongeveer 260 patiënten overlijden aan MS.⁹ Vanaf 2012 is de prevalentie dus met ongeveer 40 patiënten per jaar gestegen tot een totaal aantal van ongeveer 17.240 patiënten in 2018.

Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met fampridine.

Ten eerste is fampridine alleen geregistreerd voor patiënten met een EDSS score van 4 t/m 7. Op basis van Nederlandse gegevens schat het Zorginstituut dat dit ongeveer 45% van de prevalentie patiënten betreft.¹⁰ Dit percentage ligt waarschijnlijk iets lager voor de groep patiënten die nieuw de diagnose MS krijgt (incidente groep). Het Zorginstituut kiest er echter voor om ook bij deze groep uit te gaan van 45%. Dit is mogelijk een lichte overschatting, maar deze wordt gecompenseerd door het feit dat er ook enkele prevalentie patiënten zullen zijn (volgens de beroepsgroep enkele tientallen per jaar) die nu een EDSS score onder de 4 hebben, maar die in de toekomst wel in aanmerking zullen komen voor fampridine vanwege het ontwikkelen van een hogere EDSS score.

Ten tweede heeft de MS werkgroep van de Nederlandse vereniging voor Neurologie recent aangegeven dat fampridine alleen ingezet zou moeten worden bij patiënten waarbij de loopfunctie ernstig is aangetast. Dit criterium geldt dus aanvullend op bovenstaand criterium omtrent de EDSS score. De ernst van de aantasting van de loopfunctie kan worden onderzocht door middel van de T25FWT test waarin patiënten zo snel mogelijk een afstand van 25 feet (7,62 meter) moeten afleggen. Alleen patiënten die 6 seconden of langer over deze afstand doen komen in aanmerking voor behandeling met fampridine.

Gegevens over het aantal patiënten dat aan dit criterium voldoet komen uit een observationeel onderzoek onder Nederlandse MS patiënten (zie tabel 1 voor gegevens over dit onderzoek). Aan dit onderzoek namen 344 patiënten deel. Er zijn echter maar van ongeveer 260 patiënten voldoende gegevens bekend over hun prestatie op de T25FWT. Ongeveer 25% van deze patiënten (71 van 260) legde de afstand in minder dan 6 seconden af. Deze patiënten zouden niet in aanmerking komen voor fampridine; de overige ongeveer 75% van de patiënten komen

daarmee wel in aanmerking.

De MS werkgroep heeft ook aangegeven dat alleen bij patiënten die na 2 weken proefbehandeling een duidelijke respons laten zien (gedefinieerd als minimaal 20% verbetering van het loopvermogen gemeten met de T25FWT) de behandeling voortgezet zou moeten worden. Dit is ongeveer 50% van de patiënten die starten met de proefbehandeling (zie tabel 1 voor de gegevens: 50% is het gewogen gemiddelde van twee groepen: de groep die er 6 tot 8 seconden over doet heeft een response percentage van 42,7%; de groep die er meer dan 8 seconden over doet heeft een response percentage van 61,4%).

Tot slot geeft de MS werkgroep aan dat het effect van fampridine jaarlijks geëvalueerd zou moeten worden. De verwachting is dat er op dat moment 10 à 20% van de patiënten stopt met de behandeling vanwege onvoldoende response. Het Zorginstituut gaat uit van 15%.

In deze budget impact analyse wordt niet nog apart gerekend met patiënten die overlijden aan MS. Het Zorginstituut verwacht dat dit met name patiënten zijn die buiten de scope van deze BIA vallen (met een EDSS score > 7).

Tabel 1: Gegevens uit een observationeel cohort om de respons op fampridine te bepalen in een real-world setting (MS centrum Amsterdam).

| Expanded Disability Status Scale at baseline | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------|
| | EDSS 4.0 – 5.5 (n = 121) | EDSS 6.0 – 7.0 (n = 138) | P-value |
| T25FW responders*, n (%) | 44 (36.4) | 71 (51.4) | 0.02 |

| T25FW at baseline | | | | |
|--------------------------|------------------|------------------------|-------------------|-----------------|
| | <6 sec. (n = 71) | 6 – 7.99 sec. (n = 75) | ≥8 sec. (n = 114) | P-value |
| T25FW responders*, n (%) | 13 (18.3) | 32 (42.7) | 70 (61.4) | <0.01 |

*T25FW responder defined as an improvement of ≥20% at follow-up

Samengenomen wordt er in deze BIA rekening gehouden met de volgende uitgangspunten:

- Prevalentie van MS van 17.240 patiënten in 2018
- Jaarlijkse incidentie van 300 patiënten
- 45% van de patiënten heeft EDSS 4 t/m 7
- 75% van de patiënten voldoet aan het criterium van 'ernstig aangetaste loopfunctie' (T25FWT ≥ 6 seconden)
- 50% van de patiënten wordt geclassificeerd als een responder en zet de behandeling voort (20% verbetering op T25FWT na 2 weken proefbehandeling)
- 15% van de patiënten stopt jaarlijks met de behandeling
- patiënten die komen te overlijden zijn vermoedelijk al eerder gestopt met fampridine vanwege een EDSS score > 7.

Het Zorginstituut kiest er voor om alle nieuwe (incidente) patiënten halverwege het jaar te laten instromen. De reden voor deze keuze is dat in een real-life setting

patiënten verspreid over het jaar ziek worden, en niet allemaal bij de start van een nieuw jaar. Hiermee wordt voorkomen dat voor alle nieuwe patiënten van dat jaar de behandelkosten voor een volledig jaar worden berekend. Voor de prevalentie groep patiënten wordt wel uitgegaan van een directe start met fampridine.

Er wordt daarnaast niet meer uitgegaan van kalenderjaren, maar van jaar 1, jaar 2 en jaar 3 na opname van het geneesmiddel in het basispakket.

Rekenvoorbeeld: in het eerste jaar komen er zowel prevalentie als incidentie patiënten in aanmerking voor behandeling met fampridine. Het gaat om $17.240 \times 45\%$ (EDSS 4 t/m 7) $\times 75\%$ (loopfunctie) = 5.819 prevalentie patiënten en om $300 \times 45\%$ (EDSS 4 t/m 7) $\times 75\%$ (loopfunctie) = 102 incidentie patiënten. De helft van deze patiënten zal alleen een proefbehandeling krijgen. De overige patiënten worden langer behandeld. De prevalentie groep patiënten wordt een heel jaar behandeld, en de incidentie groep patiënten wordt in dat jaar een half jaar behandeld. Zie tabel 2 voor een berekening van het aantal patiënten.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met fampridine. Zie uitleg onder de tabel.

| | jaar 1 | jaar 2 | jaar 3 |
|---|--------|--------|--------|
| 1e jaar van de behandeling | | | |
| patiënten die alleen proefbehandeling krijgen | 2960* | 51 | 51 |
| patiënten die het hele jaar behandeld worden | 2909 | | |
| patiënten die een half jaar behandeld worden (incidentie patiënten) | 51 | 51 | 51 |
| 2e jaar van de behandeling | | | |
| patiënten die het hele jaar behandeld worden | | 2516** | 43 |
| 3e jaar van de behandeling | | | |
| patiënten die het hele jaar behandeld worden | | | 2139 |

Uitleg: In de linker kolom worden de patiënten uitgesplitst naar het behandeljaar waarin zij zitten (resp. hun 1^e, 2^e of 3^e behandeljaar). In de 3 rechter kolommen worden de kosten voor het 1^e, 2^e en 3^e jaar na marktintroductie geschat. In het 3^e jaar na marktintroductie zijn er dus patiënten die in dat jaar in hun 1^e, 2^e of 3^e behandeljaar zitten.

**Rekenvoorbeeld 1: Er zijn $17.240 \times 45\%$ (EDSS 4 t/m 7) $\times 75\%$ (loopfunctie) $\times 50\%$ (toont geen response) = afgerond 2909 prevalentie patiënten die alleen een proefbehandeling krijgen en $300 \times 45\%$ (EDSS 4 t/m 7) $\times 75\%$ (loopfunctie) $\times 50\%$ (toont geen response) = afgerond 51 incidentie patiënten die alleen een proefbehandeling krijgen. $2909 + 51 = 2960$ patiënten.*

***Rekenvoorbeeld 2: In jaar 2 zijn er $(2909 + 51) \times 85\% = 2516$ patiënten die in het tweede jaar van hun behandeling zitten (en in dat jaar het hele jaar worden behandeld).*

Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 100%. Omdat fampridine al door veel patiënten is gebruikt zal de marktintroductie naar verwachting snel verlopen.

Het risico bestaat dat er in de praktijk niet altijd gehouden wordt aan bovenstaande criteria voor het starten en stoppen met fampridine. Met name de jaarlijkse her-

evaluatie is een risico. Uit de data die is verzameld tijdens de voorwaardelijke toelating is bekend dat ongeveer 68% van de patiënten de behandeling langdurig voortzette. Ook patiënten die geen (volledige) response laten zien zullen dus mogelijk door willen gaan met de behandeling. Het is echter belangrijk om aan te geven dat de MS werkgroep de huidige start- en stopcriteria mede heeft ontwikkeld en dus ondersteunt.

2.2 Substitutie

Er wordt vanuit gegaan 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 Kosten per patiënt per jaar

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.

De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt op dit moment €127,90 voor een verpakking met 56 tabletten (goed voor 4 weken). In de eerdere BIA (2018)³ werd nog uitgegaan van €290,36 voor een verpakking voor 4 weken. De prijs is inmiddels dus verlaagd. Kort na marktintroductie van fampridine heeft de prijs ook al eens op €151 per verpakking gelegen.

De kosten voor een 2-weekse proefbehandeling komen daarmee op: **€63,95**. Een half jaar behandelen met fampridine (voor de incidentie patiënten) kost **€831,35**; een heel jaar behandelen kost **€1.662,70**.

Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Eigen risico/eigen bijdragen maken geen onderdeel uit van deze BIA.

Overige kosten

Bij de behandeling met fampridine wordt minstens één extra evaluatie/controle moment ingebouwd 2 weken na de eerste dosering.(12) Omdat dit afwijkt van de standaardbehandeling (best ondersteunende zorg) moeten deze kosten in een extra analyse worden meegenomen (zie sectie 3.2).

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Prevalentie van MS van 17.240 patiënten in 2018
- Jaarlijkse incidentie van 300 patiënten
- 45% van de patiënten heeft EDSS 4 t/m 7
- 75% van de patiënten voldoet aan het criterium van 'ernstig aangedane loopfunctie'
- 50% van de patiënten wordt geclassificeerd als een responder en zet de behandeling voort, de overige 50% stopt na de proefbehandeling van 2 weken
- 15% van de patiënten stopt jaarlijks met de behandeling
- Patiënten die komen te overlijden, zullen vermoedelijk al eerder gestopt zijn

- met fampridine vanwege een EDSS score > 7
- Marktpenetratie en therapietrouw van 100%
- Alleen patiënten die voldoen aan bovenstaande criteria zullen behandeld worden met fampridine
- Er wordt ervan uitgegaan dat patiënten een halve verpakking fampridine voorgeschreven kunnen krijgen (voor 2 weken)

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. Het gaat hier om een subgroep van patiënten binnen de geregistreerde indicatie.

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

Tabel 3: Raming van de totale kosten (alleen geneesmiddelkosten) van de toevoeging van fampridine aan het behandelarsenaal voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multipole sclerose met beperkt loopvermogen (subgroepanalyse)

| | jaar 1 | | | jaar 2 | | | jaar 3 | | |
|--|------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | aantal patiënten | kosten per patiënt | totaal | aantal patiënten | kosten per patiënt | totaal | aantal patiënten | kosten per patiënt | totaal |
| Patiënten die alleen proefbehandeling krijgen | 2960 | € 64 | € 189.292 | 51 | € 64 | € 3.237 | 51 | € 64 | € 3.237 |
| Patiënten die het hele jaar behandeld worden | 2909 | € 1.663 | € 4.837.210 | 2516 | € 1.663 | € 4.183.707 | 2182 | € 1.663 | € 3.628.229 |
| Patiënten die een half jaar behandeld worden (incidente patiënten) | 51 | € 831 | € 42.399 | 51 | € 831 | € 42.399 | 51 | € 831 | € 42.399 |
| Totaal: alle groepen samengenomen | | | € 5.068.901 | | | € 4.229.343 | | | € 3.673.865 |

3.2 Budget impact: breder perspectief

Zoals eerder in deze BIA reeds is beschreven dient het effect van fampridine 2 weken na start van de behandeling geëvalueerd te worden. Derhalve resulteert de behandeling met fampridine in één extra consultatiemoment. Er wordt hier uitgegaan van een bedrag van €56,52 (in navolging van de eerdere BIA die in 2018 door het Zorginstituut is opgesteld). Dit bedrag reflecteert de kosten voor een extra bezoek aan de neuroloog zoals in de Kostenhandleiding staat.¹¹ De kosten voor de extra consultatie gelden dus voor alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met fampridine.

In Tabel 4 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. Het gaat hier om een subgroep van patiënten binnen de geregistreerde indicatie. In deze tabel zijn ook de kosten voor het extra consult meegenomen.

Tabel 4: Raming van de totale kosten (vanuit breder perspectief) van de toevoeging van fampridine aan het behandelarsenaal voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multipale sclerose met beperkt loopvermogen (subgroepanalyse)

| | jaar 1 | | | jaar 2 | | | jaar 3 | | |
|--|------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | aantal patiënten | kosten per patiënt | totaal | aantal patiënten | kosten per patiënt | totaal | aantal patiënten | kosten per patiënt | totaal |
| Patiënten die alleen proefbehandeling krijgen | 2960 | € 120 | € 356.591 | 51 | € 120 | € 6.099 | 51 | € 120 | € 6.099 |
| Patiënten die het hele jaar behandeld worden | 2909 | € 1.719 | € 5.001.641 | 2516 | € 1.663 | € 4.183.707 | 2182 | € 1.663 | € 3.628.229 |
| Patiënten die een half jaar behandeld worden (incidente patiënten) | 51 | € 888 | € 45.281 | 51 | € 888 | € 45.281 | 51 | € 888 | € 45.281 |
| Totaal: alle groepen samengenomen | | | € 5.403.513 | | | € 4.235.087 | | | € 3.679.609 |

4 Conclusie

Het is belangrijk om hier op te merken dat deze budget impact analyse volledig uitgaat van de nieuwe subgroep van patiënten zoals door de registratiehouder en de MS werkgroep van de Vereniging voor Neurologie zijn aangedragen. Er wordt dus uitgegaan van een juiste toepassing van de verschillende start- en stopcriteria zoals bij de aannames van deze BIA zijn omschreven.

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat opname op lijst 1B van het GVS van fampridine (Fampyra®) voor de huidige subgroep gepaard gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €3,7 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Wanneer ook de kosten van een extra consult van een neuroloog worden meegenomen dan zijn de meerkosten afgerond nog steeds €3,7 miljoen in het 3^e jaar (de aanvullende kosten voor de neuroloog worden vooral in het 1^e jaar van de BIA gemaakt).

Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat fampridine zal gebruiken. Enerzijds is er wellicht sprake van een overschatting omdat alle patiënten die in aanmerking komen voor fampridine ook worden meegerekend (terwijl sommige patiënten er toch vanaf zullen zien – dit is op dit moment echter onzeker). Anderzijds kan er sprake zijn van onderschatting als alle start- en stopcriteria niet goed nageleefd zullen worden.

Tot slot kan nog vermeld worden dat de totale vergoeding van fampridine in 2017 op ongeveer €3,5 miljoen lag. In dat jaar waren er minder strikte criteria voor de patiënten en lag de prijs van fampridine hoger. Het is daarom denkbaar dat de huidige schatting van €3,7 miljoen aan de hoge kant ligt. Anderzijds zou het kunnen dat de patiënten die in 2017 fampridine gebruikten al grotendeels overeenkomen met de huidige subgroep van patiënten. Ook is het mogelijk dat patiënten in die periode afzagen van de start met fampridine vanwege de onzekere vergoedingsstatus.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 juli 2019.

5 Referenties

- 1 Fampyra. Samenvatting van de productkenmerken. 2017.
- 2 Multiple Sclerosis Trust. Expanded Disability Status Scale (EDSS). 2018. Geraadpleegd via <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>.
- 3 Rapport van het Zorginstituut: Herbeoordeling fampridine (Fampyra®) na voorwaardelijke toelating. 1 maart 2018
- 4 CBO, Vereniging MS, Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn multipale sclerose 2012.
- 5 Monitor MS-geneesmiddelen 2019, rapport van het Zorginstituut.
- 6 [https://msresearch.nl/sites/msresearch.nl/files/files/MS Atlas2014\(1\).pdf](https://msresearch.nl/sites/msresearch.nl/files/files/MS Atlas2014(1).pdf)
- 7 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multipale_sclerose/multipale_sclerose_-_startpagina.html
- 8 Kramer, M.A. et al. 2012. Incidence of multiple sclerosis in the general population in the Netherlands, 1996-2008. Neuroepidemiology. 2012;39(2):96-102.
- 9 CBS Statline. 2018. Statline Overledenen; doodsoorzaak (uitgebreide lijst), leeftijd, geslacht. Bereikbaar op: <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=7233&D1=a&D2=a&D3=0&D4=I&HDR=G3,G2,G1&STB=T&VW=T>
- 10 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.
- 11 Hakkaart-van Roijen L. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.