

Convenant betreffende voorwaardelijke toelating tot het basispakket van Fampyra® (fampridine) voor de behandeling van MS-patiënten met een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

PARTIJEN

Initiator van het hoofdonderzoek en beide nevenonderzoeken: Biogen Netherlands BV (verder te noemen: Biogen).

De uitvoerende partij voor het hoofdonderzoek en beide nevenonderzoeken zijn de aan de onderzoeken deelnemende ziekenhuizen, en daarbinnen betrokken neurologen, verder te noemen: onderzoekers.

Deelnemende ziekenhuizen aan het hoofdonderzoek (ENHANCE), uitvoerend onderzoekers:

- Zuyderland Atrium-Orbis Medisch Centrum, Prof. R.M.M. Hupperts, Sittard
- Amphia Ziekenhuis, Dr. R. Van Dijk, Breda
- Jeroen Bosch Ziekenhuis, Dr. E.Th.L. van Munster, Den Bosch

De eerste 10 van de 20-25 beoogde deelnemende ziekenhuizen aan nevenonderzoek (LIBERATE en Fampyra Treatment Monitoring Program), uitvoerend onderzoekers:

- VU Medisch Centrum, Dr. J. Killestein, Amsterdam
- Rijnstate Ziekenhuis, Dr. J. P. Mostert, Arnhem
- Amphia Ziekenhuis, Dr. R. Van Dijk, Breda
- Jeroen Bosch Ziekenhuis, Dr. E.Th.L. van Munster, Den Bosch
- Catharina Ziekenhuis, Dr. G.J.D. Hengstman, Eindhoven
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Dr. D.J. Heersema, Groningen
- Medisch Centrum Leeuwarden, Dr. L.G.F. Sinnige, Leeuwarden
- St. Antoniusziekenhuis, Dr. E.L.J. Hoogervorst, Nieuwegein
- Maasstad Ziekenhuis, Dr. J.W.B. Moll, Rotterdam
- Zuyderland Atrium-Orbis Medisch Centrum, Prof. R.M.M. Hupperts, Sittard

Zie bijlage 4 voor de met convenant partijen afgestemde lijst met 28 centra die voor deelname aan beide nevenonderzoeken worden benaderd.

Patiëntenvereniging(en), rechtsgeldige vertegenwoordigers:

- MS Vereniging Nederland, H. van der Weide, directeur
- Nationaal MS Fonds, A. van der Zande, directeur

Wetenschappelijke vereniging(en), rechtsgeldige vertegenwoordiger:

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Dr. S.C. Tromp, voorzitter

Fabrikant(en) / leverancier(s), rechtsgeldige vertegenwoordiger:

- Biogen Netherlands BV, Prins Mauritslaan 13-19, P.O. Box 42, 1170 AA Badhoevedorp, The Netherlands, mr. E.E. Lysen, Managing Director Biogen Netherlands BV

PARTIJEN OVERWEGEN HET VOLGENDE:

1. De minister van VWS heeft op grond van artikel 2.1, vijfde lid, van het Besluit zorgverzekering de mogelijkheid om een extramuraal geneesmiddel dat niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch tijdelijk toe te laten tot het verzekerde pakket van de Zorgverzekeringswet (verder te noemen: het basispakket) onder de voorwaarde dat binnen een bepaalde periode gegevens worden verzameld over de (kosten)effectiviteit van het geneesmiddel.
2. In juli 2011 is door de Europese Commissie een voorwaardelijke handelsvergunning verleend voor Fampyra, welke jaarlijks wordt hernieuwd. Deze handelsvergunning is verleend onder de voorwaarde dat aanvullend onderzoek wordt verricht naar de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Fampyra.
3. Het met de Europese registratieautoriteiten (EMA) overeengekomen aanvullend onderzoek bestaat uit de volgende studies: de placebo-gecontroleerde fase III ENHANCE

studie (Biogen studie 218MS305) en de observationele LIBERATE studie (Biogen studie 218MS401). Op grond van de uitkomsten van het aanvullend onderzoek zal het EMA in 2017 beoordelen of voor Fampyra een reguliere handelsvergunning kan worden verleend.

4. De minister heeft in de brief van 10 juni 2014 laten weten dat Fampyra (fampridine) een potentiële kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.
5. Biogen heeft op 23 december 2014 bij Zorginstituut Nederland (verder te noemen: het Zorginstituut) een onderzoeksvoorstel ingediend voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de volgende behandeling: Fampyra.
Het bij het Zorginstituut ingediend onderzoeksvoorstel bestond uit Nederlandse deelname aan beide hierboven genoemde onderzoeken:
Hoofdonderzoek:
A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study to assess the long-term efficacy and safety of prolonged release fampridine 10 mg, administered twice daily in subjects with MS. (ENHANCE; zie bijlage 1)
Nevenonderzoek:
A multicenter, multinational, observational study to collect information on safety and to document the drug utilization of Fampyra when used in routine medical practice. (LIBERATE; zie bijlage 2)
6. Op 24 februari 2015 heeft het Zorginstituut op basis van de overgelegde gegevens geconcludeerd dat de kwaliteit van het hoofdonderzoek voldoende is, als Nederlandse patiënten worden geïncludeerd in het hoofdonderzoek en een posthoc analyse m.b.t. fysiotherapie wordt toegevoegd.
7. Het Ministerie van VWS heeft aangegeven dat binnen voorwaardelijke toelating tot het basispakket een brede toegankelijkheid tot Fampyra dient te worden gegarandeerd, breder dan door de beperkte capaciteit van de ENHANCE en LIBERATE mogelijk is.
8. Op 4 augustus 2015 heeft Biogen bij het Zorginstituut een voorstel voor een tweede nevenonderzoek ingediend genaamd "Fampyra Treatment Monitoring Program" (zie bijlage 3), waarmee aanvullende gegevens verzameld worden en bredere toegang kan worden gegarandeerd.
9. Het hoofdonderzoek (de ENHANCE studie) betreft het onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van Fampyra bij volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).
Het eerste nevenonderzoek (de LIBERATE studie) betreft een observationeel onderzoek primair gericht op de veiligheid van Fampyra en inzicht in het gebruik van Fampyra bij de behandeling van volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) in de dagelijkse klinische praktijk.
Het tweede nevenonderzoek (het Fampyra Treatment Monitoring Program) betreft een patiëntenregistratie gericht op inzicht in het gebruik van Fampyra bij de behandeling van volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) in de dagelijkse klinische praktijk. Daarnaast worden de gegevens verzameld over mogelijke behandeling met fysiotherapie en/of oefen therapie.
10. De patiëntenvereniging(en) en de wetenschappelijke vereniging(en) zien het belang in van deze onderzoeken.
11. Partijen zijn – voor zover het de eigen rol en verantwoordelijkheid betreft - bereid om voor de uitvoering van het voorwaardelijke toelatingstraject en implementatie van zowel negatieve als positieve uitkomsten van dit traject een inspanningsverplichting aan te gaan, en de randvoorwaarden, waaronder deze zal plaats vinden, schriftelijk vast te leggen.
12. Het Zorginstituut heeft de totstandkoming van dit convenant begeleid en legt het convenant tezamen met zijn advies over de voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de behandeling over aan de minister, waarna de minister besluit om de behandeling al dan niet voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket.
13. Indien de minister een positief besluit neemt, gaat de voorwaardelijke toelating van de behandeling tot het basispakket in met ingang van de datum waarop het besluit tot wijziging van de regelgeving in werking treedt. Publicatie van deze wijziging vindt plaats in de Staatscourant.

PARTIJEN ERKENNEN HET VOLGENDE:

1. Voorwaardelijke toelating tot het basispakket is een tijdelijke toelating, onder voorwaarde van o.a. het doen van aanvullend onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van het geneesmiddel.
2. Het Zorginstituut monitort het verloop van het voorwaardelijke toelatingstraject. Het Zorginstituut rapporteert hierover jaarlijks aan de minister en adviseert zo nodig over het al dan niet voortzetten van de voorwaardelijke toelating.
3. De minister kan de voorwaardelijke toelating tussentijds beëindigen, bijvoorbeeld in geval van een trage inclusie, het mislukken van de follow-up, het overschrijden van de p*q-raming betreffende de voorwaardelijk toegelaten behandeling, een negatief CHMP opinie of als de (voorwaardelijke) handelsvergunning niet vernieuwd wordt. Of er reden is om het onderzoek voortijdig te beëindigen, is in principe ter beoordeling van de commissie die de onderzoeksprotocollen heeft goedgekeurd.
4. Het voorwaardelijke toelatingstraject kan als uitkomst hebben dat het Zorginstituut aan de hand van zijn beoordelingskader de minister adviseert om het geneesmiddel te laten opnemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) of om het geneesmiddel niet te laten opnemen in het GVS.
5. Gevolg van (tussentijdse) beëindiging van de voorwaardelijke toelating en de beslissing van de minister om de behandeling niet te laten opnemen in het GVS is dat de behandeling niet langer voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt. In dat geval zal een op de situatie toegesneden exit-strategie en heldere communicatie aan de patiënten moeten volgen.

PARTIJEN SPREKEN HET VOLGENDE AF:

Artikel 1. Commitment

1. Partijen spannen zich ervoor in om – voor zover het de eigen rol en verantwoordelijkheid betreft – het voorwaardelijke toelatingstraject succesvol te laten verlopen en zullen zich houden aan de hierna volgende specifieke afspraken, voor zover op hen van toepassing.

Artikel 2. Uitvoering hoofdonderzoek

1. Het hoofdonderzoek wordt uitgevoerd door de onderzoekers overeenkomstig het onderzoeksprotocol getiteld: "A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study to assess the long-term efficacy and safety of prolonged release fampridine 10 mg, administered twice daily in subjects with MS. (ENHANCE)", verder te noemen het hoofdonderzoek (zie bijlage 1).
Het ENHANCE onderzoeksprotocol is gepubliceerd op:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02219932?term=%22fampridine%22+AND+%22ENHANCE%22&rank=1>
Het met het EMA afgestemde onderzoeksprotocol is definitief en kan niet worden gewijzigd.
2. De METC/CCMO heeft het hoofdonderzoek goedgekeurd en de deelnemende ziekenhuizen hebben hun goedkeuring verleend voor de uitvoering van het hoofdonderzoek in de eigen instelling.
3. Het hoofdonderzoek betreft het onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Fampyra bij volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) De primaire en secundaire uitkomstmaten van de het hoofdonderzoek zijn beschreven in het onderzoeksprotocol (zie bijlage 1).
De primaire uitkomstmaat is: - Het aandeel van patiënten dat, na 24 weken behandeling, een gemiddelde verbetering op de MS Walking Scale-12 (MSWS-12) van ≥ 8 punten bereikt t.o.v. de uitgangswaarde (= responder).
De secundaire uitkomstmaten zijn:
- Het aandeel van patiënten dat, na 24 weken behandeling, een gemiddelde verbetering op Timed Up & Go-snelheid bereikt van ≥ 15 % t.o.v. de uitgangswaarde.- De verandering t.o.v. de uitgangswaarde, na 24 weken behandeling, op de volgende: Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29) fysieke score; Berg Balance Scale; en ABILHAND.

4. Van een klinisch relevant effect voor een patiënt is sprake indien er een verbetering is van 8 punten of meer in de MSWS-12 ten opzichte van de uitgangswaarde. Van een klinisch significant verschil t.o.v. de vergelijkende arm is sprake als het percentage responders in de interventie-arm 14,5% hoger is dan in de controle-arm. Het Zorginstituut zal het statistisch significant verschil t.o.v. de vergelijkende arm, zoals deze in ENHANCE protocol is gedefinieerd, afwegen tegen de eventuele negatieve gevolgen van de behandeling bij het bepalen van de therapeutische waarde van het geneesmiddel.
6. De volgende partij financiert het hoofdonderzoek: Biogen. De resultaten van dit onderzoek zullen in het kader van de herbeoordeling van de voorwaardelijke handelsvergunning worden aangeboden aan de Europese registratieautoriteiten.
7. Biogen heeft in 2014 besloten tot Nederlandse deelname aan de ENHANCE studie met het oog op een mogelijk voorwaardelijk toelatingstraject. Bij ondertekening van dit convenant is het ENHANCE onderzoek al in Nederland van start gegaan (eerste patiënt is in april 2015 gerandomiseerd en in augustus 2015 is de inclusie gestopt). Gedurende deze periode (april-augustus 2015) zijn 22 patiënten in Nederland in de ENHANCE studie geïnccludeerd.
8. In het placebo-gecontroleerde hoofdonderzoek wordt de behandeling met Fampyra door Biogen gefinancierd: voor de deelnemende patiënten wordt Fampyra beschikbaar gesteld als studiemedicatie.
9. Patiënten die de follow-up periode van ENHANCE studie hebben doorlopen en de behandeling met Fampyra wensen te continueren wordt de mogelijkheid geboden om aan het tweede nevenonderzoek mee te doen.

Artikel 3. Uitvoering eerste nevenonderzoek

1. Het eerste nevenonderzoek wordt uitgevoerd door onderzoekers overeenkomstig het onderzoeksprotocol getiteld "A multicenter, multinational, observational study to collect information on safety and to document the drug utilization of Fampyra when used in routine medical practice. (LIBERATE)", verder te noemen het eerste nevenonderzoek (zie bijlage 2).
Het LIBERATE onderzoeksprotocol is gepubliceerd op <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01480063?term=LIBERATE&rank=2>
2. De internationale observationele LIBERATE studie wordt alleen opgestart in landen waar Fampyra onder vergoeding voor MS patiënten beschikbaar is. Om die reden zouden de potentiële deelnemende ziekenhuizen aan LIBERATE pas worden benaderd, nadat overeenstemming over de voorwaardelijke toelating van Fampyra via dit convenant is bereikt en het besluit van de minister VWS is gepubliceerd. Op verzoek van ministerie VWS zijn 10 van de potentiële deelnemende ziekenhuizen (zie bijlage 4) gevraagd dit convenant mede te ondertekenen om de intentie voor deelname aan het onderzoek vast te leggen. Voor elk van de overige potentiële deelnemende ziekenhuizen geldt dat zij pas aan het nevenonderzoek kunnen deelnemen nadat de rechtsgeldige vertegenwoordiger het convenant per addendum heeft ondertekend en dit via het Zorginstituut bij ministerie VWS is ingediend.
3. De METC goedkeuring en de goedkeuring van elk van de deelnemende instellingen voor de uitvoering van het eerste nevenonderzoek in de eigen instellingen worden opgestuurd naar het Zorginstituut via per ziekenhuis ondertekend addendum bij het convenant.
4. Het eerste nevenonderzoek betreft een observationeel onderzoek primair gericht op de veiligheid van Fampyra en inzicht in het gebruik van Fampyra bij de behandeling van volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) in de dagelijkse klinische praktijk. Deze studie is in samenspraak met het EMA vormgegeven.
5. De primaire en secundaire uitkomstmaten van het eerste nevenonderzoek zijn beschreven in het onderzoeksprotocol (zie bijlage 2):
Primaire uitkomstmaat:
- Incidentie van bijwerkingen (SAEs / AEs);
Secundaire uitkomstmaten:
- informatie over het gebruik van Fampyra in de dagelijkse klinische praktijk (bv. demografische gegevens, ziektegeschiedenis, eerdere en gelijktijdige behandelingen, zie protocol LIBERATE 6.6.6., bijlage 2);
- verandering in de tijd van de door de behandelende arts gerapporteerde impressie over een verbetering van het loopvermogen van de patiënt, aan de hand van de Clinical Global

- Impression of Improvement (CGI-I) of walking ability;
- verandering in de tijd van de door de patiënt gerapporteerde impact van MS op fysieke en psychologische aspecten, aan de hand van de Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29). De volgende partij financiert het eerste nevenonderzoek: Biogen. De resultaten van dit onderzoek zullen in het kader van de herbeoordeling van de voorwaardelijke handelsvergunning worden aangeboden aan de Europese registratieautoriteiten. De resultaten van het onderzoek zullen in de EPAR worden verwerkt.
6. De zorgverleners verbonden aan de aan het eerste nevenonderzoek deelnemende ziekenhuizen includeren en behandelen de patiënten overeenkomstig het onderzoeksprotocol. Zij leggen aan de patiënten - als onderdeel van de informed consent-procedure – uit:
- dat de interventie zorg betreft waarvan de effectiviteit (de gunstige en ongunstige effecten/bijwerkingen/risico's) nog verder wordt onderzocht en die slechts tijdelijk en onder bepaalde voorwaarden vanuit de basisverzekering wordt vergoed;
 - dat deelname aan het eerste nevenonderzoek in principe vereist is om in aanmerking te komen voor vergoeding van de interventie ten laste van de basisverzekering;
 - dat in een aantal in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering opgenomen uitzonderingssituaties, vergoeding van de interventie vanuit de basisverzekering ook mogelijk is in geval van deelname aan het nevenonderzoek¹;
 - dat de mogelijkheid bestaat dat de voorwaardelijke toelating interventie tussentijds wordt beëindigd of dat de interventie aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating niet wordt opgenomen in het GVS, in welke gevallen deze interventie niet meer vergoed wordt vanuit de basisverzekering;
 - dat patiënten over dit laatste zo spoedig mogelijk worden geïnformeerd, alsmede over de eventuele gevolgen daarvan voor de verdere zorgverlening aan de patiënt. Daarbij worden de in artikel 10 gemaakt afspraken over implementatie van de positieve of negatieve gevolgen van het voorwaardelijke toelatingstraject in aanmerking genomen.
7. Patiënten kunnen vanuit elke andere instelling in Nederland verwezen worden naar de aan het nevenonderzoek deelnemende ziekenhuizen voor eventuele behandeling en deelname aan het nevenonderzoek.

Artikel 4. Uitvoering tweede nevenonderzoek

1. Het tweede nevenonderzoek wordt uitgevoerd door Biogen Netherlands BV overeenkomstig het zorgprotocol "Fampyra Treatment Monitoring Program" verder te noemen het tweede nevenonderzoek (zie bijlage 3). Het protocol kan alleen met instemming van het Zorginstituut worden gewijzigd.
2. Het tweede nevenonderzoek geeft inzicht in het gebruik van Fampyra bij de behandeling van volwassen patiënten met MS met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) in de dagelijkse klinische praktijk. Daarnaast worden de gegevens verzameld over al dan niet gelijktijdige behandeling met fysiotherapie/oefentherapie.
3. De uitkomstmaten van het tweede nevenonderzoek zijn de duur van behandeling met Fampyra in de dagelijkse klinische praktijk, en proportie van de patiënten die al dan niet gelijktijdig worden behandeld met fysiotherapie/oefentherapie.
4. De volgende partij financiert het tweede nevenonderzoek: Biogen. De resultaten van het tweede nevenonderzoek zullen tegelijkertijd met die van het hoofdonderzoek en het eerste nevenonderzoek, na de CHMP uitspraak, worden aangeboden aan het Zorginstituut, uiterlijk 6 maanden voor afloop van de voorwaardelijke toelating bij het Zorginstituut.
5. De zorgverleners verbonden aan de aan het tweede nevenonderzoek deelnemende ziekenhuizen includeren en behandelen de patiënten overeenkomstig de productinformatie (SPC) van Fampyra. Zij leggen aan de patiënten - als onderdeel van de informed consent-procedure – uit:
 - dat de interventie zorg betreft waarvan de effectiviteit (de gunstige en ongunstige

¹ Deze uitzonderingssituaties zijn:

1°. de verzekerde voldoet niet, behoudens de zorginhoudelijke criteria, aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,

2°. de verzekerde heeft niet deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd, of

3°. de verzekerde heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek zonder de zorg te hebben ontvangen en de deelname aan het hoofdonderzoek voor die verzekerde is voltooid.

Zie artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering.

- effecten/bijwerkingen/risico's) nog verder wordt onderzocht en die slechts tijdelijk en onder bepaalde voorwaarden vanuit de basisverzekering wordt vergoed;
- dat deelname aan het tweede nevenonderzoek in principe vereist is om in aanmerking te komen voor vergoeding van de interventie ten laste van de basisverzekering;
 - dat in een aantal in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering opgenomen uitzonderingssituaties, vergoeding van de interventie vanuit de basisverzekering ook mogelijk is in geval van deelname aan het nevenonderzoek²;
 - dat de mogelijkheid bestaat dat de voorwaardelijke toelating interventie tussentijds wordt beëindigd of dat de interventie aan het einde van de periode van voorwaardelijke toelating niet wordt opgenomen in het GVS, in welke gevallen deze interventie niet meer vergoed wordt vanuit de basisverzekering;
 - dat patiënten over dit laatste zo spoedig mogelijk worden geïnformeerd, alsmede over de eventuele gevolgen daarvan voor de verdere zorgverlening aan de patiënt. Daarbij worden de in artikel 9 gemaakt afspraken over implementatie van de positieve of negatieve gevolgen van het voorwaardelijke toelatingstraject in aanmerking genomen.
6. Voor de uitvoering van het tweede nevenonderzoek zullen in eerste instantie alleen de LIBERATE centra benaderd worden. Patiënten uit andere zorginstellingen in Nederland kunnen verwezen worden naar de aan beide nevenonderzoeken deelnemende ziekenhuizen. Op deze wijze wordt de volgorde van deelname aan de nevenonderzoeken (zie Artikel 6. Tijdsplan) gegarandeerd. Indien nodig, bijvoorbeeld uit capaciteits- en/of logistieke overwegingen, kan het aantal aan het tweede nevenonderzoek deelnemende centra uitgebreid worden naar andere ziekenhuizen.

Artikel 5. Toegankelijkheid van de zorg

1. Partijen zijn zich ervan bewust en hebben er bij het maken van de afspraken in het convenant rekening mee gehouden dat:
 - de minister het van belang vindt dat verzekerden die voldoen aan de zorginhoudelijke criteria in het onderzoeksprotocol, maar om bepaalde redenen niet de mogelijkheid hebben om aan het hoofdonderzoek mee te doen, wel de interventie (vergoed) kunnen krijgen onder o.a. de voorwaarde dat men deelneemt aan een nevenonderzoek, en
 - de minister het gewenst vindt dat het aanbod van de voorwaardelijk toegelaten zorg in beginsel redelijk over het land wordt verspreid.
2. Naar schatting zijn er gedurende de 2 jarige periode van voorwaardelijke toelating in totaal 2700 patiënten met MS die in aanmerking komen voor behandeling met Fampyra.
3. Partijen hebben in verband hiermee de volgende afwegingen en keuzes gemaakt:
 - de maximale capaciteit van het eerste nevenonderzoek bedraagt naar schatting 600 patiënten (20-25 deelnemende centra, 20 tot 30 patiënten per centrum). Naar verwachting zullen al deze patiënten in 2016 instromen.
 - het aantal mogelijk te includeren patiënten voor het tweede nevenonderzoek bedraagt naar schatting 2100, waarbij deze patiënten in 2016 en 2017 zullen instromen
 In totaal, gedurende de periode van de voorwaardelijke toelating, zullen naar verwachting maximaal 2700 patiënten gebruik maken van Fampyra-behandeling; Het aantal deelnemende ziekenhuizen aan de nevenonderzoeken bedraagt:
 - * 20-25 ziekenhuizen aan het eerste nevenonderzoek (LIBERATE) met een goede geografische spreiding van de centra over heel Nederland; follow-up periode maximaal twee jaar. De deelnemende ziekenhuizen zullen zodanig geografisch verspreid zijn dat de reistijden voor patiënten als acceptabel kunnen worden beschouwd.;
 - * 20-25 ziekenhuizen aan het tweede nevenonderzoek (in principe dezelfde centra als de LIBERATE centra), met mogelijkheid tot uitbreiding indien nodig; follow-up periode tot het einde van de voorwaardelijke toelating.

² Deze uitzonderingssituaties zijn:

1°. de verzekerde voldoet niet, behoudens de zorginhoudelijke criteria, aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,
 2°. de verzekerde heeft niet deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd, of
 3°. de verzekerde heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek zonder de zorg te hebben ontvangen en de deelname aan het hoofdonderzoek voor die verzekerde is voltooid.

Zie artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering.

Artikel 6. Tijdpad

1. De onderzoekers verzoeken de minister om het voorwaardelijke toelatingstraject pas op 1 april 2016 van start te laten gaan om een brede toegankelijkheid met de goede geografische spreiding van aan de nevenonderzoeken deelnemende centra te garanderen. De voorafgaande periode wordt gebruikt om het merendeel van de deelnemende centra te initiëren en substantieel aantal centra tegelijk met het eerste nevenonderzoek te laten beginnen.
2. De totale duur van de voorwaardelijke toelating bedraagt 2 jaar (van 1 april 2016 tot 1 april 2018), inclusief de zes maanden die het Zorginstituut nodig heeft voor het vaststellen van zijn standpunt.
3. De periode van inclusie van patiënten in het hoofdonderzoek is beëindigd op 26 augustus 2015.
4. De periode van follow-up voor het hoofdonderzoek bedraagt 24 weken.
5. De periode van analyse van data en verwerking van resultaten bedraagt 1 jaar. De resultaten zullen in het kader van de Europese herbeoordeling eerst aan CHMP/EMA aangeboden worden. Na de positieve CHMP opinie zullen de resultaten van het hoofdonderzoek aan het Zorginstituut aangeboden worden.
6. De verwachte maximale duur van de (her)beoordeling door de CHMP/EMA voor de definitieve handelsvergunning bedraagt zes maanden. Binnen 2 maanden na het verkrijgen van een positieve opinie van de CHMP, doch uiterlijk zes maanden voor het einde van de periode van voorwaardelijke toelating, levert Biogen een aanvraag voor vergoeding³ in bij het Zorginstituut, waarin de nieuwe (kosten)effectiviteitsgegevens zijn opgenomen. Het Zorginstituut zal binnen zes maanden nadat de aanvraag voor vergoeding is ingediend, een uitspraak doen over de therapeutische waarde van het geneesmiddel.⁴
7. De start, looptijd en fasen van het **eerste nevenonderzoek** zijn als volgt. Inclusie in het eerste nevenonderzoek is in principe mogelijk vanaf de formele start van het voorwaardelijke toelatingstraject, per wijziging van de Regeling Zorgverzekering, beoogd per 1 april 2016. Vanwege logistieke redenen zullen mogelijk niet alle deelnemende onderzoekscentra per deze datum kunnen starten, er wordt gestreefd naar start in minimaal 15 centra met goede geografische spreiding van deze centra over heel Nederland, en start in de overige centra binnen 3 maanden na de formele start van het voorwaardelijke toelatingstraject.
De studieduur is maximaal 2 jaar, met een minimale follow-up periode van 1 jaar. De inclusieperiode voor het eerste nevenonderzoek eindigt op de dag na publicatie van het besluit van de Europese Commissie (EC), of zoveel eerder als per wanneer de maximale capaciteit van het nevenonderzoek is bereikt.
8. De resultaten van het eerste nevenonderzoek zullen in het kader van de Europese herbeoordeling eerst aan CHMP/EMA aangeboden worden. Na de positieve CHMP opinie zullen de resultaten van het nevenonderzoek aan het Zorginstituut aangeboden worden.
9. De start, looptijd en fasen van het **tweede nevenonderzoek** zijn als volgt. Inclusie in het tweede nevenonderzoek is in principe mogelijk vanaf de formele start van het voorwaardelijke toelatingstraject, per wijziging van de Regeling Zorgverzekering. Eerst zal de maximale capaciteit van 600 patiënten in het eerste nevenonderzoek eerst gebruikt worden alvorens patiënten kunnen instromen in het tweede nevenonderzoek. Uitzondering op deze volgorde zijn patiënten die niet aan inclusiecriteria van het eerste nevenonderzoek voldoen. Dit betreft dan patiënten die bij aanvang van Voorwaardelijke Toelating reeds worden behandeld met Fampyra. Dit betreft naar schatting 110 patiënten die hun behandeling met Fampyra zelf betalen en de 22 patiënten die de follow-up periode van ENHANCE studie hebben doorlopen.
De periode van inclusie van patiënten voor het tweede nevenonderzoek loopt door tot het einde van voorwaardelijk toelatingstraject en/of tot de beoordeling door het Zorginstituut en definitieve opname van Fampyra in het basis pakket.

³ Meer informatie over de vergoedingsaanvraag kan gevonden worden op

<http://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/werkwijze+pakketbeheer/beoordeling+geneesmiddelen/dossiereisen>

⁴ Uiterlijk 2,5 maanden voor einde voorwaardelijke toelatingstraject zal het Zorginstituut de conceptversie van de rapporten aan partijen sturen. Deze partijen hebben vervolgens maximaal 4 weken op te reageren op de conceptversie van de rapporten.

10. De resultaten van het tweede nevenonderzoek worden tegelijk met de resultaten van het hoofdonderzoek en het eerste nevenonderzoek aangeleverd bij het Zorginstituut.
11. Bij een negatief besluit van de EC eindigt ook de periode van voorwaardelijke toelating.

Artikel 7. Voorlichting door patiëntenvereniging(en)

De patiëntenvereniging(en) geven - op verzoek of eigen initiatief - voorlichting over de voorwaardelijk toegelaten behandeling en de daarbij geldende voorwaarden voor vergoeding aan patiënten. De inhoud van deze voorlichting stemt overeen met hetgeen is vermeld in artikel 3, lid 6 en artikel 4, lid 5 van het convenant.

Artikel 8. Monitoring en jaarlijkse rapportage

1. Biogen en de MS werkgroep van de NVN organiseren minimaal twee keer per jaar een bijeenkomst om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen met elkaar te bespreken. Een vertegenwoordiging van elke bij dit convenant betrokken partijen neemt deel aan deze zogenoemde klankbordgroep. Een vertegenwoordiging van het Zorginstituut en van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) wordt uitgenodigd om als waarnemer deel te nemen aan de bijeenkomsten van de klankbordgroep.
2. Ten behoeve van dit overleg levert Biogen tijdig een voortgangsrapportage aan, waarin in ieder geval de volgende onderwerpen aan bod komen:
 - aantal deelnemende centra;
 - volledigheid van dataregistratie;
 - aantal geïncludeerde patiënten per centrum;
 - naleving van de afspraken in het convenant;
 - relevante (inter)nationale ontwikkelingen betreffende de (kosten)effectiviteit van de voorwaardelijk toegelaten behandeling;
 - kosten van de behandeling (prijs en volume).
3. Biogen zorgt voor verslaglegging van de bijeenkomsten van de klankbordgroep.
4. Het Zorginstituut stelt zich aan de hand van de voortgangsrapportages en de bespreking daarvan in de bijeenkomsten van de klankbordgroep op de hoogte van de voortgang van de onderzoeken alsmede van de kwaliteit van de tot dan toe verkregen data. Het Zorginstituut rapporteert jaarlijks aan de minister over het verloop van het voorwaardelijke toelatingsproject, waaronder het kostenbeslag van de inmiddels geleverde behandeling (prijs en volume), en adviseert zo nodig over het al dan niet voortzetten van de voorwaardelijke toelating. Partijen verschaffen op verzoek van het Zorginstituut de voor het opstellen van deze jaarlijkse rapportage benodigde actuele informatie.
5. Indien er tijdens het jaar onverhoopt problemen ontstaan m.b.t. (de in dit convenant opgenomen afspraken over de uitvoering van) de onderzoeken resp. het voorwaardelijke toelatingstraject, melden partijen dit direct aan het Zorginstituut.

Artikel 9. Declaratie, distributie geneesmiddel en vergoeding van de behandeling

1. Voor de duur van de periode van voorwaardelijke toelating is Biogen met het Ministerie VWS een tijdelijke gereduceerde prijs overeengekomen van €151,31 per 4 weken (AIP, excl. BTW).
2. De distributie van Fampyra vindt plaats via de centrale apotheek van Brocacef Zorglogistiek. De behandelende neuroloog stuurt het recept aan de centrale apotheek van Brocacef Zorglogistiek. Brocacef Zorglogistiek checkt of de patiënt in aanmerking komt voor vergoeding uit het basispakket en zorgt voor de aflevering van Fampyra aan de patiënt.
3. Zoals beschreven in Artikel 5. Toegankelijkheid van de zorg, komen naar schatting in totaal 2700 patiënten in aanmerking voor de behandeling met Fampyra gedurende de voorwaardelijke toelatingsperiode.
4. Rekening houdend een responder rate van 70% zal het maximale kostenbeslag voor beide nevenonderzoeken in 2016 €0,8 miljoen bedragen, in 2017 €3,0 miljoen en in 2018 €0,9 miljoen, waarmee het geschatte totale maximale kostenbeslag voor de periode van voorwaardelijke toelatingsperiode uitkomt op maximaal €4,6 miljoen. Deze raming is

gebaseerd op de duur van de periode van de voorwaardelijke toelating van 1 april 2016 tot 1 april 2018.

5. De drie onderzoeken (ENCHANCE, LIBERATE en het zorgprogramma) bieden in principe de mogelijkheid voor alle patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling met Fampyra om van deze therapie gebruik te maken. Hiermee wordt uitgesloten dat er patiënten zijn die tijdens voorwaardelijke toelating niet in aanmerking komen voor deelname aan de studie en waarbij de behandeling niet vergoed wordt. Fampyra is een chronische behandeling en wordt gecontinueerd zolang de patiënt er baat bij heeft en aan de behandelcriteria voldoet. Wanneer bij het einde van de voorwaardelijke periode de minister besluit om Fampyra niet in het basispakket op te nemen zal de patiënten de mogelijkheid geboden worden om op eigen kosten de behandeling voort te zetten; of in overleg van de patiënt met de zorgverlener besluiten tot beëindiging van de behandeling. De uitleg hierover zal in het informed consent opgenomen worden.

Artikel 10. Implementatie van de uitkomsten van voorwaardelijke toelatingstraject

1. Het voorwaardelijke toelatingstraject kan als uitkomst hebben dat het geneesmiddel wordt opgenomen in het GVS.
2. Implementatie van deze positieve uitkomst van het voorwaardelijke toelatingstraject wordt bevorderd door publicatie van de resultaten in de EPAR, presentatie van de studieresultaten door Biogen op (inter)nationale wetenschappelijke bijeenkomsten en relevante (multidisciplinaire) congressen, publicatie van de studieresultaten in een peer reviewed (inter)nationaal tijdschrift en in landelijke tijdschriften van relevante zorgprofessionals en patiëntenverenigingen, en/of het opnemen van een aanbeveling over de behandeling in de relevante richtlijn(en). Elk van de bij het convenant betrokken partij is verantwoordelijk voor dat deel van de implementatie dat bij de eigen rol behoort. Partijen stemmen in een bijeenkomst van de klankbordgroep de te ondernemen activiteiten op elkaar af.
3. Het voorwaardelijke toelatingstraject kan ook als uitkomst hebben dat het geneesmiddel niet vanuit de basisverzekering mag worden vergoed. Dit laatste geldt ook als de minister de voorwaardelijke toelating tot het pakket tussentijds heeft beëindigd.
4. Het bepaalde in lid 2 is van overeenkomstige toepassing op de implementatie van de negatieve uitkomsten van het voorwaardelijke toelatingstraject.

Artikel 11. Wijzigingen en aanvullingen convenant

Wijzigingen van of aanvullingen op de bepalingen van dit convenant worden van kracht door ondertekening door alle partijen van het document waarin de wijzigingen of aanvullingen zijn opgenomen. Dit document wordt aan dit convenant gehecht en geacht daarvan deel uit te maken. Partijen geven wijzigingen en aanvullingen direct door aan het Zorginstituut.

Artikel 12. Inwerkingtreding convenant

Dit convenant treedt in werking met ingang van de dag waarop het besluit van de minister van VWS tot voorwaardelijke toelating van de behandeling tot het basispakket in werking treedt en geldt voor de duur van de voorwaardelijke toelating van de behandeling tot het basispakket.

Bij dit convenant behoren de volgende bijlagen:

1. Onderzoeksprotocol ENHANCE
2. Onderzoeksprotocol LIBERATE
3. Fampyra Treatment Monitoring Program protocol
4. Lijst met potentiële deelnemende centra LIBERATE

Aldus overeengekomen en ondertekend,

MS Vereniging Nederland

H. van der Weide, directeur

Datum:

Plaats:

Nationaal MS Fonds

A. van der Zande, directeur

Datum:

Plaats:

**Nederlandse Vereniging voor
Neurologie**

Dr. S.C. Tromp, voorzitter

Datum:

Plaats:

Biogen Netherlands BV

Mr. E.E. Lysen, Managing Director

Datum:

Plaats:

VU Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. J. Killestein

Datum:

Plaats:

Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

Dr. J. P. Mostert

Datum:

Plaats:

Amphia Ziekenhuis, Breda

Dr. R. Van Dijk

Datum:

Plaats:

Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Dr. E.Th.L. van Munster

Datum:

Plaats:

Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Dr. G.J.D. Hengstman

Datum:

Plaats:

**Universitair Medisch Centrum
Groningen, Groningen**

Dr. D.J. Heersema

Datum:

Plaats:

**Medisch Centrum Leeuwarden,
Leeuwarden**

Dr. L.G.F. Sinnige

Datum:

Plaats:

**St. Antoniusziekenhuis,
Nieuwegein**

Dr. E.L.J. Hoogervorst

Datum:

Plaats:

Maastad Ziekenhuis, Rotterdam

Dr. J.W.B. Moll

Datum:

Plaats:

**Zuyderland Atrium-Orbis Medisch
Centrum, Sittard**

Prof. R.M.M. Hupperts

Datum:

Plaats: