

**Antwoorden van de aanvrager op de vragen gesteld in het beoordelingsrapport 60 door de  
Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen**

**I. ALGEMEEN: DE MEERWAARDE VAN NATALIZUMAB**

Natalizumab is een innovatief geneesmiddel en behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse, bekend als Selectieve Adhesie Molecuul Inhibitoren (SAM inhibitoren).

In het CTG rapport dag 60 wordt de waarde van Tysabri teruggebracht tot een gelijkstelling aan een behandeling met interferon-beta of mitoxantrone, wat ons inziens, de waarde van deze nieuwe chemische entiteit onverantwoord afzwakt:

1. Gebaseerd op de consistente 1-jaars resultaten van de AFFIRM-studie werd een versnelde registratie door de FDA toegekend.
2. Het is tijdens de Europese registratieprocedure, gebaseerd op deze AFFIRM-studie (2 jaars resultaten- zie hieronder) en de ADD-ON studie (Sentinel), dat er 3 gevallen van Progressieve Multifocale Leukoencephalopathie (PML) werden gedetecteerd (2 in de Sentinel studie zelf en 1 in een ander indicatiegebied). Een internationaal panel van experts op gebied van MS en PML hebben een grootschalige herevaluatie uitgevoerd inzake de veiligheid van het product in samenspraak met zowel de FDA en de EMEA. (meer dan 3400 patiënten behandeld met Tysabri kritisch bekeken). Geen enkel ander geval van PML werd gevonden. **De EMEA heeft \_\_\_\_\_ beslist om Tysabri te registreren voor deze groepen van MS patiënten waarvoor de benefit/risk balans voldoende uitgesproken was : vandaar beide officieel goedgekeurde indicaties:**
  - o **patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon (SOT populatie)**
  - o **patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose (RES populatie)**

Hiervoor verwijzen we tevens naar de EPAR ingesloten in bijlage 4 van ons oorspronkelijk aanvraagdossier dd. 10.01.2007 en de Clinical list of Questions and Answers van de EMEA (referentie 3 uit ons oorspronkelijk aanvraagdossier en bij dit antwoord opnieuw ingesloten in bijlage 1).

De meerwaarde van Tysabri wordt aldus bepaald door de positieve benefit/risk balans voor bovenstaande patiëntengroepen. Zoals verder wordt besproken zijn de 3 gevallen van PML, mits nauwkeurige screening en follow-up in een risico-management programma voorzien voor alle met Tysabri behandelde patiënten, ondergeschikt aan de aanzienlijke therapeutische meerwaarde die Tysabri biedt aan MS patiënten waarvoor er de dag van vandaag nog een grote medische behoefte bestaat. Vandaar dat de EMEA registratietoekenning verleende voor Tysabri.

3. De superieure werkzaamheid van Tysabri werd aangetoond in beide bovenstaande grootschalige studies :

**AFFIRM studie – NEJM, 2006 (p. 31 van ons aanvraagdossier dd. 10.01.2007)**

Gerandomiseerd, dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek bij RRMS, 942 patiënten en 2 jaar behandeling met natalizumab monotherapie of placebo. De Affirm studie toont volgende significante resultaten:

- ✚ Tysabri geeft een 68% reductie van het aantal relapsen per jaar over een periode van 2 jaar.
- ✚ Tysabri reduceert de progressie van invaliditeit met 54% na 2 jaar.
- ✚ Tysabri vertoont een significante werkzaamheid op de verschillende MRI parameters op de levenskwaliteit (gemeten met MSQL en SF 36) en op de hospitaalopnames.

De post hoc analyse uitgevoerd .....omwille van de grote medische behoefte bij een kleine groep patiënten (RES patiënten) met 2 of meer relapsen gedurende het laatste jaar en 1 of meer Gadolinium aangekleurde lesies (209 patiënten) toont eveneens volgende significante resultaten :

- ✚ Tysabri reduceert het aantal relapsen met 81%.
- ✚ Tysabri reduceert de progressie van de invaliditeit met 64% na 2 jaar,

**SENTINEL studie – NEJM 2006 (p. 42 van ons aanvraagdossier dd. 10.01.2007)**

Gerandomiseerde, dubbelblinde studie over 2 jaar waarin de veiligheid en effectiviteit van de combinatie van natalizumab/interferon beta-1a versus placebo/interferon beta-1a is onderzocht, bij 1171 RRMS patiënten reeds onder interferon beta-1a behandeling en die nog steeds 1 of meer relapsen vertoonden gedurende het laatste jaar. De Sentinel studie toont o.a. de volgende significante resultaten:

- ✚ Reductie van de progressie van de invaliditeit met 24% na 2 jaar
- ✚ Reductie van het relapspercentage op jaarbasis met 54 % na 2 jaar

Beide studies werden in 2006 gepubliceerd in the New England Journal of Medicine (zie ook referentie 30 en 31 ingesloten in het aanvraagdossier dd. 22.01.2007).

4. Tysabri wordt algemeen goed verdragen en er waren slechts weinig patiënten genoodzaakt bovenstaande studies te beëindigen ten gevolge van neveneffecten. Ook het aantal natalizumab antilichamen is beperkt: slechts bij 6 % van de patiënten komen persistente

antilichamen voor (zie ook verder bij de specifieke commentaren op p.32 van het CTG rapport en het antwoord op vraag 6).

5. er bestaat vandaag een grote medische behoefte aan een behandeling voor MS die beter werkzaam is, goed verdragen wordt en gemakkelijker is in gebruik (zowel qua toedieningsweg als -frequentie) dan de huidige behandelmogelijkheden met immunomodulatoren en mitoxantrone. Mitoxantrone is in verschillende andere landen zelfs niet geregistreerd voor MS (UK en Nederland, in Duitsland is het wel geregistreerd maar enkel voor Secundair MS en progressief MS); in de landen waar het echter wel geregistreerd is, is het gebruik uiterst beperkt vanwege het grote risico op ernstige bijwerkingen zoals cardiotoxiciteit, leukemie of maligniteiten (zie ook verder bij de antwoorden op de specifieke vragen uit het CTG rapport).

## **II SPECIFIEKE COMMENTAREN / OBJECTIES EN TEGENVOORSTELLEN** **OP HET CTG DAG 60 RAPPORT**

*Pagina 22 in het CTG rapport:*

*in het ingekaderde stuk: "Uit niet-gemotiveerde post-hoc analyse..." en op het einde van diezelfde § :  
"Het is spijtig dat deze post-hoc analyse niet gemotiveerd werd."*

Zoals o.a. beschreven op p. 41 en de referentie 3. van en ingesloten in ons aanvraagdossier van 10.01.2007, is deze post-hoc analyse wel degelijk gemotiveerd \_\_\_\_\_, om een evaluatie uit te voeren bij patiënten met een zeer actieve vorm van RRMS. Dit is die kleine groep patiënten met een hoge medische behoefte, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende schubs in één jaar en met 1 of meer met gadolinium aangekleurde laesies op de hersen MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI (zie rubriek 5.1 van de SKP). Het is deze groep van patiënten die uiteindelijk mede zijn aanvaard als officiële indicatie door de EMEA.

We verwijzen tevens naar het antwoord hieronder op vraag 1. p.36 van het CTG rapport en sluiten u nogmaals de referentie 3 uit ons oorspronkelijk aanvraagdossier in (bijlage 1).

Pagina 25 in het CTG rapport:

*In het ingekaderde stuk over veiligheid: "Gebruik van natalizumab gaat gepaard met een verhoogd risico van PML..." en "Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer"*

Dit kunnen we niet onderschrijven en wordt ook niet bevestigd in de officieel goedgekeurde SKP (rubriek 4.4) die als volgt stelt : "Gebruik van natalizumab is in verband gebracht met een verhoogd risico op PML..." en "Het algemeen veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met placebo." Immers, zoals aangegeven op p. 44 van ons aanvraagdossier dd. 10.01.2007 wordt Tysabri over het algemeen goed verdragen. Slechts een klein aantal personen (5,8 %) zette de behandeling stop omwille van nevenwerkingen, bij placebo was dit 4,8 %; deze cijfers worden ook opgenomen in de officieel goedgekeurde SKP ( rubriek 4.8).

Het risico op PML wordt volgens Yousry et al. (referentie 41, ingesloten in ons aanvraagdossier van 10.01.2007) geschat op 1/1000 gevallen. Om dit risico zo beperkt mogelijk te houden, is er in samenspraak met de EMEA een uitgebreid Risico-management programma opgesteld in de verschillende landen waar Tysabri reeds op de markt is. Ook in België zal dit programma opstarten van zodra Tysabri ter beschikking van de Belgische patiënten zal komen.

**We willen benadrukken dat 2 van de 3 PML gevallen optraden in de Sentinel-studie waarin Tysabri in combinatie met interferon beta-1a werd onderzocht; het derde geval werd post-hoc in een ander indicatiegebied (ziekte van Crohn) vastgesteld bij een patiënt met een lange voorgeschiedenis van behandeling met immunosuppressiva; vandaar dat de EMEA Tysabri ook enkel als monotherapie heeft goedgekeurd.**

Pagina 26 in het CTG rapport:

*In het ingekaderde stuk : "De toepasbaarheid van natalizumab is beperkt door de toegekende indicaties (2 subgroepen van patiënten met RRMS) en anderzijds door zijn veiligheidsprofiel (PML...)"*

Beter zou zijn te stellen dat : "De toepasbaarheid van natalizumab is beperkt door de toegekende indicaties (2 subgroepen van patiënten met RRMS) vanwege zijn veiligheidsprofiel (PML...)." Immers, zoals hierboven reeds besproken (en ook verder als antwoord op vraag 1) zijn de 2 officieel door de EMEA goedgekeurde subgroepen er pas gekomen nadat de 3 gevallen van PML aan het licht waren gekomen. Op dat moment werd **in het belang van de patiënten, gekozen voor die patiënten die het meeste baat hebben bij een behandeling met Tysabri en werden de 2 groepen gedefinieerd.**

Pagina 32 in het CTG rapport:

"B.3 Resultaten" van de farmaco-economische evaluatie:

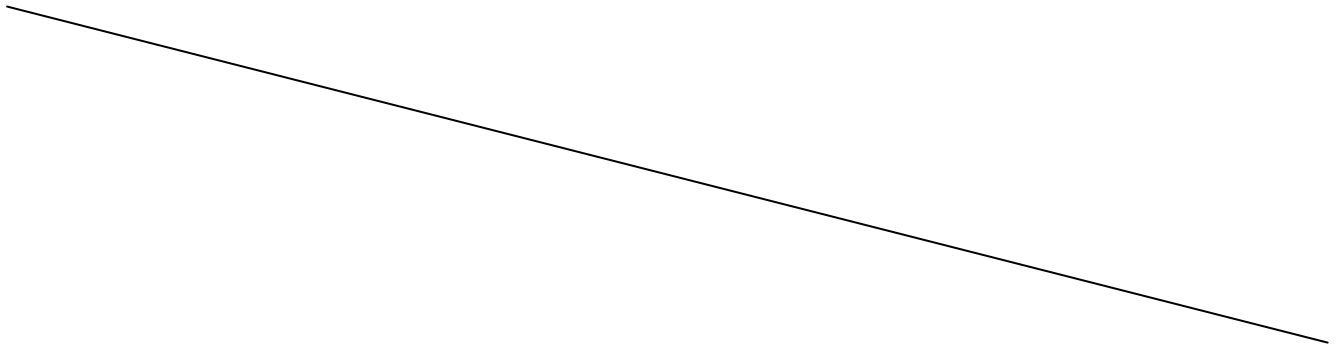
<b>Populatie</b>		<b>vs. BSC €</b>	<b>vs. Beta- interferon €</b>	<b>vs. Copaxone...€</b>
<i>RES</i>	<i>a: payer</i>	<i>48.100</i>	<i>41.300</i>	<i>35.100</i>
	<i>b: directe kosten</i>	<i>42.800</i>	<i>36.800</i>	<i>30.000</i>
	<i>c: maatschappelijk</i>	<i>20.800</i>	<i>17.300</i>	<i>8.800</i>
<i>SOT</i>	<i>a: payer</i>	<i>57.000</i>	<i>53.600</i>	<i>41.500</i>
	<i>b: directe kosten</i>	<i>51.800</i>	<i>49.500</i>	<i>36.600</i>
	<i>c: maatschappelijk</i>	<i>30.300</i>	<i>31.400</i>	<i>15.800</i>

Graag willen we om misvattingen te vermijden, deze resultaten nogmaals toelichten:

**a. RIZIV perspectief**

**b. Analyse met inclusie van alle directe kosten**

**c. Analyse vanuit maatschappelijk perspectief**



Pagina 35 in het CTG rapport:

*In de 2<sup>e</sup> § staat: "Na 2 jaar werd er eveneens een significante vermindering van de exacerbatieratio per jaar (ARR) van 68 % gemeten (0.24 versus 0.73)."*

Deze significante vermindering van 68% van het relapspercentage berekend op jaarbasis versus placebo is een relatieve waarde, vandaar dat dit RRR dient te zijn.

Deze zelfde opmerking geldt ook voor p.27 van het CTG rapport waar ook verkeerdelijk ARR vermeld staat.

Pagina 35 in het CTG rapport:

*In de 6<sup>e</sup> § staat: "Gebruik van natalizumab gaat gepaard met een verhoogd risico van PML..."*

Net zoals op p. 25 van het CTG rapport menen we dat het beter is om de verwoording uit de officieel goedgekeurde SKP (rubriek 4.4) te weerhouden: "Gebruik van natalizumab is in verband gebracht met een verhoogd risico op PML...".

Pagina 35 in het CTG rapport:

*In diezelfde 6<sup>e</sup> § staat: "De mogelijkheid tot optreden van persistente antistoffen dient eveneens nauwkeurig gevolgd te worden...Dit beperkt de toepasbaarheid van natalizumab."*

Zoals besproken op p. 44 van ons aanvraagdossier dd. 10.01.2007 en hierboven hernomen uit de officieel goedgekeurde SKP, is het aantal patiënten die natalizumab antilichamen vertonen, beperkt: slechts bij 6 % van de patiënten komen persistente antilichamen voor. Ter vergelijking : uit de SKP's van de interferonen (ingesloten in bijlage 7 van ons aanvraagdossier dd. 10.01.2007), bedraagt de kans op neutraliserende antilichamen:

Avonex	8%
Betaferon	29%
Rebif	24%

**III TOELICHTING/ANTWOORDEN OP DE OPMERKINGEN EN VRAGEN VAN DE CTG**

**p.29 Vragen inzake de Burden of Illness studie**

---

**p.36**     **Vragen van de commissie aan de firma**

1. *Wat is de rationale voor een subgroepanalyse: patiënten met 2 of meer exacerbaties, met één of meer Gd-aankleurende letsels?*

Zoals o.a. beschreven p. 41 en de referentie 3. van en ingesloten in ons aanvraagdossier van 10.01.2007, is deze post-hoc analyse gebeurd \_\_\_\_\_, om een risico-baten evaluatie uit te voeren teneinde Tysabri ook beschikbaar te maken voor die kleine groep patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing-remitting multiple sclerose omdat ook bij hen er een hoge unmet medical need bestaat.

2. *Welke zijn de belangrijkste verschillen voor een MS-diagnose gebaseerd op de McDonalds criteria 2001 of 2005? Heeft dit een invloed op de epidemiologie? In welke mate zijn deze criteria verschillend van de Belgische vergoedingscriteria voor de interferonen-bèta?*

Er zijn 2 verschillen in de McDonald criteria van 2001 versus de recentere criteria 2005 nl.

**Detectie van een nieuwe T2 leasie:**

- 2001: na 3 maanden vergeleken met een referentiescan tenminste 30 dagen na het begin van het initiële klinisch event.
- 2005: op om het even welk moment wanneer deze verschijnt in de tijd

### **Aantal T2 leasies:**

zie hieronder tabel 2

- 2001: Een ruggenmerg leasie wordt als gelijkwaardig beschouwd als een hersenleasie
- 2005: Een ruggenmerg leasie wordt als gelijkwaardig beschouwd met een infratentoriale leasie, een aangekleurende ruggenmerg leasie wordt als gelijkwaardig beschouwd met een aangekleurende leasie in de hersenen en individuele ruggenmerg leasies kunnen samen met de leasies in de hersenen bijdragen tot het totale vereiste aantal T2 leasies.

*Heeft dit een invloed op de epidemiologie?*

Er zijn geen data bekend of deze verandering van criteria invloed heeft op de epidemiologie. Het doel van deze revisie was om een snellere diagnose (30 dagen versus 3 maand) toe te laten en het aantal vals positieve en vals negatieve diagnoses van MS te verminderen.

*In welke mate zijn deze criteria verschillend van de Belgische vergoedingscriteria voor de interferonen- $\beta$ ?*

Enkel voor de Belgische vergoedingscriteria voor de **vroege** behandeling van MS (na één episode van demyelinisatie, enkel van toepassing voor Avonex) moet de patiënt tenminste 9 T2 leasies en tenmiste 1 Gd aangekleurende leasie voor in aanmerking te komen voor de terugbetaling van Avonex. Dit staat los van de Mc Donaldcriteria van 2001 én 2005 die aangeven dat er voor diagnose tenminste 9 T2 leasies of tenmiste 1 Gd aangekleurende leasie zijn.

Voor een uitgebreid overzicht van de huidige terugbetalingscriteria van alle interferon Beta (Avonex, Betaferon en Rebif) verwijzen we naar bijlage 6.

3. *Wanneer worden de lange-termijn gegevens beschikbaar?*

De lange termijn data die beschikbaar zijn, betreffen de 3 jaars-effectiviteitsdata zoals gepresenteerd tijdens de ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research of MS) in september 2006. Hierbij werden de patiënten uit de registratie-studies (AFFIRM -1801, Sentinel -1802) en de fase 2 studie 1803 (zie ook p. 30 van ons aanvraagdossier) overgezet op Tysabri monotherapie.= **STRATA**). De studieduur was aanvankelijk 1 jaar, maar dit werd recent via een amendement aangepast naar een follow-up van in totaal 5 jaar.

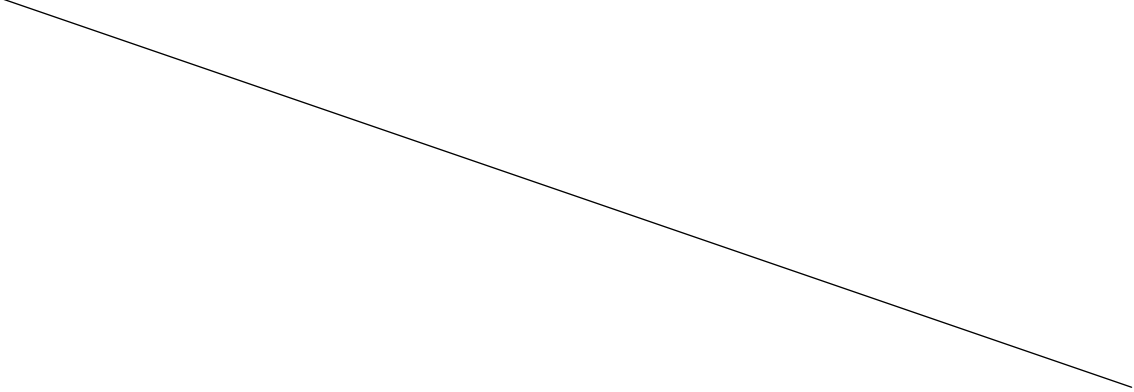
De in ons oorspronkelijk aanvraagdossier p.46 vermelde observationele studie **TYGRIS** ( ) werd in september 2006 wereldwijd opgestart en zal ook gedurende 5 jaar lopen . Deze studie is opgezet om het voorkomen van ernstige opportunistische infecties, maligniteiten en andere ernstige bijwerkingen in de normale klinische praktijk te onderzoeken.

Tenslotte wordt er ook een multi-nationale studie **TOP** (Tysabri Observational Program) gepland die uitgevoerd zal worden bij 5000 patiënten die moeten voldoen aan de door de EMEA geregistreerde indicaties en gedurende 5 jaar gevolgd worden, . Het doel van deze studie is om lange termijn effectiviteits- en veiligheids- gegevens van Tysabri bij patiënten met RRMS in de klinische dagelijkse praktijk setting te verzamelen, vragenlijst te evalueren en evenals de impact en veiligheid van Tysabri controls van een bestaand MS patient

4. *De bijsluiter vermeldt dat "Voortgezette behandeling moet zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten waarbij na 6 maanden geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel is aangetoond". Welk therapeutisch voordeel kan men verwachten na 6 maanden?*

Deze vermelding is gebaseerd op de mogelijke ontwikkeling van neutralisende anti-natalizumab antilichamen (NAB's). Zoals aangegeven op p. 44 van ons aanvraagdossier en hierboven besproken als specifieke commentaar op p.35 van het CTG rapport komen slechts bij 6% van de patiënten persistente antilichamen voor. Indien deze optreden, is dat meestal binnen de 3 maanden en in vele gevallen verdwijnen deze weer binnen de 6 maanden zoals door Calabresi et al, gepresenteerd op de 58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology in april 2006). Indien de patiënt in de vroege fase na de start van de behandeling relapses heeft, en als deze geassocieerd zijn met NAB 's (en bevestigd bij een volgende test) dan dient de medicatie gestaakt te worden.

Met betrekking tot het te verwachten therapeutisch voordeel van Tysabri, willen wij verwijzen naar de AFFIRM studie (Polman et al NJEM, referentie 30 van ons oorspronkelijk aanvraagdossier) waarin werd aangetoond, dat het cumulatief risico op het krijgen van een relapse over een periode van 2 jaar vermindert met 59 %; in verdere tertiaire analyses is aangetoond dat deze klinische meerwaarde reeds na 6 weken statistisch significant verschillend is tussen natalizumab- en de placebogroep. Dit is duidelijk zichtbaar op onderstaande figuur.



Het snelle therapeutisch effect kan ook gezien worden op de MRI (alhoewel dit in de klinische praktijk niet gedaan wordt). In de fase 2 studie van Miller (NEJM 2003, p. 29 van ons aanvraagdossier en de daarin ingesloten referentie 24), is met MRI aangetoond dat er onmiddellijk een reductie was in het gemiddelde aantal nieuwe GD +lesies ten opzichte van de placebo groep, wat vertaald kan worden als snel optredend effect na de start van de behandeling.

5. *Beschikt de aanvrager over gegevens waaruit een gemiddelde duur van behandeling kan worden afgeleid?*

Andere data dan die uit de studies zijn nog niet beschikbaar. In de fase 3 studies werden de MS patiënten behandeld gedurende een periode van minimaal 2 jaar. Van een klein aantal patiënten zijn er 3-jaarsdata bekend (gepresenteerd tijdens de ECTRIMS 2006).

MS is een chronische ziekte, vandaar dat we met Tysabri, naar analogie met de interferonen en glatirameeracetaat ook een behandeling voor lange duur voor ogen hebben totdat de secundair progressieve fase van MS optreedt. Voor deze vorm van MS is Tysabri immers niet geregistreerd.

6. *Het optreden van persisterende antistoffen op natalizumab is een van de criteria om de behandeling met Tysabri te stoppen. In de bijsluiter wordt vermeld dat "Als de aanwezigheid van persisterende antilichamen, na ongeveer 6 maanden behandeling, wordt vermoed, op basis van de verminderde werkzaamheid of op basis van het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen, kunnen deze 6 weken na de eerste positieve test met een volgende test worden gedetecteerd en bevestigd. Daar bij een patiënt met persisterende antilichamen de werkzaamheid kan afnemen of de incidentie van overgevoeligheid of infusiegerelateerde bijwerkingen kan toenemen, moet de behandeling worden gestaakt bij patiënten die persisterende antilichamen ontwikkelen."*

A. *Hoe kan men een vermoeden van aanwezigheid van persisterende antistoffen zo duidelijk mogelijk definiëren?*

Een vermoeden van persisterende antistoffen kan als volgt gedefinieerd worden :

- verminderde werkzaamheid (relapses in de vroege fase van behandeling)
- en/of overgevoelighedsreacties (b.v. jeuk, rash, flush, hypotensie)
- en een eerste positieve anti natalizuamb antistof test, na 6 weken bevestigd door een volgende positieve test.

B. *Wat is de kostprijs van een analyse voor het opsporen van deze antistoffen?*

Zoals eerder aangegeven blijkt uit de SKP's van de interferonen (ingesloten in bijlage 7 van ons aanvraagdossier dd. 10.01.2007) daar de kans op neutraliserende antilichamen hoger is dan de 6% van Tysabri nl.:

Avonex	8%
Betaferon	29%
Rebif	24%

---

A. *Hoe kan deze lage penetratie verklaard worden?*

---

B. *De aanvrager heeft geen cijfers gegeven over de duur van de behandeling.*

Hiervoor verwijzen we naar bovenstaand antwoord op de vraag 5. p.32 van het CTG rapport nl. Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar waaruit de gemiddelde duur van de behandeling met Tysabri kan worden afgeleid. Op dit moment zijn 3-jaars resultaten beschikbaar. MS is een chronische ziekte, vandaar dat we met Tysabri, naar analogie met de interferonen en glatirameeracetaat, ook een behandeling voor lange duur voor ogen hebben totdat de secundair progressieve fase van MS optreed. Voor deze vorm van MS is Tysabri immers niet geïndiceerd.

C. *In de budgetberekening heeft de aanvrager geen rekening gehouden met het eventueel gebruik van Mitoxantrone in groep 2.*

Zoals hierboven reeds verschillende keren aangehaald en bevestigd door de Belgische KOL is het gebruik van mitoxantrone beperkt tot enkele tientallen patiënten over de afgelopen 10 jaren. Mitoxantrone is in verschillende andere landen zelfs niet geregistreerd voor MS (UK en Nederland, in Duitsland is het wel geregistreerd maar enkel voor Secundair MS en progressief MS); in de landen waar het echter wel geregistreerd is, is het gebruik uiterst beperkt vanwege het grote gevaar voor cardiotoxiciteit, leukemie of maligniteiten. Wegens geringe toepassing van mitoxantrone en omdat natalizumab niet als een 'alternatief' voor deze molecule beschouwd wordt, werd geen rekening gehouden met gebruik van mitoxantrone in groep 2.

**CONCLUSIE:**

**De superieure werkzaamheid van Tysabri werd aangetoond in 2 grootschalige studies. De 3 gevallen van PML, zijn mits nauwkeurige screening en follow-up in een risico-management programma voorzien voor alle met Tysabri behandelde patiënten, ondergeschikt aan deze aanzienlijke therapeutische meerwaarde die Tysabri in monotherapie biedt voor die MS patiënten waarvoor er de dag van vandaag nog een grote medische behoefte bestaat. Vandaar dat de EMEA in het belang van de patiënten 2 indicatiegroepen definieerde bij de registratie-toekenning van Tysabri.**

**Wij menen dat Belgische MS patiënten waarvoor dergelijke grote medische behoefte bestaat niettegenstaande de momenteel beschikbare en terugbetaalde MS behandelingen – dus diegene die nog een majeure aanval met krachts-en/of coördinatieverlies doormaken-, ook recht hebben op Tysabri als vergoedbare specialiteit.**

