



# WAR CG notulen fampridine (Fampyra®), herbeoordeling

**fampridine (Fampyra®), eerste bespreking**

26 juni 2019

## Farmacotherapie

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

## Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De beide referenten delen de conclusie van ZIN.
- Het eindpunt van de Timed-25-foot walktest is niet erg hard en de referentie is niet zeer sterk.
- Gevraagd wordt waarom is gekozen voor een proefperiode van twee weken, en niet bijvoorbeeld vier weken, om na te gaan welke patiënt een respons op fampridine vertoont. Vanuit ZIN wordt geantwoord dat twee weken een veelvoudig gehanteerde periode is om de respons op fampridine te bepalen, dit wordt ondersteund door een systematische review, waarin alle (18) studies de respons op fampridine na 2 weken onderzochten. De onderbouwing voor de uitkomstmaat en gekozen proefperiode zal in het FT-rapport worden uitgebreid.
- De herevaluatie na een jaar zal lastig zijn. Onduidelijk is of er ook rekening wordt gehouden met progressie van de ziekte.
- In de beoordeelde studies is het gebruik van fysiotherapie niet onderzocht. Onduidelijk is in hoeverre ook in het buitenland fysiotherapie wordt gegeven. Evenmin is duidelijk of alle patiënten in Nederland fysiotherapie hebben en in hoeverre fysiotherapie bij hen aanslaat. De vraag rijst of iemand met een paar keer extra fysiotherapie net over de effectiviteitsdrempel van minimaal 20% verbeterd loopvermogen in de Timed 25-foot walktest kan komen. Als fysiotherapie invloed kan hebben op de uitkomsten, zouden de effecten daarvan (waar mogelijk) moeten worden uitgeschakeld. Patiënten zouden dus tijdens de herevaluatie moeten doorgaan met de zorg die ze al krijgen.
- Met betrekking tot de gunstige effecten van interventie (pagina 18 en 19 van het rapport) wordt opgemerkt dat in de Goodman 2008 studie drie doseringen en in de Yapundich studie twee doseringen worden vergeleken met placebo. Genoemd moet worden dat de 5 mg dosering in de studie van Yapundich niet meegenomen wordt in de effectenberekening. Bovendien is bij Yapundich de looptest een post hoc eindpunt; dat is wat minder sterk en zou in het rapport benoemd moeten worden.
- Op pagina 19, regel 24 (Theoretisch zouden...): de zin is niet goed te begrijpen en voegt niets toe aan de argumentatie.
- Op pagina 19, regel 43: (20/25) moet waarschijnlijk (15/25) zijn.
- Bijlage 7, 2<sup>e</sup> regel: er wordt op twee punten afgewaardeerd. In de voetnoot wordt als motivering de overschrijding van de klinische relevantiegrens genoemd, evenals weinig events. Onduidelijk is of het alleen gaat om weinig events of om beide punten. Weinig events is

gerelateerd aan weinig power. Het is misschien niet zuiver om twee punten af te trekken bij een groot betrouwbaarheidsinterval en weinig events. Er wordt gevraagd of het gebruikelijk is om twee punten af te trekken doordat de waarden 0,75 en 1,25 worden overschreden. Door de lage power, wordt de betrouwbaarheidsinterval groter. Aftrek van twee punten, moet goed worden gemotiveerd.

Gewezen wordt op de tweezijdigheid; dus dat een uitkomst zowel boven de meerwaarde als onder de minderwaarde valt. Wellicht is dat een aspect om nog eens op terug te komen.

- Pagina 18: er wordt gesproken over een aanzienlijk effect. Onduidelijk is welke drempel geldt voor de kwalificatie aanzienlijk. ZIN zal dit nagaan in de grade bewoordingen.
- Pagina 24, regel 23: hier staat dat voorselectie op responders waarschijnlijk betekent dat Fampridine een groter effect heeft. Het effect an sich wordt hier echter niet beïnvloed. Voorgesteld wordt om hier het woord gemiddeld toe te voegen.
- Een WAR-lid informeert hoe de Timed 25-foot walk test in de praktijk gaat. De vraag is of patiënten die test meerdere malen moeten doen en in hoeverre daar ook de spreiding van de uitkomsten in meespeelt. ZIN begreep dat bij eerdere studies, patiënten de test minimaal twee keer moesten doen. Gemiddeld moesten zij uitkomen op meer dan 8 seconden om de afstand van 25 foot af te leggen. Maar dit is een punt om vooraf duidelijk mee te geven en bij de implementatie te bespreken met neurologen. Wellicht moet daar iets over worden gezegd in de proefbehandelstrategie. Deze test is overigens breed aanvaard onder neurologen en is makkelijk uit te voeren. De WAR heeft vragen bij de betrouwbaarheid van de test. Wellicht kunnen de patiënten, door een beetje te oefenen, de uitkomsten makkelijk beïnvloeden.

### Conclusie

De WAR kan zich, ondanks de onzekerheid over de grootte van het effect in de Nederlandse populatie, vinden in de argumentatie en de eindconclusie met betrekking tot de meerwaarde van het middel in de beschreven subgroep.

### Budget Impactanalyse en Farmaco-economie

### Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Verondersteld wordt dat de percentages prevalente en incidentie patiënten met een score van 4 tot 7 gelijk is, maar beide referenten vinden dat er rekening mee moet worden gehouden dat in het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> jaar ook nieuwe patiënten in EDSS 4 komen. ZIN zal dit navragen bij de beroepsgroep.
- Er is een onderbouwing nodig voor de veronderstelling dat onder de incidentie MS patiënten eveneens 45% een EDSS 4-7 zal hebben. Het lijkt aannemelijker te veronderstellen dat incidentie patiënten

gemiddeld minder tijd hebben gehad voor ziekteprogressie dan prevalentie patiënten en dat een lager percentage van hen al een EDSS 4-7 zal hebben. De andere referent deelt het idee dat de 45% met EDSS 4-7 bij de prevalentie patiënten mogelijk een overschatting is voor de incidentie patiënten, en hetzelfde zou kunnen gelden voor percentage T25FWT  $\geq 6$ sec. Maar mogelijk dat het met instroom van patiënten die eerst nog EDSS  $\leq 3$  hadden toch qua aantallen redelijk uitkomt.

- Men vraagt zich af of een uitstroom van 15% per jaar reëel is voor patiënten die het middel al een aantal jaren gebruiken. Maar de impact daarvan zal niet groot zijn.
- De tekst geeft aan dat er elk jaar een herevaluatie plaatsvindt en elk jaar 15% uitvalt doordat het middel niet werkt. Het is logisch om periodiek te evalueren of het middel nog werkt, maar men zou niet verwachten dat het uitvalpercentage telkens gelijk is.
- Gevraagd wordt of de indicatie blijft gelden als bij patiënten de situatie verslechtert en de score hoger uitkomt dan 7. Dat is niet het geval. De ziekte heeft een progressief beloop en op een gegeven moment heeft dit middel niet veel zin meer. De disease modifying middelen lopen erdoorheen en het is onduidelijk wat het effect daarvan in de loop van de tijd is.

#### Conclusie

De WAR kan zich vinden in de aanpak van de BIA en concludeert dat de berekeningen juist zijn uitgevoerd.

## **fampridine (Fampyra®), tweede bespreking**

22 juli 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021008348

### Conceptbrieven / FT rapport

#### Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaars.

#### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De referenten hebben geen opmerkingen bij de brieven en zijn het eens met de conclusie. In de brieven zijn de argumenten opgenomen waarom het middel het voordeel van de twijfel heeft gekregen.
- De referenten willen geïnformeerd blijven over het implementatieplan. ZIN geeft aan dat de proefbehandelstrategie is opgenomen in de bijlage 2 voorwaarde die voor de vergoeding gaat gelden. Daarnaast wordt er een document opgesteld waarin er met de neurologen afspraken worden gemaakt over de implementatie, dit document wordt ondertekend door het Zorginstituut en de neurologen. Dit is nog niet helemaal rond en kan daarom nog niet getoond worden. .
- De tweede referent mist een lijst van de wijzigingen die zijn aangebracht in het conceptrapport.
- De status van het behandelprotocol is onduidelijk. Hoe wordt de try-out beoordeeld en wie beheert de database? De randvoorwaarden zijn niet duidelijk.

ZIN licht toe dat de uitwerking van de proefbehandelstrategie in het rapport is opgenomen. De nauwe omschrijving van de subgroep zorgt ervoor dat die gelijk valt met de start- en de stopcriteria. De neurologen leveren volgend jaar een rapportage op. Het is de bedoeling dat er implementatieafspraken worden gemaakt. De handtekening van het bestuur is gewenst, maar dit is geen wettelijke voorwaarde. De wettelijke voorwaarden zijn omschreven op bijlage 2. De zorgverzekeraars controleren of de bijlage 2 voorwaarde goed wordt gehanteerd.

- De CG-leden spreken hun zorg uit. Omdat er geen consequenties aan verbonden zijn, vrezen zij dat de rapportage niet zal worden opgeleverd door de behandelaren. De vraag is of dit controleerbaar is, zodat niet over drie jaar blijkt dat er sprake is van overbesteding. De secretaris geeft aan dat in de bijlage 2 weergegeven is wat er moet gebeuren. De controle ligt bij de zorgverzekeraars en die mogen naar de voorwaarden handelen. ZIN is in gesprek met de neurologen over de implementatie, ook de zorgverzekeraars zullen bij deze gesprekken worden betrokken.
- In de neurologenbrief worden de punten aangegeven, maar in de andere brieven niet. Hierdoor weten de andere partijen niet dat het gebruik van het middel onder deze voorwaarden en vraagstelling geaccordeerd is. Het gaat hierbij om de strategie. Geantwoord wordt dat dit niet in de andere brieven is aangegeven, omdat hierover nog gesprekken worden gevoerd. I.v.m. de zomerperiode is het implementatieplan nog niet afgerond.

- De beoordeling heeft plaatsgevonden voor een bepaalde subgroep. Voor deze subgroep valt het middel onder de verzekerde zorg. De proefbehandelstrategie gaat een stap verder. De commissie geeft mee dat als de rapportage niet afgedwongen kan worden, deze ook niet zal worden opgeleverd..

Zorginstituut Nederland

Onze referentie  
2021008348

De voorgaande discussie raakt een breder probleem. Als een middel toegelaten is, is er geen zicht op de wijze waarop gebruik wordt gemaakt van het middel, ook niet bij de WAR. De voorzitters van de WAR-commissies spreken binnenkort over de taakstelling en de vraag of de WAR ook verantwoordelijkheid heeft voor het vervolg. Dit geldt ook voor alle niet-geneesmiddelen.

Een aantal leden van de commissie ondersteunen het initiatief van de voorzitters van de WAR-commissies. Uiteindelijk moet ook gekeken worden naar gepast gebruik.

#### Conclusie

De WAR kan zich vinden in de antwoordbrieven naar de partijen, er is een kleine opmerking op de brief aan de VAV. In de brief aan de VAV wordt namelijk gerefereerd aan het effect na een jaar behandelen. Voorgesteld wordt hier het woord resultaat te gebruiken.

#### Budget Impact Analyse

##### Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

##### Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De referenten kunnen zich vinden in de aanpassingen die zijn doorgevoerd.
- Uit de vergadering zijn geen verdere opmerkingen.

##### Conclusie

De WAR kan zich vinden in de tekstuele aanpassingen van de BIA en de antwoordbrieven naar de partijen.