

WEGADRES

Eekholt 4  
1112 XH Diemen

POSTADRES

Postbus 320  
1110 AH Diemen

: (020) 797 85 55

: (020) 797 85 00

: info@cvz.nl

www.cvz.nl

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum

29 november 2012

Ons kenmerk

ZA/2012133736

Behandeld door

hr. dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

(020) 797 88 92

Onderwerp

Advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij  $\alpha$ -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry)

Geachte mevrouw Schippers,

Het CVZ heeft een advies opgesteld over het al dan niet blijvend vergoeden via het basispakket van de medicijnen agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor patiënten met de ziekte van Fabry

Wij adviseren u naar aanleiding van onze beoordeling:

- de vergoeding van de middelen vooralsnog voort te zetten via het basispakket;
- een aparte financieringsvorm in te stellen voor dure (wees)geneesmiddelen;
- de vergoeding van de twee genoemde middelen te zijner tijd over te hevelen naar de aparte financieringsvorm;
- met de fabrikanten te onderhandelen over kostenreductie van de middelen;
- met de behandelaren te bespreken hoe zij de kosten per QALY (voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar) kunnen verlagen door bv de dosering aan te passen;
- van belanghebbende partijen te eisen dat ze (Europees) onderzoek opzetten naar voorspellende factoren en start- en stopcriteria en dat ze een transparanter systeem organiseren voor het toepassen van start- en stopcriteria;
- te overwegen bij alle dure behandelingen een onafhankelijke commissie op te zetten die behandelende artsen adviseert bij het starten en het stoppen van de behandeling.

De beoordeling bestond uit een toetsing aan de vier pakketcriteria. Daarbij zijn wij geadviseerd door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) en de Advies Commissie Pakket (ACP). Onze bevindingen waren als volgt:

- *Noodzakelijkheid*. De grote ernst van de ziekte van Fabry maakt behandeling noodzakelijk. Voor een aantal patiënten is enzymtherapie met agalsidase alfa of bèta een optie, naast symptomatische behandeling. De hoge kosten van enzymtherapie - circa € 200.000 per patiënt per jaar en in principe levenslang - maken het nodig deze te verzekeren.

- *Effectiviteit.* Enzymtherapie heeft een therapeutische meerwaarde boven alleen symptomatische behandeling.
- *Kosteneffectiviteit.* De incrementele kosteneffectiviteitsratio is relatief ongunstig, namelijk € 3,3 miljoen per QALY. Dit wordt vooral bepaald door de hoge kosten van de geneesmiddelen en het relatief beperkte effect.
- *Uitvoerbaarheid.* De totale kosten bedragen ongeveer € 15 miljoen per jaar.

Belanghebbende partijen (o.a. patiënten, behandelend artsen, fabrikanten en zorgverzekeraars) meenden dat kosteneffectiviteit in dit geval geen argument zou kunnen en mogen zijn om de middelen uit te sluiten van het basispakket. Dit is afgelopen zomer in de nieuwsmedia uitvoerig aan de orde geweest. Verder vonden belanghebbende partijen dat er een gesprek nodig is over het beoordelingskader en over de prijsbepaling.

De Advies Commissie Pakket (ACP) ondersteunde het voorstel van het CVZ voor een bijzondere (financiële) regeling die een doeltreffende en doelmatige behandeling bevordert en ook een juiste selectie van patiënten. Tevens vindt de ACP dat er aanvullend onderzoek moet komen, evenals een bundeling/focus van expertise teneinde meer rendement uit de patiëntenregistraties te halen. De commissie bepleitte daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, de levering en de prijsstelling van weesgeneesmiddelen.

Wij beschouwen kosteneffectiviteit als een essentieel pakketcriterium om het op solidariteit gebaseerde zorgstelsel te handhaven. In deze specifieke situatie zien we onvoldoende reden om de ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel te vinden. Tegelijkertijd zien wij dat collectieve financiering de enige mogelijkheid is om deze weesgeneesmiddelen beschikbaar te houden voor de betreffende patiënten. Daarom adviseren wij om, zoals boven vermeld, de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen uit de collectieve middelen. Het volledige advies en de onderliggende stukken vindt u in de bijlagen.

Hoogachtend,

  
Arnold Moerkamp,  
voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme®) bij de indicatie 'ziekte van Fabry' met daarbij de volgende bijlagen:
  - Reacties van geconsulteerde partijen en spontane reacties
  - Farmacotherapeutisch rapport. Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie  $\alpha$ -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry)
  - Rapport uitkomstenonderzoek agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry
  - Feitelijke kostenbeslag rapport agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de indicatie ziekte van Fabry

**Rapport**

**Advies**  
**agalsidase alfa (Replagal®)**  
**agalsidase bèta (Fabrazyme®)**  
**bij de indicatie 'ziekte van Fabry'**  
Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH  
Op 29 november 2012 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

**Publicatienummer**

<b>Uitgave</b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@CVZ.nl Internet www.CVZ.nl
<b>Volgnummer</b>	2012033126
<b>Afdeling</b>	ZORG-ZA

## Inhoud

*pag.*

2		Samenvatting
4	1	Inleiding
	1a	Aandoening
	1b	Aanleiding
	1c	Beoordelingskader
8	2	Relevante wet- en regelgeving
	2a	Te verzekeren risico's en prestaties
9	3	Wetenschappelijke toetsing (assessment)
	3a	Noodzakelijkheid
	3b	Effectiviteit
	3c	Kosteneffectiviteit
	3d	Uitvoerbaarheid
13	4	Maatschappelijke toetsing (appraisal)
	4a	Noodzakelijkheid
	4b	Effectiviteit
	4c	Kosteneffectiviteit
	4d	Uitvoerbaarheid
22	5	Voorlopige conclusie
	5a	Concept-advies van CVZ
	5b	Raadpleging
	5c	Advies van ACP aan CVZ
30	6	Advies van CVZ aan VWS
32	7	Literatuurlijst

### Bijlagen:

- Reacties van geconsulteerde partijen en spontane reacties
- Farmacotherapeutisch rapport. Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie  $\alpha$ -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry). Diemen: CVZ; 2012.
- Rapport uitkomstenonderzoek agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry. Diemen: CVZ; 2012.
- Feitelijke kostenbeslag rapport agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de indicatie ziekte van Fabry. Diemen: CVZ; 2012.

## Samenvatting

### **Aanleiding**

De aanleiding voor dit rapport is de recente herbeoordeling door CVZ van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de indicatie 'ziekte van Fabry', na 4 jaar voorlopige opname op de Beleidsregel weesgeneesmiddelen. Deze beleidsregel bestaat niet meer en de gegevens van de herbeoordeling wenden wij nu aan voor pakketadvisering. Zodoende beoordelen wij in dit rapport of deze specialistische geneesmiddelen blijven thuishoren in het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

### **Aandoening**

De ziekte van Fabry is een chronische, langzaam progressieve multisysteem-aandoening, die niet veel voorkomt. De voornaamste symptomen op kinderleeftijd zijn pijn, huidafwijkingen en een verminderde inspanningstolerantie. Op volwassen leeftijd komen steeds meer symptomen voor van nierinsufficiëntie, hartstoornissen en herseninfarcten. De levensverwachting van patiënten met de ziekte van Fabry is 10-20 jaar korter dan van de algemene bevolking.

Enzymtherapie met agalsidase alfa of bèta is erop gericht de symptomen te verminderen en de ziekteprogressie te vertragen. Deze therapie wordt gestart als er duidelijke symptomen zijn. Er zijn in Nederland 400 patiënten met de ziekte van Fabry. Van hen krijgen 50-70 enzymtherapie. Wanneer dat nodig is, krijgen zij ook symptomatische behandeling, zoals nierdialyse, behandeling van hartritmestoornissen en pijnbestrijding.

### **Toetsing aan de vier pakketcriteria**

In dit rapport beoordeelt het CVZ de middelen agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) aan de hand van de vier pakketcriteria 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'.

Het CVZ is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Beoordeling op het criterium noodzakelijkheid**

De ernst van de ziekte en de hoogte van de behandelkosten zouden in beginsel behoud van de geneesmiddelen in het basispakket kunnen rechtvaardigen.

- De grote ernst van de ziekte van Fabry maakt behandeling noodzakelijk want de gemiddelde ziektelast is hoog: tussen 0,4 en 0,7.
- De behandelkosten zijn te hoog om door een individu te laten bekostigen. Als de behandeling bestaat uit agalsidase alfa of bèta, maken de hoge kosten hiervan - circa € 200.000 per patiënt per jaar en in principe levenslang - het nodig deze te verzekeren.

### **Beoordeling op het criterium effectiviteit**

Ook de effectiviteit van de geneesmiddelen zou opname in het basispakket kunnen rechtvaardigen. Agalsidase alfa en bèta hebben een therapeutische meerwaarde boven alleen symptomatische behandeling, omdat is gebleken dat de gezondheid van patiënten die deze middelen enkele jaren hadden gebruikt, beter was dan de gezondheid van patiënten die deze middelen niet hadden gebruikt. Uit kortdurende, gerandomiseerde trials en prospectieve, niet-vergelijkende studies blijkt dat agalsidase alfa en bèta mogelijk de achteruitgang van nierfunctie enigszins vertragen en mogelijk de kwaliteit van leven iets verbeteren. Agalsidase *alfa* vermindert ook mogelijk linkerventrikel-hypertrofie en vermindert pijn. Agalsidase *bèta* heeft geen effect op de hartfunctie en vermindert mogelijk pijn. De effectiviteit van de middelen op langere termijn is onbekend.

<b>Beoordeling op het criterium kosteneffectiviteit</b>	De kosteneffectiviteit van de middelen zou echter niet rechtvaardigen dat de middelen in het basispakket blijven. De toegevoegde waarde van enzymtherapie ten opzichte van symptomatische behandeling is slechts 0,7 per QALY (voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar). De meerkosten voor enzymtherapie ten opzichte van symptomatische behandeling bedragen € 2,4 miljoen per QALY. De kosteneffectiviteit is daarmee relatief ongunstig, namelijk € 3,3 miljoen per QALY. De kosten van deze middelen hebben hier de grootste invloed op.
<b>Beoordeling op het criterium uitvoerbaarheid</b>	Op basis van het criterium uitvoerbaarheid vinden wij het niet goed verdedigbaar om de geneesmiddelen in het basispakket te houden, want de totale kosten bedragen € 11 miljoen per jaar voor relatief geringe gezondheidswinst.
<b>Raadpleging</b>	Belanghebbende partijen meenden dat kosteneffectiviteit in dit geval geen reden zou kunnen en mogen zijn om de middelen uit te sluiten van het basispakket. Verder vonden zij dat er een gesprek nodig is over het beoordelingskader en over de prijsbepaling. Wij beschouwen kosteneffectiviteit echter als een essentieel pakketcriterium om solidariteit in de gezondheidszorg te kunnen blijven handhaven. <sup>1</sup> In de specifieke situatie zien we onvoldoende reden om de ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel te vinden.
<b>Advies van ACP aan CVZ</b>	De Advies Commissie Pakket (ACP) heeft in haar vergadering van 21 september 2012 gesproken over de vraag of deze geneesmiddelen nog langer uit de collectieve middelen vergoed moeten worden. De commissie heeft als belangrijkste taak om de uitkomsten van de toets aan de pakketcriteria te beoordelen in een maatschappelijk perspectief en daarover te adviseren aan de Raad van Bestuur van het CVZ.  De commissieleden denken verschillend over de vraag of de (ongunstige) kosteneffectiviteit hier een doorslaggevend criterium mag zijn. De commissie adviseert om de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen uit de collectieve middelen. De commissie vindt het namelijk niet aanvaardbaar dat deze weesgeneesmiddelen niet langer collectief gefinancierd worden, waardoor de behandeling voor hen niet meer mogelijk is. De commissie adviseert daarom een bijzondere (financiële) regeling. Deze regeling bevordert een doeltreffende en doelmatige behandeling, juiste selectie van patiënten, urgent onderzoek, de daarvoor noodzakelijke patiëntregistratie en de bundeling/focus van expertise. De commissie bepleit daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, de levering en de prijsstelling van weesgeneesmiddelen. Er is voor dit type problemen nu eenmaal meer maatwerk in beleid nodig. Dan wordt het beter mogelijk het individuele zorgbelang van mensen met zeldzame ziekten en het algemene publieke belang te verenigen.
<b>Advies van CVZ aan VWS</b>	Het geheel overziende, doet het CVZ de volgende aanbevelingen aan de minister van VWS. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stel een alternatieve financieringsvorm in, buiten het basispakket om, voor dure (wees)geneesmiddelen waarvoor een langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te stellen. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld aan patiënten eisen te stellen, zoals participatie bij gegevensverzameling, die niet mogelijk zijn</li> </ul>

<sup>1</sup>In het regeerakkoord van 29 oktober 2012 staat in het hoofdstuk over zorg, onder het kopje 'Stringenter pakketbeheer' (bl. 56), dat het criterium '(relatieve) kosteneffectiviteit' wettelijk zal worden verankerd. [www.kabinetsformatie2012.nl]

binnen het pakket. Als criteria voor aanwijzing kan men denken aan producten die meer dan € 10.000 per patiënt per jaar kosten en/of meer dan € 5 miljoen op jaarbasis aan macrokosten genereren, en bovendien toepassing vinden bij niet meer dan enkele honderden patiënten.

- Hevel agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) over vanuit het basispakket naar deze alternatieve financieringsvorm.
- Onderhandel met de fabrikanten over kostenreductie van deze geneesmiddelen. Dit vanwege de grote onzekerheid over de effectiviteit van deze geneesmiddelen op de lange termijn.
- Bespreek met de behandelaren de mogelijkheden om de kosten/QALY te verlagen door strategieën als dose-ranging en aanpassing van de doseringsfrequentie.
- Daarbij raden wij aan om van belanghebbende partijen te eisen om:
  - (Europees) onderzoek op te zetten teneinde meer inzicht te krijgen in voorspellende factoren en in scherpere start- en stopcriteria;
  - een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria te organiseren; overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundige commissie naar Belgisch model in te stellen.

Zolang een alternatieve financieringsvorm nog niet is uitgewerkt, raden wij aan om de vergoeding van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) vooralsnog via het verzekerde pakket voort te zetten.

Het CVZ wil VWS verder het volgende in overweging geven.

- Zet bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling. Het CVZ is bereid om mee te denken over de daarbij te hanteren criteria.

# 1. Inleiding

## 1a. Aandoening<sup>1</sup>

De ziekte van Fabry is een chronische, langzaam progressieve multisysteem-aandoening. Symptomen ontstaan door ophoping van de stof Gb3 in de bloedvaten. Deze ophoping is het gevolg van onvoldoende activiteit van het enzym  $\alpha$ -galactosidase A, dat specifieke glycosfingolipiden zou moeten afbreken. De ziekte wordt veroorzaakt door een afwijkend gen op het X-chromosoom en erft X-gebonden over. De diagnose wordt gesteld met een enzymtest en eventueel aanvullend DNA-onderzoek. Er zijn ongeveer 400 patiënten met deze ziekte in Nederland.

### **Klinisch beeld**

Op de kinder- en puberleeftijd vormen periodieke pijn aanvallen in handpalmen en voetzolen het belangrijkste verschijnsel, vaak met temperatuurverhoging. Andere karakteristieke symptomen zijn verwijde bloedvaatjes in de huid, neerslagen in het hoornvlies, en verminderde of opgeheven zweetsecretie waardoor warmte en inspanning minder goed zijn te verdragen.

Op de volwassen leeftijd komen steeds meer symptomen voor van complicaties zoals nierinsufficiëntie, hartischemie, mitralisklepinsufficiëntie en herseninfarcten. De mediane beginleeftijd van nierdialyse en beroertes is 40-50 jaar. Er is een grote variabiliteit in manifestatie en ernst van de symptomen, die niet in alle gevallen verklaarbaar is op basis van de (rest)activiteit van het enzym. Bij vrouwen beginnen de symptomen op latere leeftijd dan bij mannen en zijn de complicaties minder ernstig.

### **Levensverwachting**

De symptomen en complicaties verlagen de kwaliteit van leven en kunnen overlijden tot gevolg hebben. De levensverwachting is sterk verbeterd na de komst van nierdialyse en -transplantatie. De mediane levensverwachting is nu bijna 60 jaar voor mannen en bijna 75 jaar voor vrouwen, dus resp. circa 20 en 10 jaar korter dan in de algemene bevolking.

### **Behandeling**

De standaardbehandeling is gericht op de symptomen en complicaties. Deze symptomatische behandeling bestaat uit onder andere nierdialyse en -transplantatie, behandeling van hartritmestoornissen (anti-aritmica, pacemaker en ICD-implantatie) en pijnbestrijding met carbamazepine. Enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta (per intraveneus infuus, elke 2 weken) is ook gericht op het vertragen en voorkómen van ziekteprogressie. Beide middelen worden gemaakt met recombinant DNA-technologie. Enzymtherapie wordt gestart als er duidelijke symptomen zijn (tabel 1,<sup>2</sup> achteraan dit rapport) en duurt in principe levenslang. Van de 400 patiënten krijgen 50-70 agalsidase alfa of bèta. De behandeling wordt gestopt indien de patiënt klinisch achteruitgaat, eindorgaanfalen krijgt of comorbiditeit met een beperkte levensverwachting.<sup>3</sup> Wanneer dat nodig is, krijgen de patiënten ook de symptomatische behandeling. Of enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta onderdeel moet zijn van het basispakket van de zorgverzekeringen, is het onderwerp van dit rapport.



## **1b. Aanleiding**

<b>Subsidieregeling</b>	<p>Agalsidase alfa en agalsidase bèta zijn sinds 2007 opgenomen in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen. Zoals tevoren was afgesproken, heeft CVZ de middelen begin 2012 herbeoordeeld voor de beleidsregel. De informatie die hiervoor is verzameld, gebruiken we nu om te beoordelen of de middelen in het basispakket blijven thuishoren.</p> <p>Agalsidase alfa en bèta worden in Nederland sinds februari 2002 vergoed, destijds uit een specifieke subsidieregeling voor weesgeneesmiddelen. Dit was kort nadat de European Medicines Agency (EMA) voor beide middelen een handelsvergunning had verleend (augustus 2001; geregistreerde indicatie: langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry). CVZ was de uitvoerder van deze regeling. De subsidie werd verleend aan het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam, waar de zorg werd geconcentreerd. Het doel van deze subsidie was om de therapeutische waarde en de doelmatigheid van de behandeling in de praktijk te onderzoeken, terwijl tegelijkertijd de betreffende patiënten konden worden behandeld. Het AMC heeft over de onderzoeken verslag gedaan in een eindrapport<sup>3</sup> en in meerdere publicaties in wetenschappelijke tijdschriften.</p>
<b>Beleidsregel</b>	<p>Op basis van deze en andere gepubliceerde resultaten werden beide middelen vanaf juni 2007 opgenomen in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa; 100% vergoeding). De voorwaarde was dat het AMC aanvullende gegevens verzamelde over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de middelen. Aan de hand van deze gegevens hebben we de middelen herbeoordeeld na 4 jaar voorlopige opname (zie hoofdstuk 3, Assessment).<sup>1,4,5</sup></p>
<b>Add-on-financiering</b>	<p>De Beleidsregel weesgeneesmiddelen is per 1 januari 2012 vervangen door een prestatiebekostiging. Daarin kunnen de ziekenhuizen het gebruik van weesgeneesmiddelen bij de zorgverzekeraars declareren als een 'toegevoegde prestatie' ('add-on'). Betaling vindt plaats vanuit het basispakket.</p>
<b>Pakketbeoordeling</b>	<p>Vanaf 1 januari 2012 beoordeelt CVZ of de middelen voldoen aan de 'pakketcriteria' (zie §1c1, Pakketcriteria). Deze beoordeling bestaat uit een wetenschappelijke en een maatschappelijke toetsing (zie §1c2, Beoordelingsfasen). De wetenschappelijke toetsing is in februari 2012 afgesloten. Dit rapport gaat over de maatschappelijke toetsing van agalsidase alfa en bèta aan de pakketcriteria.</p>

## **1c. Beoordelingskader**

<b>Zorgverzekeringswet</b>	<p>De vergoeding van geneesmiddelen is geregeld in de Zorgverzekeringswet (Zvw). Agalsidase alfa en agalsidase bèta voldoen aan de wettelijke criteria. De middelen betreffen namelijk zorg die mede wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk én die is zoals medisch-specialisten plegen te bieden (zie hoofdstuk 2, Relevante wet- en regelgeving).</p> <p>CVZ beoordeelt of een geneesmiddel dat voldoet aan de wettelijke criteria, inderdaad in het verzekerde pakket hoort.</p>
----------------------------	--

### **1c1. Pakketcriteria**

<b>Noodzakelijkheid</b>	<p>Voor de pakketbeoordeling beoordelen wij of wordt voldaan aan de 4 pakketcriteria. Deze zijn: 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'. Het criterium 'effectiviteit' komt overeen met de bovengenoemde, wettelijke term 'stand van de wetenschap en praktijk'. Bij het pakketcriterium 'noodzakelijkheid' bekijken we of de ziekte of de benodigde zorg een claim op de solidariteit rechtvaardigt, gegeven de culturele context.<sup>6</sup> Het criterium heeft twee aspecten. Ten eerste de noodzaak om patiënten met deze ziekte te behandelen: rechtvaardigt de ernst van de ziekte een beroep op collectief gefinancierde zorg? Ten tweede de noodzaak om de kosten van de interventie te verzekeren: is dit maatschappelijk gezien nodig of aangewezen?</p>
<b>Effectiviteit</b>	<p>Bij het pakketcriterium 'effectiviteit' wordt bekeken of het geneesmiddel doet wat er in de breedste zin van wordt verwacht.<sup>6</sup> Om aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' te voldoen, dient het te beoordelen geneesmiddel gelijkwaardig te zijn aan, of meerwaarde te hebben boven de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. Wij betrekken in deze afweging zowel gunstige als ongunstige effecten.<sup>7</sup></p>
<b>Kosteneffectiviteit</b>	<p>Bij het pakketcriterium 'kosteneffectiviteit' wordt bekeken of de kosten in een redelijke verhouding staan tot de baten, in termen van gezondheidswinst en kwaliteit van leven.<sup>6</sup></p>
<b>Uitvoerbaarheid</b>	<p>Bij het pakketcriterium 'uitvoerbaarheid' wordt beschouwd wat een besluit tot toevoeging aan danwel uitsluiting van het pakket betekent voor o.a. draagvlak, organisatie van zorg, indicatie en administratie, bekostiging, ethiek, zorgconsumptie en budget.<sup>6</sup></p>

### **1c2. Beoordelingsfasen**

	<p>Wij beginnen de (her)beoordeling van weesgeneesmiddelen met een wetenschappelijke toetsing aan de hand van de pakketcriteria ('assessment'). Vervolgens beschouwen we de uitkomsten daarvan en betrekken we er ook andere, maatschappelijke aspecten bij ('appraisal').</p>
<b>Wetenschappelijke toetsing (assessment)</b>	<p>Voor de assessment van agalsidase alfa en bèta hebben we objectieve, kwantitatieve gegevens verzameld (<b>hoofdstuk 3</b>). Hiervoor werd onder meer gebruik gemaakt van het dossier dat de aanvrager had ingediend voor de herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen.</p>

De concept-rapporten werden besproken door de onafhankelijke deskundigen van een externe adviescommissie, namelijk de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). Vervolgens hebben we ze ter inhoudelijke becommentariëring voorgelegd aan belanghebbende partijen. Nadat we de commentaren hadden verwerkt, heeft de CFH de rapporten vastgesteld.<sup>1,4,5</sup> Daarmee is de assessment-fase afgerond.

**Maatschappelijke toetsing (appraisal)** In de appraisal-fase beschrijven we (nogmaals) de pakketcriteria, maar nu beschouwend en in samenhang met elkaar (**hoofdstuk 4**).

Het concept-rapport met een voorlopig advies (**hoofdstuk 5**) is ter becommentariëring voorgelegd aan belanghebbende partijen. Wij hebben hun reacties verwerkt en de volgende versie voorgelegd aan de Advies Commissie Pakket (ACP). De ACP weegt alle informatie die wij hebben verzameld of hebben verkregen van de CFH en de geraadpleegde partijen. Vervolgens adviseert ze of blijvende opname van de geneesmiddelen in het basispakket in het belang van de volksgezondheid is (zie hoofdstuk 5).

**Advies aan minister** Op basis van het voorlopige advies en het ACP-advies brengt de Raad van bestuur van CVZ tenslotte een definitief advies uit aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Dit staat in **hoofdstuk 6**.

## 2. Relevante wet- en regelgeving

De vergoeding van geneesmiddelen is bepaald in de Zorgverzekeringswet (Zvw) en aanverwante regelingen. Dit hoofdstuk beschrijft dat agalsidase alfa en agalsidase bèta voldoen aan de wettelijke criteria voor een plaats in het basispakket. Dat is een voorwaarde voor de vraag of de middelen onderdeel kunnen zijn van het te verzekeren pakket.

### ***2a. Te verzekeren risico's en prestaties***

Artikel 10, lid a, van de Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, lid 3, bepaalt dat de inhoud en de omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld bij algemene maatregel van bestuur. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

#### ***2a1. Geneeskundige zorg***

***Zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden***

In het Bzv staat ook dat geneeskundige zorg één van de te verzekeren prestaties is. Geneeskundige zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden (art. 2.4, lid 1).

Agalsidase alfa en agalsidase bèta worden voorgeschreven door of onder verantwoordelijkheid van medisch specialisten. Daarom vallen de middelen niet onder de noemer 'farmaceutische zorg', maar onder 'zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden'. Als zodanig hebben ze in beginsel een plaats in het basispakket.

#### ***2a2. Stand van de wetenschap en praktijk***

***Gelijke waarde of meerwaarde***

In het Bzv staat dat de inhoud en de omvang van de zorg mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk (art. 2.1, lid 2, Bzv).

Zorgvormen voldoen aan dit criterium indien ze een gelijke waarde of een meerwaarde hebben ten opzichte van de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

### 3. Wetenschappelijke toetsing (assessment)

Dit hoofdstuk beschrijft de wetenschappelijke toetsing van de pakketcriteria 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en gedeeltelijk ook 'uitvoerbaarheid' voor agalsidase alfa en agalsidase bèta in de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry. De meeste informatie is overgenomen uit de rapporten die de CFH in februari 2012 heeft vastgesteld.<sup>1,4,5</sup> De assessment-fase is daarmee afgerond.

#### 3a. Noodzakelijkheid<sup>5</sup>

##### Ziektelast<sup>1</sup>

De ziektelast van de ziekte van Fabry verschilt per patiënt en is ook afhankelijk van de ziektefase waarin de patiënt zich bevindt. Ziektelast wordt uitgedrukt in een getal tussen 0 (laag) en 1 (hoog). Ziektelast is omgekeerd evenredig met de kwaliteit van leven. Ook deze wordt uitgedrukt in een getal tussen 0 (slecht) en 1 (goed). De getallen hebben dus verschillende betekenissen. Een lage ziektelast (0) kan gepaard gaan met een goede kwaliteit van leven (1).

##### Bepaling van ziektelast

De ziektelast van patiënten met de ziekte van Fabry is geschat op basis van het aantal verloren jaren in goede gezondheid en de mediane levensverwachting vanaf het moment van diagnose. Op basis van 'disability weights' die de WHO heeft vastgesteld voor diverse aandoeningen die voorkomen bij de ziekte van Fabry, varieert de ziektelast van eindstadium-nierfalen tussen 0,10 (vóór behandeling) en 0,29 (met dialyse), die van beroerte tussen 0,27 (een aantal jaren na het doormaken ervan) en 0,92 (eerste beroerte), en die van hartischemie tussen 0,12 (angina pectoris) en 0,44 (acuut myocardinfarct). Op basis van deze gegevens zou de ziektelast van Fabry-patiënten variëren binnen de brede range van 0,10 tot 0,92.

Op basis van scores op EQ-5D-vragenlijsten en elders vastgestelde waarderungen per scoringsprofiel is de kwaliteit van leven voor patiënten met de ziekte van Fabry 0,64 voor aanvang van de behandeling en 0,74 een jaar erna, 0,66 in het geval van meerdere complicaties en 0,89 voor patiënten zonder symptomen. Hierin zijn de verloren levensjaren niet meegenomen.

##### Conclusie

De berekeningen leidden tot de volgende uitkomst: Op basis van het aantal ziektejaren en de mediane levensverwachting is de geschatte, gemiddelde ziektelast voor mannen 0,56 tot 0,67 en voor vrouwen 0,35 tot 0,51.

##### Kosten<sup>5</sup>

##### Berekening

De medicatiekosten zijn berekend op basis van de apotheekinkoopprijs en de dosering. Agalsidase alfa kost € 1910 per flacon van 3,5 mg en de dosering is 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken. Agalsidase bèta kost € 3740 per flacon van 35 mg en de dosering is 1,0 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken. Hieruit volgt dat de gemiddelde kosten per patiënt per behandeljaar voor agalsidase alfa € 198.744 zijn en voor agalsidase bèta € 194.740.

Een reden om enzymtherapie te beginnen met het iets

duurdere agalsidase alfa, is dat agalsidase *bèta* (dat hoger wordt gedoseerd) nog effectief kan zijn wanneer agalsidase *alfa* niet meer werkt als daartegen antistoffen zijn ontstaan. De criteria om over te gaan van agalsidase alfa 0,2 mg/kg naar agalsidase bèta 1,0 mg/kg, zijn: progressie van nierfunctiestoornis, van hartziekte of van cerebrovasculaire afwijkingen. De precieze criteria zijn beschreven in het eerder genoemde eindrapport uit 2006.<sup>3</sup>

De behandeling met agalsidase alfa of bèta duurt in principe levenslang.<sup>1</sup> De behandeling wordt gestart als de patiënt duidelijke symptomen van de ziekte van Fabry heeft. Er wordt gestopt indien de patiënt klinisch achteruitgaat, eindorgaanfalen krijgt of comorbiditeit met een beperkte levensverwachting (zie tabel 1).

#### **Conclusie**

Enzymtherapie kost bijna € 200.000 per patiënt per jaar. De behandeling duurt in principe enkele tientallen jaren.
--

#### **Beschikbare gegevens**

### **3b. Effectiviteit<sup>1</sup>**

In 2007 beoordeelde de CFH agalsidase alfa en bèta voor voorlopige opname in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen. Ze concludeerde op basis van de beschikbare kleine, placebo-gecontroleerde RCT's en daarbij behorende extensiestudies dat beide middelen een meerwaarde hadden boven behandeling zonder deze middelen. Er waren onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en bèta of over de juiste onderhoudsdosering.

Tussen 2007 en het moment van herevaluatie in 2011 waren resultaten gepubliceerd van vooral prospectieve, niet-vergelijkende onderzoeken. Ook waren gegevens van een patiëntenregistratie (het zogenoemde 'uitkomstenonderzoek') beschikbaar gekomen over patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland. Dit uitkomstenonderzoek omvat o.a. prospectief en retrospectief verzamelde gegevens van 100 patiënten met de ziekte van Fabry, die vergelijkbaar waren wat betreft ziekteernst, maar verschillend waren behandeld (enzymtherapie: n = 58; natuurlijk beloop: n = 42).

De RCT's duurden 0,5-1,5 jaar. De gepubliceerde resultaten van de prospectieve, niet-vergelijkende studies betroffen een behandelperiode van 2-5 jaar. De mediane behandelduur in het uitkomstenonderzoek was 3,2 jaar (uitersten: 0,7-7,6).

#### **Resultaten**

In de beschikbare, kortdurende RCT's met agalsidase alfa en placebo waren enkele effectverschillen statistisch significant. Uit deze en de prospectieve, niet-vergelijkende onderzoeken studies kwam het volgende beeld: agalsidase alfa vertraagt mogelijk achteruitgang van nierfunctie, vermindert mogelijk linkerventrikelhypertrofie, vermindert pijn, verbetert mogelijk de kwaliteit van leven en heeft nauwelijks effect op gehoorverlies.

In de RCT's met agalsidase bèta en placebo waren er geen statistisch significante effectverschillen. Voor de samengestelde uitkomstmaat met 'harde' uitkomstmaten was de p-waarde voor het verschil 0,06. Uit de RCT's en de prospectieve, niet-vergelijkende studies bleek: agalsidase bèta vertraagt mogelijk achteruitgang van de nierfunctie, heeft geen

effect op de hartfunctie, vermindert mogelijk pijn en verbetert mogelijk de kwaliteit van leven.

In het uitkomstenonderzoek ontstond bij 26% van de patiënten eindstadium nierfalen, een hartstoornis of een herseninfarct, tegen 45% in de groep zonder enzymtherapie. De tijdsduur tot een eerste complicatie optrad, was bij de patiënten die enzymtherapie kregen (mediaan: 3,2 jaar) niet korter dan bij de patiënten die geen enzymtherapie kregen.

Op basis van deze gegevens beoordeelde de CFH begin 2012 de middelen als volgt:

- In kleine, kortdurende, placebogecontroleerde RCT's verbeterde agalsidase alfa enkele uitkomstmaten van nier- en hartfunctie, pijn en kwaliteit van leven en had agalsidase bèta effect op een samengesteld, klinisch eindpunt. Voor beide middelen leverden prospectieve, niet-vergelijkende studies aanwijzingen dat de meeste ziekte-uitkomsten gedurende enkele jaren behandeling verbeteren of gelijk blijven. Dit lijkt gunstiger dan het natuurlijk beloop bij alleen symptomatische behandeling, en wordt bevestigd in het uitkomstenonderzoek. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit tussen beide middelen.
- Beide middelen hebben vergelijkbare bijwerkingen. Het vaakst komen lichte, infusiegerelateerde reacties voor.
- De ervaring met beide middelen is volgens de CFH-definitie beperkt, want minder dan 20.000 patiëntjaren. Ze verschillen niet in toepasbaarheid; er gelden dezelfde contra-indicaties en interacties. Agalsidase alfa is iets gemakkelijker in het gebruik dan agalsidase bèta.

#### **Conclusie**

Deze bevindingen leidden tot de volgende conclusie: Bij patiënten met de ziekte van Fabry heeft enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een therapeutische meerwaarde boven geen enzymtherapie.

### **3c. Kosteneffectiviteit**

**'Base case'-analyse** De kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en agalsidase bèta ten opzichte van de standaardbehandeling van patiënten met de ziekte van Fabry in de Nederlandse klinische praktijk, werd bepaald op basis van een Markov-model met 11 gezondheidstoestanden, een cyclusduur van 1 jaar en een tijdshorizon van 70 jaar. Voor effectiviteit werden de uitkomstmaten 'aantal jaren zonder orgaanschade' en 'kwaliteit van leven' meegenomen. In de 'base case'-analyse werden alleen de directe, medische kosten meegenomen. De gegevens werden verkregen uit een daartoe opgezette patiëntenregistratie ('uitkomstenonderzoek'; zie §3b, Effectiviteit) en uit de literatuur.

#### **Resultaten**

De effectiviteit van enzymtherapie bleek uit een minder ongunstig ziektebeloop dan het geval was zonder enzymtherapie (zie §3b, Effectiviteit).

De kosten van enzymtherapie waren hoger dan die van controles en symptomatische behandeling. De kosten van ziekenhuisopnamen stegen naarmate patiënten zich in een verder gevorderd ziektestadium bevonden.

De kosteneffectiviteit was € 3,3 miljoen per toegevoegd levensjaar van goede kwaliteit (QALY). Met enzymtherapie

verkrijgt een patiënt namelijk ongeveer 32 QALY's tegen € 2,5 miljoen kosten, terwijl alleen symptomatische behandeling ongeveer 31 QALY's levert tegen € 84.000. Het verschil is 0,7 QALY aan effect en € 2,4 miljoen aan kosten. Dat is € 3,3 miljoen per QALY.

Op deze uitkomst hadden vooral de medicatiekosten een grote invloed. Bij een verlaging van de medicatiekosten met 25% daalde de incrementele kosteneffectiviteitsratio met 25%.

Andere factoren die de uitkomst beïnvloedden, waren: transitiekansen, utiliteiten en het meenemen van behandeling met antihypertensiva.

In de meeste doorgerekende scenario's varieerden de kosten per QALY tussen € 2 miljoen en € 4 miljoen. Deze scenario's waren: (a) start van behandeling niet bij eerste symptomen, maar vanaf 40-jarige leeftijd; (b) alleen inclusie van patiënten met een klassieke mutatie; (c) geen enzymtherapie voor patiënten met  $\geq 2$  complicaties; (d) inclusie van indirecte, niet-medische kosten.

In 2 scenario's werden extreme uitkomsten gevonden, maar deze uitkomsten waren niet erg waarschijnlijk. In het ene scenario waren de utiliteiten voor het natuurlijk beloop verlaagd (uitkomst: € 0,5 miljoen/QALY) en in het andere waren patiënten al behandeld met antihypertensiva (uitkomst: € 12 miljoen/QALY). Deze laatste uitkomst is niet zonder meer van toepassing op patiënten met de ziekte van Fabry, omdat de risicoreductie is gebaseerd op patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.

#### **Conclusie**

De analyse leidde tot de volgende conclusie: De kosteneffectiviteit van agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling bij patiënten met de ziekte van Fabry is € 3,3 miljoen per QALY. De CFH heeft geconcludeerd dat deze uitkomst voldoende is onderbouwd.

### **3d. Uitvoerbaarheid**

#### **Draagvlak**

In de commentaarronde van de CFH-concept-rapporten waren 3 belanghebbende partijen vóór handhaving van de vergoeding en 1 partij was voor verwijdering van de middelen van de beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Voor handhaving waren: de beroepsgroep bij monde van prof.dr. C. Hollak in het AMC, de patiëntenvereniging Fabry Support & Informatie Groep Nederland en de fabrikanten Genzyme en Shire. Voor verwijdering was de Farmaceutische inhoudelijke expertisegroep (FIEG). De FIEG bestaat uit medisch adviseurs die werken bij zorgverzekeraars, maar vertegenwoordigt niet de landelijke koepel van zorgverzekeraars.

#### **Organisatie van zorg**

De zorg is zo georganiseerd dat patiënten met de ziekte van Fabry enzymtherapie krijgen indien ze voldoen aan de criteria hiervoor (zie tabel 1). Deze zorg bevindt zich alleen in de 2e lijn, met name in het AMC in Amsterdam.

#### **Bekostiging**

Enzymtherapie wordt sinds januari 2012 bekostigd vanuit een 'add-on' bij de DBC voor de ziekte van Fabry.

#### **Budgetimpact**

In 2010 waren de kosten voor agalsidase alfa € 9,3 tot 10 miljoen en die voor agalsidase bèta € 1,9 tot 2,2 miljoen.<sup>5</sup> Bij elkaar opgeteld is dat ongeveer € 11 miljoen.



## 4. Maatschappelijke toetsing (appraisal)

De wetenschappelijke toetsing (assessment) heeft gegevens over de noodzakelijkheid, de effectiviteit, de kosteneffectiviteit en de uitvoerbaarheid opgeleverd.<sup>1,45</sup> In dit hoofdstuk beschouwen we deze gegevens om te komen tot een oordeel over agalsidase alfa en bèta bij de indicatie 'ziekte van Fabry'. De concept-tekst is voorgelegd aan belanghebbende partijen (zie hoofdstuk 5) en hun commentaar is verwerkt in de versie die is voorgelegd aan de ACP.

### 4a. Noodzakelijkheid

#### Ziektelast

De gemiddeld hoge ziektelast [vrouwen: 0,35-0,51; mannen: 0,56-0,67]<sup>1</sup> maakt het noodzakelijk patiënten met de ziekte van Fabry te behandelen. De mediane beginleeftijd van nierdialyse en beroertes is 40-50 jaar. Dat behandeling noodzakelijk is, zegt niets over welke behandeling noodzakelijk is of welke het beste is.

#### Conclusie

De ziekte van Fabry rechtvaardigt in beginsel een beroep op collectief gefinancierde zorg, vanwege een grote morbiditeit vanaf relatief jonge leeftijd.

#### Kosten

De kosten van agalsidase alfa en bèta [bijna € 200.000 per patiënt per jaar]<sup>5</sup> zijn hoog en voor een individu niet op te brengen. Zonder vergoeding zou de behandeling financieel ontoegankelijk zijn. Deze kosten zijn niet eenmalig, maar structureel. Bovendien zijn ze op individueel niveau niet te voorzien. Ook zijn er voor een individu geen besparingen die opwegen tegen de kosten van de behandeling.

#### Conclusie

Voor de patiënten bij wie de behandeling bestaat uit agalsidase alfa of bèta, is het in beginsel maatschappelijk gezien nodig of aangewezen de kosten hiervan te verzekeren, want de onvoorziene, structurele kosten van bijna € 200.000 per jaar, gedurende meerdere decennia, zijn voor een individu niet te betalen.

### 4b. Effectiviteit

#### Beperkte wetenschappelijke onderbouwing

De conclusie 'therapeutische meerwaarde' [op basis van een betere uitkomst na enkele jaren enzymtherapie dan werd verwacht op grond van het natuurlijk beloop met symptomatische behandeling]<sup>1</sup> berust op de beste studies die beschikbaar zijn. Dat neemt niet weg dat de beschikbare gerandomiseerde onderzoeken klein zijn en relatief kort van duur, terwijl de prospectieve observationele onderzoeken niet-vergelijkend zijn. De patiëntenregistraties zijn opgezet per geneesmiddel i.p.v. naar indicatie. Ze geven gemiddelden weer van een heterogene populatie, waardoor ze geen inzicht geven in subgroepen die meer of minder baat hebben bij de therapie. Deze gemiddelde gegevens zijn vergeleken met percentages

over het natuurlijk beloop, maar die laatste zijn niet precies en lopen uiteen.

De kwaliteit van de studies die nodig is om de effectiviteit van een behandeling vast te stellen, is niet afhankelijk van de prevalentie van de ziekte. Echter, vanwege de zeldzaamheid van de ziekte van Fabry en het langzaam progressieve beloop ervan zijn grote trials praktisch niet haalbaar. Bovendien is enzymtherapie de standaardbehandeling geworden.

Vanwege de opzet van de studies is het dus niet mogelijk om stellige uitspraken te doen over de effectiviteit op klinische uitkomsten. Daarbij laat de duur van de studies geen harde uitspraak toe over een langere termijn dan 5 jaar.

***Onbeantwoorde vragen***

Ondanks al het wetenschappelijk onderzoek dat met de middelen is gedaan voor en na registratie, o.a. tijdens de 10 jaar onder de genoemde subsidieregeling en de Beleidsregel weesgeneesmiddelen, zijn er nog belangrijke vragen zonder eenduidig antwoord. Bijvoorbeeld over de volgende onderwerpen: het aantal jaren dat een patiënt met enzymtherapie langer leeft dan zonder enzymtherapie; de optimale dosering; de invloed van antistofvorming op de behandeluitkomst; de waarde van biochemische markers voor het evalueren van het behandel-effect; de effectiviteit in subgroepen (bijv. patiënten met beginnende of gevorderde ziekte); de additieve waarde van antihypertensiva en acetylsalicylzuur in de preventie van complicaties; verbetering van de diagnostiek, zodat patiënten sneller worden herkend en mensen die ten onrechte als Fabry-patiënt worden aangemerkt, uitgesloten worden van therapie; equivalentie van de agalsidase-producten.

De belanghebbende partijen merken op dat er meer onderzoek nodig is om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit van enzymtherapie. Zo zegt de patiëntenvereniging VKS dat de effectiviteitsmetingen niet kunnen aantonen dat patiënten langer leven, omdat de middelen pas 10 jaar op de markt zijn. Vanaf de toelating van de middelen op de markt was het duidelijk dat het moeilijk was om op korte termijn inzicht te krijgen in de effectiviteit en de kosteneffectiviteit. Dat is vanwege de zeldzaamheid van de aandoening en het kleine aantal patiënten dat per land wordt behandeld.

***Onduidelijk hoeveel onderzoek nog nodig is***

Ook ZN schrijft dat onderzoek naar de (kosten)effectiviteit heel lastig is vanwege de geringe patiëntenaantallen. Zeker bij deze geneesmiddelen zou het onderzoek veel langer moeten lopen om tot enige steekhoudende conclusies te komen over de (kosten)effectiviteit. Het AMC en de NFU menen dat er ruimte moet worden geboden om nader onderzoek te verrichten om de groepen Fabry-patiënten die het meeste baat hebben bij behandeling, beter te identificeren. Tot nu toe heeft gebrek aan samenwerking op EU-niveau en het oprichten van industrieregisters tot versnippering van gegevens geleid. Ook heeft gebrek aan samenwerking tussen lidstaten tot onvoldoende inzicht geleid welke patiënten het meeste baat hebben bij behandeling.

Wij zijn ons bewust van de genoemde onzekerheden. Europees onderzoek verdient inderdaad de voorkeur boven alleen nationaal onderzoek bij dergelijke zeldzame ziekten. Echter, het feit dat nog steeds niet bekend is welke patiënten het

beste reageren op enzymtherapie, komt niet alleen door een gebrek aan Europese samenwerking. Het heterogene ziektebeeld is minstens zo'n belangrijke factor. Daarom is het onduidelijk hoeveel langer de effecten gemonitord zouden moeten worden om een duidelijkere uitspraak te kunnen doen over de (kosten)effectiviteit.

De onbeantwoorde vragen maken het lastig de therapeutische waarde van enzymtherapie, hoewel de CFH deze positief heeft gewaardeerd, nauwkeurig te beschrijven. Dat er onbeantwoorde vragen zijn, is niet verwonderlijk gezien de zeldzaamheid en het langdurige beloop van de ziekte van Fabry. Er is nog te weinig tijd geweest om ze te kunnen beantwoorden.

#### **Conclusie**

Enzymtherapie verbetert de gezondheid van patiënten met de ziekte van Fabry, want na enkele jaren enzymtherapie zijn de uitkomsten gunstiger dan mag worden verwacht op grond van het natuurlijk beloop met alleen symptomatische behandeling. De grootte van de effecten is, op basis van de beschikbare inzichten, echter beperkt. Er bestaat bovendien geen zicht op de effectiviteit van enzymtherapie op langere termijn.

#### **4c. Kosteneffectiviteit**

#### **Boven de bandbreedte**

De incrementele kosteneffectiviteitsratio van enzymtherapie [€ 3,3 miljoen per QALY]<sup>4</sup> steekt ver uit boven de bandbreedtes die nationaal of internationaal worden genoemd. De nationale Raad voor Volksgezondheid adviseerde een grens die loopt van € 10.000/QALY voor een lage ziektelast (0,1) tot € 80.000/QALY voor een hoge ziektelast (1,0).<sup>8</sup> De gemiddelde ziektelast bij Fabry loopt uiteen van 0,4 (laagste getal bij vrouwen) tot 0,7 (hoogste getal bij mannen).

Voor weesgeneesmiddelen is deze bandbreedte niet bruikbaar als hard besliscriterium, omdat deze middelen relatief veel mogen kosten. In het CVZ-advies over stringent pakketbeheer hebben wij al aangegeven dat de grenswaarden die de RVZ heeft genoemd, weliswaar richtsnoer kunnen zijn, maar dat we geen voorstander zijn van een harde, ondoorlaatbare grens die voor alle zorgvormen zou moeten gelden.<sup>9</sup>

#### **NICE**

Er is geen ander grensbedrag/QALY beschikbaar. NICE heeft aangegeven dat ze beleid op dit onderwerp wil maken, waarbij ze voorstelt aan te sluiten bij de kosteneffectiviteit van weesmiddelen die al op de markt zijn.<sup>10</sup> Het instituut heeft berekend dat de ultraweese geneesmiddelen £ 200.000 tot 300.000/QALY (€ 250.000-375.000/QALY) zouden kosten. Een belangrijke aanname in de berekening was dat behandeling met deze middelen zou leiden tot volledige genezing van de behandelde patiënten.<sup>11</sup> Daarbij houdt NICE de optie open om middelen te beoordelen als niet kosteneffectief en om prijsonderhandelingen te voeren.

Voor agalsidase bèta heeft NICE geen uitgewerkte evaluatie gepubliceerd, maar een voorlopige schatting gemaakt van £ 203.009/QALY (€ 251.000/QALY).<sup>10</sup> Navraag leerde dat NICE berekende dat er in het geval van de ziekte van Fabry ongeveer 10 QALY's (dus veel meer dan blijkt uit de huidige gegevens) gewonnen zouden moeten worden om op de ondergrens van £ 200.000/QALY uit te komen. In een andere publicatie uit het

**Mogelijke subgroepen**

VK werd voor enzymtherapie bij de ziekte van Fabry een ratio berekend van £ 252.000 (ruim € 300.000) per QALY.<sup>11</sup> Deze bedragen zijn aanzienlijk kleiner dan het Nederlandse bedrag van € 3,3 miljoen. Het verschil kan worden verklaard door verschillen in aannames over de effectiviteit van geneesmiddelen. In de Britse berekeningen gaat men ervan uit dat behandeling met agalsidase zeer effectief is. Dat is geen realistische benadering, gezien de beperkte effectiviteit van agalsidase die is bepaald op basis van het genoemde uitkomstenonderzoek en de klinische studies. De Nederlandse uitkomst is berekend met de gemeten effectiviteit in de Nederlandse dagelijkse praktijk en is daarom een realistischer schatting van de kosteneffectiviteit. De Nederlandse uitkomst varieert hooguit tussen € 2 miljoen/QALY en € 4 miljoen/QALY. Hypothetisch, want op basis van scenario-analysen, zou enzymtherapie het meest kosteneffectief zijn in de subgroep mannen met de klassieke mutatie die de behandeling beginnen zodra ze symptomen beginnen te vertonen, die niet behandeld worden met antihypertensiva en een goede kwaliteit van leven hebben. Enzymtherapie zou het minst kosteneffectief zijn bij vrouwen die worden behandeld met antihypertensiva vanaf het moment dat ze symptomen hebben.

**Betrouwbaarheid van de gegevens**

Belanghebbende partijen menen dat de kosteneffectiviteit niet betrouwbaar is vastgesteld. VKS merkt op dat de kosteneffectiviteitsmodellen bij zeldzame en heterogene ziekten geen betrouwbare gegevens kunnen opleveren. Biofarmind schrijft dat doelmatigheidsonderzoek voor weesgeneesmiddelen gepaard gaat met kleine patiëntenaantallen, heterogene patiëntengroep en relatief korte onderzoeksduur en dat dit leidt tot een aanzienlijke onzekerheid in de uitkomsten.

Wij delen de onzekerheden, hoewel we daarbij willen aantekenen dat de (geprognosticeerde) resultaten zeer veel gunstiger moeten uitvallen, willen de geneesmiddelen binnen enigszins acceptabele bandbreedtes komen. We willen er voorts op wijzen dat de beoordeling door de CFH volgens de principes van 'evidence based medicine' is uitgevoerd. De bovenstaande opmerkingen van partijen roepen verder vragen op of dergelijke weesgeneesmiddelen wel in het traject van voorlopige toelating met een herbeoordeling na 4 jaar passen. Een afzonderlijke financiering buiten de Zvw (bijv. onderzoek à la academische component) ligt misschien meer voor de hand. Een andere optie is, zoals gesuggereerd door andere partijen, om op tijdstip 0 prijsafspraken te maken, indien dan al bekend is dat de kosteneffectiviteitsratio van een geneesmiddel ongunstig is en het niet waarschijnlijk is dat deze door meer data snel zal veranderen.

**Redenen om een ongunstige kosteneffectiviteit eventueel te accepteren**

Er kunnen redenen zijn om een ongunstige incrementele kosteneffectiviteitsratio eventueel te accepteren. Een zo'n reden is de lage ziekteprevalentie, omdat deze gepaard kan gaan met hogere ontwikkelkosten. Een andere reden kan zijn dat er bij uitsluiting van een niet-kosteneffectieve behandeling herkenbare slachtoffers zijn. In dit geval zijn dat niet alleen de patiënten met de ziekte van Fabry, maar ook hun naasten, die zich zonder enzymtherapie bedreigd kunnen voelen in hun bestaan. Dit geldt zowel voor

patiënten die meer dan gemiddeld baat hebben bij de behandeling, als voor degenen die nu nog 'te goed' zijn en hopen dat zij er in de toekomst effect van kunnen hebben. Ook de gemiddelde hoge ziektelast van de ziekte van Fabry speelt een rol, maar deze is al verwerkt in de bandbreedte.<sup>8</sup> Een kleine budgetimpact is een ander argument om niet te zwaar te tillen aan een ongunstige kosteneffectiviteit. Fabrikant Genzyme noemt de budgetimpact (€ 11 miljoen in 2010) gering t.o.v. de totale uitgaven aan farmaceutische zorg (€ 5,9 miljard) en van de totale zorgkosten in 2011 (€ 64 miljard). Verder is er geen groot risico voor de volksgezondheid, dat een ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel zou maken. Tenslotte wordt de behandeling weliswaar doeltreffend toegepast,<sup>4</sup> maar er is nog ruimte voor verbetering van de sensitiviteit en de specificiteit van de diagnostiek.

#### **Bijzondere ziekte**

Belanghebbende partijen menen dat agalsidase alfa en bèta en de ziekte van Fabry buiten de bestaande criteria vallen. ZN schrijft dat weesgeneesmiddelen een bijzondere positie innemen, waarbij de 'normale' criteria van kosteneffectiviteit niet opgaan. Fabrikant Shire merkt op dat de kern van hun zorg is dat het conceptrapport van mening lijkt te zijn dat het zeer zeldzame karakter van de aandoening niet leidt tot een acceptatie van hogere kosten per QALY. Het AMC meent dat vergoeding op dit moment nog niet gebaseerd kan worden op prijs per QALY, aangezien er dan ongelijkheid ontstaat ten aanzien van beoordeling van geneesmiddelen. Zij geeft aan dat de discussie geopend zou moeten worden over welk bedrag per QALY wel acceptabel zou kunnen zijn. Volgens Genzyme vormen de combinatie van de onzekerheid in de uitkomsten van de kosten/QALY, de toepassing van conventionele grenswaarden en het gebrek aan operationalisering, onderzoeksmethodologie en normering onvoldoende basis om conclusies over de aanspraak te onderbouwen. We erkennen dat de kosteneffectiviteit van een geneesmiddel voor een zeldzame, langzaam progressieve ziekte niet zonder meer is te toetsen aan de bandbreedte van € 10.000-80.000 per QALY. Daarom passen we de bovengrens van de bandbreedte niet strikt toe en kijken we ook naar argumenten rondom de weging van de kosteneffectiviteit.

#### **Bijzondere kosten**

Genzyme zegt verder dat het is uitgesloten dat door een prijsverlaging de kosteneffectiviteit daalt onder de € 80.000/QALY. Bij de vaststelling van de prijs spelen ook het complexe klinische ontwikkelingstraject en het biotechnologische productieproces een belangrijke rol. Nefarma verduidelijkt dat het ontwikkelen van geneesmiddelen veel geld kost. Het klinisch onderzoek is daarbij een belangrijke kostenpost. Ook het ontwikkelen van ziektebekendheid, educatie en tijdige en correcte diagnostiek voor dit soort zeldzame aandoeningen brengen veel 'ontginningswerk' en relatief hoge kosten met zich mee in vergelijking met andere geneesmiddelen. Wij delen in zijn algemeenheid uiteraard het feit dat rekening moet worden gehouden met ontwikkelkosten. In dit geval komt daar echter bij dat de middelen sinds 10 jaar nagenoeg volledig worden vergoed in meerdere landen in Europa, Australië, Canada en de VS (tabel 2). Dit gegeven mag, zonder nadere

**Bijzondere voorwaarden?**

gegevens van de fabrikanten, leiden tot het redelijke vermoeden dat de kosten inmiddels wel zijn terugverdiend. Volgens belanghebbende partijen kan een ongunstige kosteneffectiviteit geen reden zijn voor uitstroom. Nefarma en Biofarmind merken op dat de juridische randvoorwaarden ontbreken voor de operationalisering van de uitstroom op basis van kosteneffectiviteit. NVZ noemt daarbij dat een bovengrens van kosten per QALY niet verankerd is in de Zorgverzekeringswet. NVZ benoemt ook dat er, naast de rol voor overheid en industrie, ook een rol voor aanbieders is om marginaal effectieve zorg te stoppen, de effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen te meten, bewaken en te verbeteren en hierover verantwoording af te leggen. Deze laatste opvatting van NVZ delen we. De juridische redenering van de industrie niet. De minister heeft de bevoegdheid te bepalen wat wel of niet tot het basispakket behoort. CVZ zorgt als pakketbeheerder voor een basispakket waar kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid in balans zijn en waarvoor een maatschappelijk draagvlak bestaat. In het kader hiervan is het noodzakelijk dat wij de vraag beantwoorden of de uitgaven voor deze geneesmiddelen maatschappelijk verantwoord zijn. Zoals uit de toelichting op het Besluit Zorgverzekering blijkt, speelt de toets aan alle 4 pakketcriteria (incl. kosteneffectiviteit) een doorslaggevende rol bij de beslissing om een zorgvorm in het te verzekeren pakket toe te laten of er uit te verwijderen. Bij de bepaling van welke kosteneffectiviteit nog acceptabel is, wegen wij de context van de te beoordelen geneesmiddelen mee.

**Conclusie**

De kosteneffectiviteitsratio ligt ver boven de ratio die is genoemd voor interventies bij ernstige ziekten. Er zijn onvoldoende factoren die deze ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel maken.

#### **4d. Uitvoerbaarheid**

**Draagvlak**

Gezien de reacties op de concept-CFH-rapporten in de assessment-fase (zie hoofdstuk 3) is draagvlak voor het handhaven van de vergoeding te verwachten van de patiënten en de beroepsgroep. Er is geen officiële behandelrichtlijn. De startcriteria voor enzymtherapie in Nederland zijn gepubliceerd in 2007.<sup>2</sup> In Europa en de VS is enzymtherapie niet ongebruikelijk, maar de landen verschillen in hun waardering van de effectiviteit (zie tabel 2, voetnoten).<sup>12</sup> In de bestuurlijke commentaarfase bleek dat ZN een eventueel advies om agalsidase uit het pakket te verwijderen, niet zou steunen. Draagvlak voor uitsluiting van het pakket is te verwachten van medisch adviseurs die werken bij zorgverzekeraars (FIEG).

**Organisatie van zorg**

Indien de middelen in het pakket blijven, hoeft de organisatie van de zorg voor patiënten met de ziekte van Fabry niet te worden veranderd. Indien de financiering vervalst, zullen vaker en vroeger complicaties van de ziekte ontstaan en zal vaker een beroep worden gedaan op voorzieningen voor diagnostiek en symptomatische behandeling van vooral nierfunctiestoornissen, hartfalen en herseninfarcten. Bovendien is dan een overgangsmaatregel aangewezen voor patiënten die nu met een van de middelen worden behandeld.

**Bezwaren tegen handhaven van vergoeding**

Handhaven van de vergoeding heeft bezwaren, gegeven de geringe effectiviteit en de hoge kosten. Het geld dat aan dure geneesmiddelen wordt besteed, is - uitgaande van een eindig budget voor de gezondheidszorg - immers niet meer beschikbaar voor andere, kosteneffectievere zorg aan een grotere groep patiënten. Vergoeding van enzymtherapie betekent dat er met elke QALY die patiënten met de ziekte van Fabry is gegund, meerdere QALY's worden verloren door patiënten met andere ziekten. Blijvende opname van de middelen in het pakket zal bovendien precedentwerking hebben voor andere dure weesgeneesmiddelen met een vergelijkbare onbalans tussen kosten en effecten.

**Bezwaren tegen stoppen van vergoeding**

Ook stoppen van de vergoeding zal stuiten op bezwaren. Er is tijd, moeite en geld geïnvesteerd in het ontwikkelen van de middelen. Ze hebben therapeutische meerwaarde. Het is daarom voor de patiënten met de ziekte van Fabry en hun behandelaars moeilijk te verdragen wanneer zij de middelen niet meer kunnen gebruiken. Behalve symptomatische behandeling is er geen alternatief. Er is wel een nieuw middel in fase-3-onderzoek, namelijk migalastat (aliassen: AT1001 en GR181413A), maar dat is voorlopig nog niet beschikbaar. Ook belanghebbende partijen benadrukken dat uitsluiting van enzymtherapie uit het pakket onverteerbaar is voor patiënten met de ziekte van Fabry en hun naasten. Nefarma merkt op dat er voor patiënten bepaalde verwachtingen zijn geschapen in de afgelopen jaren door de geneesmiddelen wel te vergoeden. De patiëntenvereniging FSIGN voegt toe dat, mocht besloten worden de medicijnen niet langer te vergoeden, dit niet alleen individuen treft, maar hele families (partners, kinderen, ouders). Het AMC schrijft dat het op ethische bezwaren stuit om patiënten met de ziekte van Fabry die al 10 jaar behandeld worden vanaf nu niet meer te behandelen/behandeling te ontzeggen. NVZ vraagt zich af hoe het aspect van solidariteit en rechtvaardigheid is meegewogen.

Wij erkennen dit argument, als een van de belangen in een groter geheel. Daarnaast menen wij dat het moeilijk is, maar niet onmogelijk moet zijn om een behandeling voorlopig toe te laten tot het pakket. Inherent hieraan is de mogelijkheid tot uitsluiting op een later tijdstip. Het volgen van de gedachtegang van de genoemde partijen impliceert dat het principe van voorlopige toelating onmogelijk wordt.

**Vigerend beleid**

Belanghebbende partijen wijzen er ook op dat uitsluiting van enzymtherapie uit het pakket zou ingaan tegen beleid van VWS en de EU om weesgeneesmiddelen te ontwikkelen cq patiënten te helpen. Volgens Nefarma gaat het concept-advies in tegen het beleid dat de minister heeft ingezet om het lot van patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. ZN schrijft dat het concept-advies niet in overeenstemming is met de Europese afspraken, aangezien Nederland participeert in een Europees programma om meer weesgeneesmiddelen naar de markt te brengen, onder meer door gunstige vergoedingsvoorwaarden te creëren.

Volgens ons betekent het EU-beleid niet dat er geen discussie meer mag zijn over producten die ook na langdurig gebruik een ongunstige kosteneffectiviteit laten zien. Het is de taak van CVZ als pakketbeheerder om te zorgen voor een basispakket waar

	<p>nu en in de toekomst kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid in balans zijn en waardoor solidariteit in de zorg kan worden behouden.</p>
<b><i>Ingangsdatum</i></b>	<p>Een besluit om de middelen in het pakket te handhaven, kan per direct ingaan omdat ze nu ook vergoed worden. Als wordt besloten de middelen niet meer te vergoeden, is er tijd nodig om een oplossing te vinden voor de patiënten voor wie de enzymtherapie nu wordt vergoed. Misschien moet er voor hen een overgangsregeling komen. Ook moeten zorgverzekeraars dan hun polissen aanpassen.</p>
<b><i>Gevolgen voor zorgconsumptie</i></b>	<p>Indien de middelen vergoed blijven, is geen ongewenste over- of onderconsumptie van zorg te verwachten. De toedieningswijze van elke 2 weken een intraveneuze infusie pleit eerder voor onder- dan voor overconsumptie. Toch valt op dat de kosten die de ziekenhuizen bij de NZa hebben gedeclareerd voor agalsidase alfa en bèta, zijn toegenomen van 9 miljoen in 2007 naar 15 miljoen in 2011 (bron: NZa-overzicht, peildatum: 10 mei 2012). Voor een juiste beoordeling hiervan is ook inzicht in het aantal patiënten nodig en dat aantal is onbekend. Daarnaast valt op dat de aanvrager in het dossier dat ze heeft ingediend voor de herbeoordeling, niet heeft vermeld bij hoeveel patiënten in de afgelopen jaren de behandeling is beëindigd op basis van een van de stopcriteria. Uit deze waarnemingen volgt de vraag of de start- en stopcriteria in de praktijk nauwkeurig genoeg worden toegepast. Mogelijk is hier plaats voor een onafhankelijke commissie van medisch deskundigen, naar Belgisch voorbeeld, die behandelende artsen adviseert bij het starten en het stoppen van de behandeling.</p>
<b><i>Budgetimpact</i></b>	<p>Blijvende vergoeding van de middelen kostte in 2010 bij elkaar circa € 11 miljoen voor de 50-70 behandelde patiënten.<sup>4 5</sup> Beëindiging van de vergoeding bespaart deze € 11 miljoen, maar zal kosten met zich meebrengen om meer complicaties te behandelen.</p>
<b><i>Prijsbepaling</i></b>	<p>Het is onbekend hoe de verkoopprijs van de middelen totstandkomt cq wat een reële prijs is. Wel bekend is dat de lijstprijs van de middelen in diverse landen uiteenloopt van circa \$ 20.000 tot \$ 30.000 per maand (€ 15.000-23.000).<sup>12</sup> Van invloed op de prijs is de marktexclusiviteit. Die was voor 10 jaar toegekend en is in 2011 verlopen. De middelen zijn sinds 3 augustus 2001 op de markt en ze zijn niet geregistreerd voor een andere indicatie, waarvoor ze nog exclusiviteit zouden genieten. Het is bijzonder dat 2 bijna identieke producten marktexclusiviteit hebben gekregen. Vooralsnog is er geen biosimilarproduct beschikbaar.</p>
<b><i>Overleg</i></b>	<p>Belanghebbende partijen geven aan dat een gesprek nodig is over het beoordelingskader en de prijsbepaling. Het AMC schrijft dat er verdere discussie moet worden gevoerd over toekomstige regelgeving en prijsbepaling, maar dit mag niet ten koste gaan van de patiënten die nu al jaren behandeld worden. De NFU vindt het van groot belang dat er zal worden gekeken naar mogelijkheden om betere prijsafspraken te maken en wil graag samen met het ministerie van VWS en andere betrokken partijen dit onderwerp verder verkennen. De NVZ valt bij dat de prijsstelling beter moet worden verantwoord door de fabrikant en dat het aanbeveling verdient om te</p>



onderzoeken wat we kunnen leren van instrumenten zoals incentive contracting en het maken van afspraken over prijs-performance. Nefarma stelt de vraag waarom CVZ niet adviseert om met de registratiehouders en andere betrokkenen in overleg te gaan. Juist voor dit type geneesmiddelen is het noodzakelijk dat er gezamenlijk naar oplossingen moet worden gezocht. Biofarmind merkt op dat er vanaf begin 2012 de mogelijkheid bestaat om in het kader van voorwaardelijke financiering nadere afspraken te maken met VWS/CVZ. Het lijkt ze een goede zaak wanneer de registratiehouders en andere betrokkenen om de tafel gaan. Alleen gezamenlijk kan er gewerkt worden aan een klimaat waarin de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en de beschikbaarheid voor patiënten optimaal is. Shire vraagt om eerst een breed gedragen en goed gefundeerd beoordelingskader uit te werken met verschillende betrokken partijen alvorens ingrijpende beslissingen met verregaande gevolgen te nemen en om bij de verdere ontwikkeling van het beoordelingskader terdege rekening te houden met de bijzondere situatie omtrent zeer zeldzame aandoeningen. Ze levert graag een bijdrage aan het debat over kosteneffectiviteit bij weesgeneesmiddelen en hechten groot belang aan een transparant en maatschappelijk breed gedragen beoordelingskader.

#### **Prijsverlaging**

Volgens ons gaat het huidige (maatschappelijke) debat niet over het uitgewerkte beoordelingskader, maar over de consequenties van de oordelen die daaruit voortkomen. De hier gevonden incrementele kosteneffectiviteit van € 3,3 miljoen/QALY is niet 2 of 10, maar 41 maal hoger dan de € 80.000/QALY die is genoemd voor ziekten met een nog hogere ziektelast (1,0) dan die van de ziekte van Fabry (0,4-0,7). Op de langere termijn zou de kosteneffectiviteit theoretisch gesproken wellicht gunstiger kunnen worden door verbetering van de effectiviteit. Op de kortere termijn zou een aanzienlijke verlaging van de medicatiekosten de kosteneffectiviteit verhogen en handhaving in het pakket beter verdedigbaar maken. Een mogelijkheid is inderdaad om te overleggen met de fabrikanten van middelen die onvoldoende kosteneffectief zijn. De vraag bij deze middelen met hoge incrementele kosteneffectiviteitsratio's is vooralsnog of er een prijsverlaging is die de fabrikanten acceptabel vinden en die zal leiden tot een acceptabele kosteneffectiviteit.

#### **Conclusie**

Het is moeilijk verdedigbaar om agalsidase alfa en bèta te handhaven in het verzekerde pakket. Tegelijkertijd is uitsluiting van het pakket moeilijk te accepteren voor degenen die resultaten van enzymtherapie zien voor deze ernstige ziekte. Voor 'beperken van de aanspraak' tot subgroepen is er geen argument, omdat onduidelijk is tot welke indicaties de aanspraak zou moeten worden beperkt.

## 5. Voorlopige conclusie

### 5a. Concept-advies van CVZ

Over de aanspraak op behandeling met agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) adviseert CVZ op basis van de 4 pakketcriteria de minister van VWS als volgt:

- a Verwijder de middelen uit het te verzekeren pakket.
- b Tref een overgangsmaatregel voor patiënten die nu met een van deze middelen worden behandeld.
- c Organiseer een transparantere toepassing van start- en stopcriteria. Overweeg hierbij een onafhankelijke commissie (naar Belgisch voorbeeld) op te richten.
- d Onderhandel met de fabrikanten over kostenreductie van de middelen. Via bijv. prijsverlagingen, een jaarlijks kostenplafond of prijs-volume-afspraken dienen de behandelkosten een niveau te bereiken dat maatschappelijk acceptabel is. CVZ raadt aan om bij de onderhandelingen te betrekken dat de effectiviteit van de middelen op de langere termijn onzeker is en dat de middelen inmiddels 10 jaar tegen hoge kosten zijn vergoed.

Verder wil het CVZ de minister de volgende overwegingen meegeven:

- a Creëer voor ultra-weesgeneesmiddelen (gebruik door < 1:50.000 inwoners) een financieringsvorm buiten het generieke systeem van de zorgverzekeringswet (Zvw) om, met als doel gegevens over langjarige praktijkervaring te verzamelen teneinde de (kosten)effectiviteit te kunnen vaststellen. Deze geneesmiddelen passen namelijk niet goed binnen het systeem van de Zvw. Wij zijn ons er van bewust dat een alternatieve financieringsvorm op gespannen voet kan staan met het streven om behandelingen zoveel mogelijk in het reguliere Zvw-systeem onder te brengen. De wens om het systeem onder alle omstandigheden te laten prevaleren kan echter ook een bedreiging vormen voor het systeem als geheel. Omdat ook een overmaat aan uitzonderingen op het systeem de geloofwaardigheid ervan kan ontwrichten, stellen wij voor dat slechts een beperkt aantal geneesmiddelen voor deze alternatieve financieringsvorm in aanmerking zou mogen komen. De voorwaarden voor deze financieringsvorm dienen nader uitgewerkt te worden.
- b Overweeg bij alle dure behandelingen een onafhankelijke commissie op te zetten die behandelende artsen adviseert bij het starten en het stoppen van de behandeling.

### 5b. Raadpleging

Voor de bestuurlijke raadpleging is dit concept-rapport voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), FIEG, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), de Nederlandse koepel van innovatieve farmaceutische industrie (Nefarma) en de Nederlandse

Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Ook is dit concept-rapport voorgelegd aan prof.dr. C.E.M. Hollak, internist in het AMC, de fabrikanten van agalsidase alfa (Shire) en agalsidase bèta (Genzyme), de Fabry Support en Informatie Groep Nederland (FSIGN) en de Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS). Alle partijen hebben gereageerd. De koepels van patiënten en van medisch-specialisten lieten het reageren over aan de specifieke verenigingen. De FIEG wilde niet op het concept-advies ingaan, omdat zij menen dat de discussie in de politiek thuishoort. De Vereniging Biotechnologische Farmaceutische Industrie (BioFarMind) reageerde ongevraagd.

De commentaren van de belanghebbende partijen zijn zeer waardevol. Ze zijn verwerkt waar dit relevant is, met name in hoofdstuk 4. De commentaren hebben geleid tot verduidelijking van de argumenten die van belang zijn voor de discussie. De volledige reacties staan in een bijlage bij dit rapport.

### **5c. Advies van ACP aan CVZ**

In haar vergadering van 21 september heeft de Advies Commissie Pakket (ACP) gesproken over het al dan niet voortzetten van de vergoeding van enkele geneesmiddelen bij de behandeling van twee ernstige weesziekten: de ziekte van Fabry en de ziekte van Pompe. De commissie heeft als belangrijkste taak om de uitkomsten van de toets aan de pakketcriteria te beoordelen in een maatschappelijk perspectief en daarover te adviseren aan de Raad van Bestuur van het CVZ.

De Commissie heeft kennis genomen van de preadviezen van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), de ontwerpadviezen van de CVZ-werkorganisatie, alle schriftelijke reacties van betrokken partijen en van de inbreng van verschillende betrokkenen tijdens de vergadering.

De Commissie heeft moeten vaststellen dat het voortijdig bekend worden van het conceptadvies grote onrust en onzekerheid heeft veroorzaakt bij mensen met de ziekte van Pompe en Fabry, bij hun familie en bij hun behandelaars. De Commissie begrijpt die emoties goed. Niettemin vindt de commissie het van belang dat de discussie wordt gevoerd over de grenzen van het pakket en de criteria daarvoor.

#### *Voor het advies belangrijke informatie over effectiviteit en kosteneffectiviteit*

De uitkomsten van het onderzoek naar effectiviteit van deze middelen leveren vooral voor de ziekte van Pompe een zeer heterogeen beeld op, met grote uitersten: van levensreddende werking tot zeer beperkte effectiviteit. Dit was overigens ook al duidelijk op  $t = 0$  toen werd gestart met de vergoeding van de behandeling. Het blijkt tot nu toe moeilijk te voorspellen welke patiënten baat zullen hebben bij de behandeling en welke niet. Dit benadrukt de noodzaak van goede afspraken over de vormgeving van vervolgonderzoek, waarover later meer.

De kosteneffectiviteit, uitgedrukt in (incrementele) kosten per QALY, is voor alle drie de middelen zeer ongunstig. Ook dat was overigens op t=0 bekend. Voor de behandeling van de klassieke vorm van de ziekte van Pompe met Myozyme® valt deze nog het meest gunstig uit omdat de effectiviteit veel duidelijker is in deze groep. Maar ook hier zijn de kosten per QALY aanzienlijk.

Op grond van alleen de toepassing van het kosteneffectiviteitscriterium ligt het voor de hand om de betrokken geneesmiddelen niet meer te vergoeden uit de basisverzekering. De veronderstelling dat alleen op basis hiervan een besluit zou worden genomen, heeft tot een breed en zeer beladen maatschappelijk debat geleid. Daarin is met grote verontwaardiging en ernstige bezorgdheid gereageerd op het mogelijk niet meer vergoeden van deze middelen uit het basispakket. Maar ook heeft de discussie geleid tot publieke erkenning van de noodzaak om dit soort vragen aan de orde te stellen: het is onontkoombaar om de grenzen van het basispakket te verkennen en die grenzen na zorgvuldige inhoudelijke en maatschappelijke afweging ook te trekken.

#### **De adviezen van de ACP**

##### *Pakketcriteria in onderlinge samenhang*

De criteria op basis waarvan de ACP beoordeelt of een voorziening vanuit de collectieve middelen gefinancierd moet worden, zijn noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit, en uitvoerbaarheid (waarbij de "houdbaarheid" van het pakket een belangrijke overweging is). Deze criteria kunnen onderling strijdig zijn. Een behandeling kan bijvoorbeeld op basis van een hoge ziektelast in combinatie met hoge kosten van behandeling tot de noodzakelijk te verzekeren zorg behoren. Anderzijds zou dezelfde behandeling op basis van een ongunstige verhouding tussen kosten en effecten uitgesloten moeten worden. Het is niet duidelijk hoe de criteria in dergelijke situaties gewogen moeten worden. Over dit vraagstuk lopen de opvattingen onder de leden van de ACP uiteen.

Eén opvatting is dat kosteneffectiviteit hier de doorslag moet geven. De belangrijkste onderbouwing hiervoor is dat collectieve middelen zodanig ingezet moeten worden, dat ze tot de grootste opbrengst (in dit geval: gezondheidswinst) voor het collectief moeten leiden. Volgens deze redenering moeten individuele belangen wijken voor het collectieve belang. Tot op zekere hoogte is er wel een "correctiemechanisme" voor het individuele belang, namelijk door in geval van een hoge ziektelast een ongunstigere kosteneffectiviteit te accepteren. Wanneer deze echter zo ongunstig is als in dit geval, en dit vooral wordt veroorzaakt door een zeer beperkte gemiddelde effectiviteit, is het volgens deze redenering niet billijk dat andere Nederlanders een veelvoud aan mogelijk te behalen gezondheidswinst wordt ontnomen. Er is een verantwoordelijkheid om tegen de achtergrond van een snelle

toename van de kosten kritisch te kijken naar gezondheidsopbrengsten en kosten en daar consequenties aan te verbinden, een visie die door Michael Porter helder is verwoord als het "Value in health" - principe en die politiek brede aandacht heeft.<sup>2</sup>

Een bezwaar dat tegen dit standpunt is ingebracht, is dat het geen oog heeft voor de wijze waarop de opbrengst (gezondheidswinst) verdeeld is.<sup>3</sup> Als zodanig kan het tot aanzienlijke verschillen leiden.

Een alternatief hiervoor (o.m. ontwikkeld door John Rawls in zijn 'justice as fairness') stelt dat collectieve middelen zodanig ingezet moeten worden dat ze bijdragen aan het creëren van gelijke kansen. Voor zover dat niet mogelijk is, zouden middelen zodanig ingezet moeten worden dat de uitkomsten van wie het slechtst af zijn, worden geoptimaliseerd. Dat kan inhouden dat er gekozen wordt voor een besteding van middelen die niet de maximaal haalbare totaalopbrengst (gezondheidswinst) met zich meebrengt. Die prijs wordt dan, ter wille van een minder grote ongelijkheid, geaccepteerd. Het gaat hier om een voorbeeld van een 'efficiency – equity trade-off', een vraagstuk waar de WHO recent een conceptrichtlijn over heeft uitgebracht.<sup>5</sup>

Een bezwaar dat op zijn beurt tegen dit standpunt is ingebracht, is dat het niet zo kan zijn dat men de behandeling tegen elke prijs collectief zou willen vergoeden, zeker wanneer de te behalen gemiddelde gezondheidswinst zo laag is.

De opvattingen binnen de ACP gaan op dit punt uiteen. Voor sommige leden weegt het doelmatigheids criterium zwaarder; zij achten vergoeding van de kosten van behandeling met Replagal®, Fabrazyme® en Myozyme® vanuit de collectieve middelen niet verantwoord. Voor andere leden weegt het gelijkheidsbeginsel zwaarder. Zij constateren dat er sprake is van een zeer hoge ziektelast.<sup>6</sup> Tevens constateren zij dat de middelen voor sommige patiënten zeer effectief blijken te zijn.<sup>7</sup> Voor hen vormen deze beide gegevens een voldoende reden om de kosten van behandeling met deze geneesmiddelen te financieren uit collectieve middelen. Zij accepteren daarmee dat deze middelen, indien anders ingezet, tot grotere gezondheidswinst elders hadden kunnen leiden. Niettemin is voor hen doelmatigheid wel een belangrijk criterium. Het treedt echter pas in werking nadat de beslissing over enigerlei wijze van vergoeding (niet noodzakelijkerwijs conform de ZVW systematiek) is genomen. Concreet houdt dat in dat de behandeling zo doelmatig mogelijk verstrekt moet worden.

---

<sup>2</sup> Porter ME. What is value in health care. *N. Engl J Med.* 2010;363: 2477-81.

<sup>3</sup> Wiggins D. *Twelve lectures on the philosophy of morality.* Londen: Penguin Books; 2006.

<sup>4</sup> Rawls J. *A theory of justice.* Cambridge (Mass): Belknap Press of Harvard University Press; 1971.

<sup>5</sup> Norheim OF, Johri M, Chisholm D, et al. *Guidance on priority setting in health care (GPS Health) [concept-richtlijn].* 2012.

<sup>6</sup> Hoewel er sprake is van een zeer heterogeen ziektebeeld, met relatief lichte en zeer ernstige gevallen.

<sup>7</sup> Ook hier geldt dat er sprake is van grote heterogeniteit.

Bijvoorbeeld door de behandeling op geleide van resultaten van n=1 trials te geven, en door naar meer efficiënte manieren van bekostiging van ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te zoeken, zoals een prize fund.<sup>8</sup>

*Advies over een bijzondere (financiële) regeling*

De toelichting die de commissie heeft gekregen van behandelaars en patiëntenvertegenwoordigers is van groot belang geweest voor de beraadslaging. Op basis van deze toelichting heeft de commissie geconstateerd dat er sprake is van grote verschillen in respons tussen patiënten ("heterogeniteit"). Het niet langer collectief financieren van deze weesgeneesmiddelen zou voor individuele patiënten kunnen betekenen dat zij geen toegang hebben tot een levensreddende behandeling. Dit acht de commissie ongewenst, zo niet onaanvaardbaar. De commissie adviseert daarom om de behandeling onder voorwaarden te blijven bekostigen ten laste van de collectieve middelen.

Om er voor te zorgen dat de behandeling zo doelmatig mogelijk wordt ingezet, adviseert de commissie om een aparte financieringsregeling te treffen. Deze regeling moet tevens voorzien in een zorgvuldige indicatiestelling (bij wie starten met behandeling, op welk moment, in welke dosering?), het vastleggen van relevante patiëntkenmerken en uniforme monitoring van het ziektebeloop, criteria voor het voortzetten, wijzigen of staken van de behandeling, en samenwerking tussen de behandelcentra (nationaal en internationaal). Op deze wijze moet meer duidelijkheid verkregen worden over de factoren die van invloed zijn op de respons van individuele patiënten op behandeling met deze middelen. Het moet tevens de basis vormen voor een behandelrichtlijn, en zou gebruikt kunnen worden als basis voor 'pay-for-performance'afspraken met de fabrikant. De ACP adviseert om een commissie in te stellen die een onafhankelijk oordeel geeft over het starten, voortzetten en stoppen van behandeling van een individuele patiënt, aan de voortzetting en vormgeving van noodzakelijk onderzoek, aan een zorgvuldige registratie van de behandelresultaten, aan invloed op de prijs van behandeling en aan het stimuleren van de ontwikkeling van nieuwe producten.

Voor sommige leden van de commissie vormt het genoemde gelijkheidsbeginsel de belangrijkste grondslag voor de voorgestelde regeling. Voor andere leden van de commissie is het belangrijkste argument dat de regeling de beste garantie vormt voor doelmatige zorg voor patiënten met een zeldzame aandoening. Voor alle leden geldt dat de regeling in ieder geval aandacht moet besteden aan de volgende punten.

*Wel of niet behandelen: zorgvuldig besluiten*

De beslissing om wel of geen behandeling te starten dan wel om deze voort te zetten, legt een grote verantwoordelijkheid bij de behandelaar. Het is duidelijk dat per patiënt een grondige afweging nodig is, omdat zonder zorgvuldige selectie

---

<sup>8</sup> Stiglitz J. Scrooge and intellectual property rights. *BMJ*. 2006;333:1279-80.

veel patiënten worden (door-) behandeld zonder noemenswaardig effect. De in te stellen commissie die de ACP hierboven voorstelt, kan de behandelaars ondersteunen in deze beslissing. De Commissie bepleit verder door slim onderzoek (bv. n =1 trials) zo goed mogelijk te identificeren welke patiënten dat zijn, zodat wordt voorkómen dat over de jaren heen veel geld wordt uitgegeven aan een niet-effectieve therapie. Daarbij is samenwerking met collega-experts, eventueel internationaal, en methodologen van groot belang om hoogwaardig onderzoek en resultaten te garanderen. Zowel vanuit het oogpunt van effectiviteit als vanuit het oogpunt van de hoge kosten, is zo een onafhankelijke beoordeling gerechtvaardigd.

#### *Onderzoek nodig*

Het is dringend noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in de verschillen in therapierespons tussen individuele patiënten en in voorspellende factoren, zodat dit kan leiden tot voldoende betrouwbare start- en stopcriteria. Daarvoor is het onder meer nodig meer inzicht te krijgen in het natuurlijk verloop van de ziekte en in de eigenschappen van de toegediende biologicals. Dit onderzoek wordt op dit moment uitgevoerd door de betreffende expertisecentra. Samenwerking binnen Nederland (Nationaal Plan Zeldzame ziekten) en Europa (EUCERD) is onmisbaar om voldoende schaalgrootte te behalen. Het is de vraag of de huidige productenregisters voldoende transparant zijn en voldoende informatie opleveren. Ook is een vraag of goed is geregeld wie verantwoordelijk is voor het beheer van patiëntenregisters. Mogelijk kan dit verbeterd worden en kunnen, naast de producenten, arts/onderzoekers en/of de betrokken patiëntenorganisaties hierbij een rol spelen. Voor de methodiek van onderzoek bij deze zeldzame aandoeningen, met weinig inzicht in voorspellers van het beloop, bepleit de Commissie om de mogelijkheden van n =1 onderzoek intensiever te verkennen.

#### *Verbijzonderde financiering*

Zowel zorg als onderzoek, maar ook de daarmee samenhangende registratiesystemen en onderzoeksinfrastructuur, vereisen een erkenning en selectie van de uitvoerende kenniscentra en een daarop toegespitste financiële regeling. Daarmee worden zorg en onderzoek gebundeld, in samenhang gefinancierd en versterkt. De Commissie ondersteunt van harte het voorstel van het CVZ hiertoe. Het is de Commissie overduidelijk dat het niet-verbijzonderen van deze zorg leidt tot grote problemen voor patiënten en behandelaren. Omdat het hier gaat om kleine aantallen patiënten en behandelaren is hun positie in de markt en in het beleid nadelig. Een bijzondere regeling maakt het mogelijk om eisen te stellen vanuit het publiek belang. De minister beschikt al over het instrument van de WBMV en de Commissie ziet niet in waarom dit onderwerp niet een voorbeeld is van "Bijzondere Medische Verrichtingen", waarvoor die wet nu juist is bedoeld.

### *Prijsstelling*

Het is de Commissie een doorn in het oog dat er zo weinig transparantie is over de prijsopbouw van deze extreem dure geneesmiddelen. Fabrikanten moeten hoge ontwikkelkosten in betrekkelijk korte tijd terugverdienen bij relatief lage producties, maar gebruiken dat ongecontroleerde feit tot nu toe met succes als dwingend argument voor zeer hoge prijzen. Ook is volstrekt onduidelijk welk deel van die ontwikkelkosten door publiek gefinancierd wetenschappelijk onderzoek wordt betaald. Het maatschappelijk belang rechtvaardigt dat de minister de onderhandeling opent over de prijsstelling, niet alleen vanwege het beperkte gemiddelde effect en de daaruit voortvloeiende zeer ongunstige kosten per QALY, maar ook vanwege de onaanvaardbaar hoge prijs die niet is onderbouwd.

### *Ontwikkeling van producten*

Een belangrijk probleem dat in deze kwestie aan de orde gekomen is, is de ingewikkelde verhouding van publieke en private belangen bij de ontwikkeling en het vermarkten/beschikbaar maken van medicamenten voor zeldzame ziekten. Dat kan er ook zelfs toe leiden dat gewenste innovaties om markttechnische redenen niet tot stand komen. Ook is het van belang dat er een transparanter beheer komt van registers van patiëntendata.

De Commissie bepleit de verkenning van nieuwe vormen van publiek-private samenwerking om de risico's voor de overheid en de maatschappij te verkleinen. Eén van de mogelijkheden die de Commissie in overweging geeft is die van een prize fund.

### *Samengevat:*

*De Commissie acht het wenselijk dat de behandeling van weesziekten als deze een bijzondere (financiële) regeling krijgt. Doeltreffende en doelmatige behandeling, juiste selectie van patiënten, het urgente onderzoek, de daarvoor noodzakelijke patiëntregistratie en de bundeling/focus van expertise: al die zaken zijn daarmee gebaat. De Commissie bepleit daarnaast gericht beleid op de ontwikkeling, levering en prijsstelling van weesgeneesmiddelen. Er is voor dit type problemen nu eenmaal meer "maatwerk in beleid" nodig. Dan wordt het beter mogelijk het individuele zorgbelang van mensen met zeldzame ziekten en het algemene publieke belang te verenigen.*



## 6. Advies van CVZ aan VWS

De afweging over het al dan niet in het pakket behouden van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) is gecompliceerd. Hiervoor zijn verschillende redenen. Om te beginnen gaat het om een langzaam progressieve ziekte. Verder is er een grote variatie in de mate waarin patiënten symptomen vertonen. Ook bestaat er veel variatie in de omvang van het therapeutisch effect bij behandelde patiënten. Ten slotte gaat het om een kleine patiëntenpopulatie.

Een scherpe indeling van patiënten in categorieën van goede en minder goede responders is echter niet goed mogelijk. Het ontbreekt daarvoor aan diagnostische procedures waarover binnen de beroepsgroep consensus bestaat. Ook zijn er geen goede methoden beschikbaar om de behandelresultaten op de lange termijn te voorspellen.

In het concept-rapport waren deze aspecten nog niet zo expliciet benoemd. Daardoor ontstond na het lekken van dit concept naar de pers veel bezorgdheid bij belanghebbende partijen en uiteraard vooral bij patiënten, hun familie en hun behandelaars. CVZ betreurt deze lekkage, omdat de commentaarroude nu juist bedoeld was om deze afwegingen in het advies te integreren voordat openbare bespreking in de ACP zou plaatsvinden.

Op bovengenoemde argumenten is een goed onderbouwd advies over de handhaving van dit product in het basispakket op dit moment niet mogelijk.

Niettemin heeft het CVZ als pakketbeheerder de taak om te zorgen voor een basispakket waar nu en in de toekomst kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid in balans zijn en waarvoor maatschappelijk draagvlak bestaat. Zoals uit de toelichting op het Bzv blijkt, speelt de toets aan alle de vier pakketcriteria (incl. kosteneffectiviteit) een doorslaggevende rol bij het verwijderen uit of toelaten van een zorgvorm in het te verzekeren pakket. Op basis van de weging van de vier pakketcriteria zou aanspraak op behandeling met agalsidase alfa (Replagal®) of agalsidase bèta (Fabrazyme®) niet gehandhaafd kunnen worden. Maar voor het schrappen van de vergoeding ontbreekt het maatschappelijk draagvlak. Immers, de patiënten die nu goed reageren op de therapie zouden door het zonder meer schrappen van de vergoeding onevenredig getroffen worden.

Om een beter onderbouwd besluit op termijn alsnog mogelijk te maken is het van belang de financiering van dit product onder te brengen in een omgeving waarin de overheid meer eisen kan stellen aan nader onderzoek.

Het geheel overziende, doet het CVZ de volgende aanbevelingen aan de minister van VWS:

- Stel een alternatieve financieringsvorm in, buiten het basispakket om, voor dure (wees)geneesmiddelen

waarvoor een langjarige ervaring in de praktijk nodig is om de (kosten)effectiviteit vast te stellen. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld aan patiënten eisen te stellen, zoals participatie bij gegevensverzameling, die niet mogelijk zijn binnen het pakket. Als criteria voor aanwijzing kan men denken aan producten die meer dan € 10.000 per patiënt per jaar kosten en/of meer dan € 5 miljoen op jaarbasis aan macrokosten genereren, en bovendien toepassing vinden bij niet meer dan enkele honderden patiënten.

- Hevel agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) over vanuit het basispakket naar deze alternatieve financieringsvorm.
- Onderhandel met de fabrikanten over kostenreductie van deze geneesmiddelen. Dit vanwege de grote onzekerheid over de effectiviteit van deze geneesmiddelen op de lange termijn.
- Bespreek met de behandelaren de mogelijkheden om de kosten/QALY te verlagen door strategieën als dose-ranging en aanpassing van de doseringsfrequentie.
- Daarbij raden wij aan om van belanghebbende partijen te eisen dat zij:
  - (Europees) onderzoek opzetten ten einde meer inzicht te krijgen in voorspellende factoren en in scherpere start- en stopcriteria;
  - een transparanter systeem voor het toepassen van start- en stopcriteria organiseren; overweeg hierbij een onafhankelijke, deskundige commissie naar Belgisch model in te stellen;

Zolang een alternatieve financieringsvorm nog niet is uitgewerkt, raden wij aan om de vergoeding van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) vooralsnog via het verzekerde pakket voort te zetten.

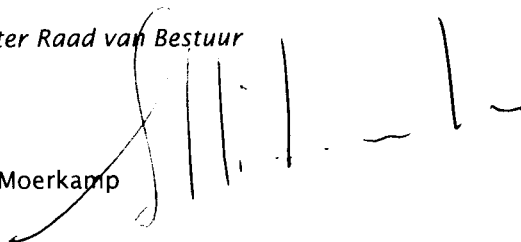
Het CVZ wil VWS verder het volgende in overweging geven.

- Zet bij dure behandelingen altijd een onafhankelijke commissie op die de beroepsgroep adviseert bij het starten en stoppen van de behandeling. Het CVZ is bereid om mee te denken over de daarbij te hanteren criteria.

#### **College voor zorgverzekeringen**

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp



## 7. Literatuurlijst

- 1 Farmacotherapeutisch rapport. Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie  $\alpha$ -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry). Diemen: CVZ; 2012.
- 2 Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. PLoS ONE. 2007;2:e598.
- 3 Hollak C. De ziekte van Fabry in Nederland. Eindrapportage. November 2006.
- 4 Rapport uitkomstenonderzoek agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry. Diemen: CVZ; 2012.
- 5 Feitelijk kostenbeslag rapport agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de indicatie ziekte van Fabry. Diemen: CVZ; 2012.
- 6 Zwaap J. Pakketbeheer in de praktijk 2. Diemen: CVZ; 2009.
- 7 Staal PC, Ligtenberg G. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen: CVZ; 2007.
- 8 Busschbach JJ van, Delwel GO. Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de 'appraisal' fase in pakketbeheer. Diemen: CVZ; 2010.
- 9 Mastenbroek CG, Doeschot RGP. Stringent Pakketbeheer. Diemen: CVZ; 2012.
- 10 National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising Orphan Drugs. Last updated: 14 april 2008. [www.nice.org.uk/aboutnice/whoweare/seniormanagementteam/meetings/2005/12july2005/appraising\\_orphan\\_drugs.jsp](http://www.nice.org.uk/aboutnice/whoweare/seniormanagementteam/meetings/2005/12july2005/appraising_orphan_drugs.jsp); [www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf](http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf).
- 11 Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol Assess. 2006;10:iii-iv, ix-113.
- 12 Blankart CR, Stargardt T, Schreyögg J. Availability of and access to orphan drugs: an international comparison of pharmaceutical treatments for pulmonary arterial hypertension, Fabry disease, hereditary angioedema and chronic myeloid leukaemia. Pharmacoeconomics. 2011;29:63-82.

**Tabel 1. Gepubliceerde criteria om enzymtherapie te beginnen of te stoppen bij de ziekte van Fabry\***

---

**Startcriteria†<sup>2</sup>**

major criteria

ernstige acroparesthesieën die onvoldoende verminderen op carbamazepine  
glomerulaire filtratiesnelheid < 80 ml/min  
proteïnurie > 300 mg/24 h  
aangetoond cerebrovasculair accident  
hartinfarct  
hypertrofische, niet-obstructieve cardiomyopathie, waardoor afgenomen inspanningstolerantie  
ritmestoornissen waardoor een pacemaker nodig is  
multipole lacunaire infarcten op MRI-onderzoek

minor criteria

aangetoonde TIA  
myocardhypertrofie op echografie- of MRI-onderzoek  
atriumfibrilleren  
intraventriculaire geleidingsstoornis  
sensorisch gehoorverlies, aangetoond op een gehoortest  
ernstige vertigo  
microalbuminurie > 50 mg/24 h  
lichte tot matige acroparesthesieën  
gastro-intestinale klachten die niet worden verklaard door een andere aandoening

**Stopcriteria<sup>3</sup>**

- ernstige aandoening, veroorzaakt door de ziekte van Fabry of door een nevenaandoening, resulterend in een levensverwachting < 1 jaar
- ernstige aandoening, veroorzaakt door de ziekte van Fabry of door een nevenaandoening, resulterend in een WHO-performance status scale > 3‡
- tijdens zwangerschap gedurende het 1e trimester, gezien de beperkte ervaringen met enzymtherapie tijdens zwangerschap

\*Deze start- en stopcriteria zijn na publicatie ervan licht aangepast. De aangepaste criteria staan in het dossier dat het AMC heeft ingediend bij de vergoedingsaanvraag in 2011.

†Er is een indicatie voor enzymtherapie indien tenminste 1 major en 2 minor criteria aanwezig zijn.<sup>2,3</sup> Bij kinderen wordt eerder gestart, namelijk bij minimale orgaanschade.<sup>3</sup>

‡Beperkt ADL-zelfstandig: in bed of stoel gedurende > 50% van de dag.

---

**Tabel 2. Aanbevelingen en vergoedingen van agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme) voor de ziekte van Fabry in Europa, Canada en Verenigde Staten<sup>12</sup>**

<i>land (jaar toekenning handelsvergunning)</i>	<i>aanbevelingen van advies-commissies zoals de CFH</i>		<i>vergoeding (bijdragen zijn in Amerikaanse dollars)*</i>
	<i>alfa</i>	<i>bèta</i>	<i>alfa en bèta</i>
Australië (2002)	positief; Life Saving Drugs Program†	niet beoordeeld	100%, speciaal programma
Canada (2004)	negatief‡	negatief‡	80% tot eigen bijdrage van \$ 2814/jaar; daarna 100%
Engeland (2001)	niet beoordeeld	niet beoordeeld	100%, speciaal programma
Frankrijk (2001)	positief	positief	100%, speciaal programma
Duitsland (2001)	niet beoordeeld	niet beoordeeld	100%, met eigen bijdrage van \$ 15/geneesmiddel tot max 1-2% van netto-inkomen
Hongarije (2001)	positief	positief	100%, speciaal programma
Nederland (2001)	positief; beleidsregel	positief; beleidsregel	100%, speciaal programma
Polen (2001)	niet beoordeeld	negatief§	niet vergoed
Slowakije (2001)	niet aangevraagd	positief	100%, met eigen bijdrage van \$ 0,22 per verpakking
Zwitserland (alfa: 2001; bèta: 2003)	niet vermeld	niet vermeld	100%, met eigen bijdrage van 10% tot max. \$ 646/jaar; ook afhankelijk van eigen verzekering
Verenigde Staten (bèta: 2003)	[geen handelsvergunning]	niet vermeld	alfa: niet vergoed; bèta: 95%, na eigen bijdrage van max. \$ 4350

\*"Vergoeding: 100%" kan zijn beperkt door bepaalde voorwaarden. Daarnaast hebben overheden van verschillende landen binnen en buiten Europa (doorgaans geheime) prijs- en vergoedingsafspraken gemaakt met de registratiehouders met als doel de uitgaven aan agalsidase alfa en bèta te beperken. In Nederland heeft men ervoor gekozen eerst het (in de beleidsregels overeengekomen) uitkomstenonderzoek naar deze middelen zowel wetenschappelijk als maatschappelijk te evalueren. Deze evaluatie is voor CVZ een passende aanleiding om alsnog over prijs- en vergoedingsafspraken na te denken.

†Klinisch noodzakelijk en effectief, maar kosteneffectiviteitsratio onacceptabel.

‡Zowel effectiviteit als kosteneffectiviteit onvoldoende onderbouwd.

§Onvoldoende bewijs voor effectiviteit op sterfte en kwaliteit van leven, bij lage kosteneffectiviteit.



Afdeling Inwendige Geneeskunde  
Endocrinologie en Metabolisme  
Secretariaat F5  
doorkiesnummer: 566 6071  
fax: 6919743  
e-mail: C.E.Hollak@amc.uva.nl

Aan Mw. Mr. M. van der Veen-Helder  
Hoofd afdeling Zorg Advies

dr. M. van der Graaff  
Secretaris CFH  
College voor Zorgverzekeringen  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen

Amsterdam, 5 juli 2012

**Betreft: reactie consultatie advies agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme)**

Geachte mevrouw van der Veen en heer van der Graaff,

Hierbij vindt u de reactie van de AMC behandelaars op het concept advies agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme) (1).

Naar de mening van de behandelaars in het AMC moet de vergoeding van agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme) gewaarborgd blijven en moet er ruimte geboden worden om nader onderzoek te verrichten om de groepen Fabry patiënten die het meeste baat hebben bij behandeling beter te identificeren. Hieronder geven wij onze argumentatie.

A. Handhaven van vergoeding:

1. *Vergoeding kan op dit moment nog niet gebaseerd worden op prijs per QALY, aangezien er dan ongelijkheid ontstaat ten aanzien van beoordeling van geneesmiddelen.*

Vooraf aan het verrichten van het uitkomsten onderzoek was al bekend wat de kostprijs was van de geneesmiddelen per patiënt per jaar (200.000 EUR). Zelfs als er uitgegaan zou worden van een maximaal effect, waarbij een ernstige beperkte levenskwaliteit in zeer korte tijd naar een maximale levenskwaliteit zou veranderen, dan zou het bedrag per QALY al minimaal 125.000 EUR bedragen<sup>a</sup>. Het is naar onze mening dan ook niet realistisch om een

<sup>a</sup>Volgens de internationale standaard is het maximaal effect in theorie gelijk aan 1.59 QALY-winst per jaar.

grensbedrag van 30.000 tot 55.000 EUR aan te houden (1), omdat van tevoren al bekend is dat deze grens ruimschoots overschreden zal worden: voor alle chronische, langzaam progressieve aandoeningen geldt dat geen acuut effect te verwachten is van dit soort therapieën. Voor de ziekte van Gaucher bijvoorbeeld, staat de zeer grote effectiviteit van behandeling niet ter discussie, maar zullen de kosten van de daar toegepaste enzymtherapie (vergelijkbaar met de kosten van agalsidase) ook vele malen hoger uitvallen indien deze berekend gaan worden per QALY. Dit leidt tot ongelijkheid in de beoordeling en vergoeding van deze middelen. Het CVZ geeft in haar voorlopig advies wél aan dat er een therapeutische meerwaarde is van behandeling met enzymtherapie bij de ziekte van Fabry ten opzichte van geen enzymtherapie. Met die constatering als uitgangspunt zou de discussie geopend moeten worden wat dan wel een acceptabel bedrag per QALY zou kunnen zijn. In haar voorlopig advies geeft het CVZ aan dat discussie hierover gaande is onder andere in de UK. Hier wordt beargumenteerd om een prijs te accepteren voor (ultra)-weesgeneesmiddelen die al eerder toegelaten zijn tot het vergoedingssysteem en de vergoeding van toekomstige dure- en weesgeneesmiddelen daarop af te stemmen (4). Het gaat hier echter om “preliminary estimated” ICER’s, die voornamelijk gebaseerd zijn op de geneesmiddelenkosten per jaar. De analyse zoals door het AMC uitgevoerd laat zien dat er slechts een geringe stijging is in kwaliteit van leven zoals gemeten met de EQ5D, zodat de prijs per QALY al gauw stijgt tot enkele miljoenen. De “preliminary estimated” ICER’s zijn dan ook naar onze mening een sterke onderschatting van de kosten per QALY. Het is naar onze mening niet gerechtvaardigd om op basis van dit uitkomstenonderzoek, waarbij wel degelijk een meerwaarde van behandeling is aangetoond, aan patiënten de toegang tot behandeling in Nederland te ontfangen of te beperken.

*2. Het stuit op ethische bezwaren om patiënten met de ziekte van Fabry die al 10 jaar behandeld worden vanaf nu niet meer te behandelen/behandeling te ontfangen.*

Hoewel de beleidsregel zoals ingesteld in 2007 inhield dat een herbeoordeling zou plaatsvinden na 4 jaar, is de enzymtherapie voor de ziekte van Fabry al 11 jaar op de markt in Nederland. Vele patiënten hebben hier baat bij. Ook al is de verbetering in kwaliteit van leven zoals gemeten met de utiliteitsinstrumenten gering, velen hebben minder pijnklachten en minder snelle progressie van hun ziekte. Bij gebrek aan een alternatieve behandeling is het naar onze mening onethisch om patiënten deze behandeling niet meer te bieden. De discussie over de hoge kosten bij een relatief geringe effectiviteit moet naar onze mening zeker gevoerd worden, maar niet ten koste van patiënten.

B. nader onderzoek verrichten om de groepen Fabry patiënten die het meeste baat hebben bij behandeling beter te identificeren

*1. Gebrek aan samenwerking op EU niveau en het oprichten van industrie registers heeft tot versnippering van gegevens geleid.*

Wij hebben eerder al beargumenteerd dat onafhankelijke samenwerking binnen de EU onontbeerlijk is wanneer weesgeneesmiddelen toegelaten zijn tot de markt “under exceptional circumstances” (2). Op dit moment geldt dat de EMA regelmatig vraagt aan de industrie om een geneesmiddelen register op te zetten als het onwaarschijnlijk wordt geacht dat er nog grote RCT’s uitgevoerd gaan worden. Dit is, zoals bekend, ook het geval voor agalsidase alfa en agalsidase bèta. De lancering van geneesmiddelen registers heeft geleid tot versnippering van data (3). De geneesmiddelen registers zijn ongeschikt voor het uitvoeren van kosteneffectiviteitsanalyses. In Nederland heeft de unieke structuur van gecentraliseerde

zorg geleid tot het beschikbaar komen van een nationale database met complete gegevens van behandelde en onbehandelde patiënten. Desondanks heeft gebrek aan samenwerking tussen centra binnen de EU zeker ook bijgedragen aan het ontbreken van grote, internationale, complete datasets.

*2. Gebrek aan samenwerking tussen lidstaten heeft tot onvoldoende inzicht geleid welke patiënten het meeste baat hebben bij behandeling.*

Omdat de huidige regelgeving inhoudt dat ieder lidstaat na autorisatie zelf haar vergoedingssystematiek toepast ontstaat er ongelijkheid binnen de EU. In sommige landen worden bepaalde weesgeneesmiddelen volledig vergoed, in andere landen gedeeltelijk en in sommige landen helemaal niet. Weer andere landen, zoals Nederland en de UK, vereisen aanvullend, nationaal onderzoek. De waarde van deze kleine, nationale studies is beperkt. Zoals bovengenoemd is er wel een compleet overzicht van gegevens van alle patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland. Het is dan ook uniek dat wij met onafhankelijk onderzoek aan kunnen tonen dat er een meerwaarde is van behandeling met enzymtherapie in vergelijking met geen enzymtherapie. Daarnaast is doelmatig gebruik van enzymtherapie in Nederland duidelijk uitgekristalliseerd door gebruik te maken van startcriteria. Dit impliceert ook dat een groot deel van de Fabry patiënten in Nederland niet behandeld wordt. Inmiddels wordt gewerkt aan verbeterde diagnostische criteria en stopcriteria waarmee subgroepen van patiënten die meer of minder baat hebben bij behandeling onderscheiden kunnen worden. Dit vergt echter meer en grootschaliger onderzoek. De gegevens zijn op dit moment te beperkt om een definitieve uitspraak te doen over subgroepen van patiënten. Wij hebben dat geprobeerd op te lossen door een aantal scenario-analyses uit te voeren, maar de basis hiervoor berust voor een deel op aannames, expert opinion of gegevens van andere patiëntengroepen, en onvoldoende op verzamelde data. Door samenwerking met andere lidstaten en het uitbreiden van het bestaande onafhankelijke patiënten register in Nederland valt te verwachten dat een meer geïndividualiseerde behandelwijze van Fabry patiënten zal kunnen plaatsvinden. Dit kan uiteindelijk leiden tot een doelmatiger gebruik en dus gunstiger kosteneffectiviteit.

#### Conclusie:

Gebaseerd op bovenstaande argumenten oordelen wij dat er op dit moment te veel onduidelijkheid is over de gebruikte toetsing om op grond hiervan de toepassing van agalsidase alfa en bèta voor de indicatie 'ziekte van Fabry' uit te sluiten van het te verzekeren pakket.

Wij vinden dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek een handvat moet zijn om verdere discussie te voeren over toekomstige regelgeving en prijsbepaling van weesgeneesmiddelen, maar dat dit niet ten koste mag gaan van de patiënten die nu al jaren behandeld worden.

#### Aanbevelingen:

Wij willen er op aandringen dat overheden, artsen en farmaceutische industrieën in de toekomst beter samenwerken. Inmiddels worden op EU niveau discussies gevoerd hoe dit gerealiseerd kan worden. Zoals eerder aangegeven (2) is een aantal grote vragen nog onopgelost en is aanvullend onderzoek nodig dat zich moet toespitsen op:

a. de invloed van dosis en antistofvorming op de respons bij mannen met de ziekte van Fabry en de waarde van biochemische markers;



Brief AMC aan CVZ, juli 2012

- b. verbetering van de uitkomsten voor mannen met de ziekte van Fabry bijvoorbeeld door behandeling met hogere doseringen of immuun tolerantie regimes;
- c. het nader bestuderen van verschillende effectiviteit van agalsidase behandeling tussen mannen, vrouwen en atypische patiënten;
- d. de additieve waarde van behandeling met ondersteunende behandeling (ACE/ARB, aspirine, antihypertensiva);
- e. verbeteren van de initiële diagnostiek zodat patiënten sneller worden gevonden maar ook mensen die ten onrechte als Fabry patiënt worden aangemerkt uitgesloten worden van therapie.

Wij wachten het definitieve oordeel over het conceptadvies af en zijn beschikbaar om aanvullende toelichting te geven.

Hoogachtend,



Prof. dr. C.E.M. Hollak, internist

Mede namens Dr. M.G. Dijkgraaf, methodoloog en dr. G.E. Linthorst, internist-endocrinoloog.

Referenties:

1. CVZ. Advies agalsidase alfa (Replagal®) agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie 'ziekte van Fabry' Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH. Conceptversie dd 12 juni 2012
2. Brief d.d. 28 december 2011 aan dr. M. de Graaff
3. Hollak et al. Orphanet J Rare Dis. 2011 Apr 16;6:16
4. [www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf](http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf)

Cc:

CVZ: M. van der Graaff, L. van Saase, C.J.E. Kaandorp, InfoCFH  
Orde van medisch specialisten (OMS),  
Zorgverzekeraars Nederland (ZN),  
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ),  
Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF)  
Nederlandse koepel van innovatieve farmaceutische industrie (Nefarma)  
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU): R. Poll

Brief AMC aan CVZ, juli 2012

AMC: P.F.I.M. Snijders, F.A. Wijburg, M.G. Dijkgraaf, C.E. Hollak, G.E. Linthorst,  
M.M. Levi, J.A. Romijn, E. Fliers.

Erasmus MC: A. van der Ploeg

Producent van agalsidase alfa (Shire): P. Flapper

Producent van Agalsidase bèta (Genzyme): R. Melief, A. Schuil.

Fabry Support en Informatie Groep Nederland (FSIGN): C.F. Bosman, J. Hotting, A. Sweeb,  
E. Schenk

Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS): H. Meutgeert.

---

**Van:** Waterschoot , Dorenda van [mailto:waterschoot@niv.knmg.nl]

**Verzonden:** woensdag 1 augustus 2012 12:12

**Aan:** Toornstra, Hanna; Postbus ZA

**Onderwerp:** Consultatie advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®)

**Urgentie:** Hoog

Aan:  
Orde                      Mw. H. Toornstra  
CVZ                        Mw. mr. M. van der Veen-Helder  
C.c.:  
AMC                        Mw. Prof.dr. C.E.M. Hollak  
NIV-BBC                  Dr. J. Derksen  
NIV-Cie Kwaliteit      Mw. Dr. S. Geerlings  
NIV Bureau               B.X. Oude Elberink, directeur

Geachte mevrouw Van der Veen, beste Hanna,

De reactie van mevrouw Prof.dr. C.E.M. Hollak is reeds in uw bezit. Haar reactie is opgesteld in nauw overleg met NFU en RvB van het AMC en is u toegezonden vóór de deadline van 11 juli.

Aangezien zij binnen de NIV ook degene was die wij over dit onderwerp wilden consulteren, zult u vanuit de NIV geen reactie meer ontvangen.

Wel stellen wij het op prijs om een volgende keer rechtstreeks deze informatie te ontvangen op het NIV Bureau.

Met vriendelijke groet,  
Dorenda van Waterschoot  
[waterschoot@niv.knmg.nl](mailto:waterschoot@niv.knmg.nl)  
bureaumedewerker NIV

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Postbus 20066, 3502 LB UTRECHT, tel. 030 - 28 23 308 (ma. t/m do.)  
- fax. 030 - 28 23 225, [www.internisten.nl](http://www.internisten.nl)

*DISCLAIMER: De informatie verzonden in dit e-mailbericht is vertrouwelijk en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verspreiding en/of verstrekking van deze informatie aan derden is, behoudens voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) niet toegestaan. Aan dit bericht kunnen geen rechten worden ontleend. Indien bovenstaand e-mailbericht niet aan u is gericht, verzoeken wij u vriendelijk doch dringend het bericht te retourneren aan de verzender en het origineel en eventuele kopieën te verwijderen en te vernietigen. Ook is het mogelijk dat virussen buiten medeweten van de NIV via haar e-mail worden verspreid.*

---

**Van:** Harrie Kemna [mailto:H.Kemna@nvz-ziekenhuizen.nl]  
**Verzonden:** woensdag 18 juli 2012 11:32  
**Aan:** Postbus ZA; Postbus ZA  
**CC:** Zwaap, mw. drs. J.; Helen Paulus; Bert Koster  
**Onderwerp:** RE: Myozyme-ACP rapport

Geachte heer, mevrouw,

Betreft:

- *'reactie consultatie advies agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®)'*.
- *'reactie consultatie advies alglucosidase alfa (Myozyme®)'*.

Hierbij treft u vast de tekst aan van de reactie NVZ. U ontvangt deze reactie morgen per brief. Wij verzoeken u de brief te mee te sturen naar de ACP vergadering.

Vriendelijke groet,  
Harrie Kemna

Betreft:

Reactie consultatie adviezen 'agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®)' en 'alglucosidase alfa (Myozyme®)'

Geachte mevrouw van der Veen-Helder,

U heeft ons recent twee concept rapporten toegestuurd met de uitnodiging hierop commentaar te geven. Graag maken wij hiervan gebruik.

Het betreft de concept adviezen over de behandeling met het weesgeneesmiddel alglucosidase alfa (Myozyme) van patiënten met de "ziekte van Pompe" en de behandeling met de weesgeneesmiddelen agalsidase alfa (Replagal) of agalsidase bèta (Fabrazyme) van patiënten met de "ziekte van Fabry". Deze geneesmiddelen zijn voorwaardelijk toegelaten tot het verzekerde pakket en worden momenteel herbeoordeeld, waarbij een toetsing plaatsvindt aan de pakketcriteria van CVZ.

### **Uw concept adviezen**

*agalsidase alfa en beta bij "ziekte van Fabry"*

Deze middelen hebben een therapeutische meerwaarde, maar vanwege de extreem ongunstige kosten-effectiviteit (€ 3,3 miljoen per QALY) adviseert u de toepassing uit te sluiten van het verzekerde pakket. De hoge kosten van behandeling (€ 200-000 per patiënt per jaar in principe levenslang) maken het noodzakelijk te verzekeren zorg. Er zijn in Nederland 400 patiënten met de ziekte van Fabry, van wie 50-70 enzymtherapie krijgen. Budgetimpact is ca. € 11 mln. per jaar.

### *alglucosidase alfa bij "ziekte van Pompe"*

U acht het handhaven van de aanspraak bij alle vormen van de ziekte van Pompe niet haalbaar. U adviseert de aanspraak te beperken tot patiënten met de klassieke vorm.

De kosten van behandeling variëren tussen € 4 en 7 ton per patiënt per jaar. De behandeling is bewezen effectief, maar het effect is beperkt bij de niet-klassieke vorm van de ziekte. Bij patiënten met de niet-klassieke vorm (aandeel 85 %) ligt de kosten-effectiviteitsratio rond € 15 mln. per QALY, bij patiënten met de klassieke vorm ligt dat tussen € 0,3 en 0,9 mln. per QALY. De budgetimpact is € 44 miljoen in 2010.

### **Commentaar NVZ**

De NVZ is van mening dat uw concept adviezen met namen bruikbaar zijn om de discussie over de grenzen aan de zorg te voeren. De NVZ heeft op dit punt niet zozeer een standpunt maar wel enkele observaties.

Een ander belangrijk discussiepunt is wat ons betreft de prijsstelling van deze geneesmiddelen. Onze voornaamste opmerkingen en aandachtspunten bij de rapporten zijn als volgt:

1. Uw concept adviezen hebben verstrekkende gevolgen voor specifieke (kwetsbare) patiëntengroepen. Daarom is van groot belang dat de conclusies, de methodologie van onderzoek en de gebruikte data waarop het advies is gebaseerd, adequaat zijn en kloppen. De NVZ heeft niet de expertise om dit te kunnen beoordelen. De beroepsgroepen en onafhankelijke wetenschappers kunnen mogelijk mede en oordeel geven over deze aspecten.
2. Het CVZ adviseert om behandelingen die wel effectief zijn (therapeutische meerwaarde hebben) maar niet kosteneffectief (doelmatig), uit het pakket te verwijderen. Er is echter geen normering van het criterium kosteneffectiviteit. Wat wij in onze samenleving nog collectief financieerbaar achten, is uiteindelijk niet een absoluut economisch gegeven, maar een politieke keuze. Ook is een bovengrens ten aanzien van kosten per QALY niet als criterium verankerd in de Zorgverzekeringswet.
3. Ons is niet duidelijk hoe het aspect van solidariteit en rechtvaardigheid is meegewogen; dat laatste speelt in het bijzonder bij de behandeling van zeldzame aandoeningen, vanwege kleine patiëntenaantallen en omdat de kosten van behandeling per patiënt al gauw relatief (zeer) hoog zullen zijn.
4. Wij verwijzen naar de reactie van professor Hollak van het AMC die aanbevelingen doet over verbeterde samenwerking op Europees niveau om de (kosten-) effectiviteit van de behandelingen te vergroten. Hier ligt een rol voor de overheid en

industrie, maar ook voor de aanbieders. Het is de rol van aanbieders om marginaal effectieve zorg te stoppen, de effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen te meten, bewaken en te verbeteren en hierover verantwoording af te leggen.

5. De prijs van het geneesmiddel is van grote invloed op de kosteneffectiviteit. Bij het ontbreken van marktwerking zou de prijsstelling beter moeten worden verantwoord door de fabrikant cq. een betere kosteneffectiviteit te realiseren zijn bij een lagere prijsstelling. Het verdient daarnaast aanbeveling te onderzoeken wat we kunnen leren van instrumenten zoals "incentieve contracting" en het maken van afspraken over prijs-performance, met als doel een betere verdeling van risico, kosten en opbrengsten tussen overheid (samenleving) en industrie.

Wij hopen dat u een goede discussie zult hebben in de komende vergadering van de adviescommissie pakket (ACP) en dat onze commentaarpunten hieraan zullen bijdragen.

NVZ vereniging van ziekenhuizen  
Postbus 9696  
3506 GR Utrecht  
Bezoekadres: Oudlaan 4  
telefoon: 030 2739331  
telefax: 030 2739780  
e-mail: [h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl](mailto:h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl)  
internet: <http://www.nvz-ziekenhuizen.nl>

College voor zorgverzekeringen  
Hoofd afdeling Zorg Advies  
Mevrouw mr. M. van der Veen-Helder  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

Betreft agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®).  
Datum 11 juli 2012  
Ons kenmerk 12.6097/RP/YK

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder,

Hierbij ontvangt u onze reactie op het concept pakket advies van CVZ t.a.v. de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry met agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®).

Uw beoordeling bestaat uit een wetenschappelijke en maatschappelijk toetsing aan de volgende vier pakketcriteria: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit, uitvoerbaarheid. U geeft aan dat opname in het pakket vereist dat aan alle vier criteria is voldaan. In uw concept advies geeft u aan dat de grote ernst van de ziekte van Fabry behandeling noodzakelijk maakt. Enzymtherapie met agalsidase alfa en bèta heeft een therapeutische meerwaarde boven geen enzymtherapie. De meeste uitkomsten van patiënten die enzymtherapie krijgen, zijn na enkele jaren minder slecht dan het natuurlijke beloop. U geeft voorts aan dat de verhouding tussen kosten en de baten echter niet acceptabel is. De kosteneffectiviteit is € 3,3 miljoen/QALY. De medicatiekosten hebben hier de grootste invloed op. Vanwege de extreem ongunste kosteneffectiviteit van enzymtherapie luidt het concept advies van CVZ om de toepassing van agalsidase alfa en bèta voor de indicatie 'ziekte van Fabry' uit te sluiten van het te verzekeren pakket.

Wij willen u de volgende zaken meegeven ten behoeve van de bespreking in de Advies Commissie Pakket (ACP):

*Beslissing tot opname in het pakket op basis van QALY*

U geeft aan dat opname in het pakket vereist dat aan alle vier pakketcriteria is voldaan, namelijk: noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit, uitvoerbaarheid. Weesgeneesmiddelen zijn doorgaans zeer kostbare geneesmiddelen en de kosteneffectiviteitsratio zal zelfs bij een groot effect van de behandeling veelal uitkomen boven de bandbreedte die de Raad voor Volksgezondheid heeft genoemd. Het gebruik van QALY's om de kosteneffectiviteit te onderzoeken bij zeldzame aandoeningen met een langzaam progressief karakter kent zijn beperkingen, zoals verwoord in de brief van prof. dr. C.E.M. Hollak (d.d. 9 juli 2012). Het CVZ geeft in haar voorlopige advies wél aan dat er een therapeutische meerwaarde is van behandeling met enzymtherapie bij de ziekte van Fabry ten opzichte van geen enzymtherapie. Met die constatering als uitgangspunt zou de discussie geopend moeten worden wat dan wel een acceptabel bedrag per QALY zou kunnen zijn.

Wij onderschrijven eveneens dat nader onderzoek is geïndiceerd om subgroepen van patiënten met de ziekte van Fabry beter te karakteriseren op basis van de argumenten zoals verwoord door prof.



dr. C.E.M. Hollak in haar brief d.d. 9 juli 2012. Hierdoor kan naar verwachting een meer geïndividualiseerde behandelwijze van patiënten met de ziekte van Fabry plaatsvinden, hetgeen uiteindelijk kan leiden tot een doelmatiger gebruik en dus gunstiger kosteneffectiviteit.

*Prijs van weesgeneesmiddelen*

Agalsidase alfa en agalsidase bèta zijn sinds 2001 op de markt. Vooralsnog is er geen biosimilar-product op de markt in Nederland. De prijzen voor deze geneesmiddelen lopen in Europa uiteen. Daarnaast is niet bekend hoe de verkoopprijs tot stand komt en wat een reële prijs is. Wij vinden het van groot belang dat er zal worden gekeken naar mogelijkheden om betere prijsafspraken te maken t.a.v. dergelijke dure geneesmiddelen en we willen graag samen met het ministerie van VWS en andere betrokken partijen dit onderwerp verder verkennen.

*Procedure pakketbeheer specialistische geneesmiddelen*

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) was in het kader van de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of plaatsing van agalsidase alfa en bèta voor de indicatie 'ziekte van Fabry' op de (oude) beleidsregel gecontinueerd dient te worden. Sinds 1 januari 2012 bestaat de hiervoor genoemde beleidsregel echter niet meer en heeft de minister van VWS besloten dat het CVZ advies dient te geven in het kader van voorwaardelijke pakkettoelating of een product bij de specifieke indicatie op grond van de pakketcriteria behoort tot het verzekerde pakket. Voordat het CVZ een definitief advies uitbrengt aan de minister van VWS, zal de ACP het CVZ adviseren over de maatschappelijke implicaties van het advies zoals geformuleerd in het concept advies over agalsidase alfa en bèta.

De procedure pakketbeheer specialistische geneesmiddelen is nog in ontwikkeling. Op 9 juli jl. heeft de NFU een reactie gegeven op de concept procedure pakketbeheer specialistische geneesmiddelen. De NFU steunt het principe van voorwaardelijke toelating/financiering. De aanpak is in overeenstemming met de afspraken die de ziekenhuizen met de minister van VWS en de zorgverzekeraars hebben gemaakt in het in 2011 afgesloten Bestuurlijk Hoofdlijnen Akkoord. De beschreven concept procedure besteedt uitvoerig aandacht aan alle stappen, zowel wat betreft het proces van initiële beoordeling als herbeoordeling.

Het uitkomstenonderzoek en de herbeoordeling van agalsidase alfa en bèta is gestart onder het regime van de beleidsregel Weesgeneesmiddel en vindt nu plaats in het kader van de nieuwe procedure pakketbeheer specialistische geneesmiddelen. Wij verzoeken u om bij het uit te brengen advies ten aanzien van de opname van agalsidase alfa en bèta in het verzekerde pakket rekening te houden met de punten die wij aandragen in deze brief.

Vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Landman', is written over a horizontal line. The signature is stylized and extends to the right.

Jacques Landman  
directeur





# Fabry Support & Informatie Groep Nederland

Aan Mw. Mr. M. van der Veen-Helder  
Hoofd afdeling Zorg Advies

dr. M. van der Graaff  
Secretaris CFH  
College voor Zorgverzekeringen  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen

Oosterwolde, 9 juli 2012.

**Betreft: reactie consultatie advies agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme)**

Geachte Mw. van der Veen en Hr. van der Graaff,

Wij willen u danken voor het toesturen van het consultatie advies agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme).

Met dit schrijven willen wij namens de leden van Fabry Support & Informatie Groep Nederland en mensen met de ziekte van Fabry in Nederland onze grote zorg uitspreken over het negatieve conceptadvies dat u heeft gegeven voor de vergoeding van agalsidase alfa en bèta.

Een groot aantal leden van onze patiëntenvereniging krijgt een van deze middelen eens per twee weken middels een infuus, hetzij thuis, hetzij in het ziekenhuis toegediend. (EnzymVervangingsTherapie (EVT)).

De meeste patiënten die deze medicijnen gebruiken, doen dit al meerdere jaren, sommigen al 10 jaar en zij geven aan hier heel veel baat bij te hebben.

Patiënten geven aan veel minder pijn te ervaren, hebben meer energie en zijn soms zelfs weer in staat aan het arbeidsproces deel te nemen.

Deze enorme verbetering in kwaliteit van leven heeft menigeen weer vertrouwen op een betere toekomst gegeven.

Mocht besloten worden de medicijnen niet langer meer te vergoeden, treft dit niet alleen individuen, maar hele families (partners, kinderen, ouders).

Ter illustratie van de impact die deze aandoening heeft treft u bijgesloten vijf persoonlijke bijdragen van patiënten met de ziekte van Fabry en/óf hun partners/ouders aan.

Wij wachten het definitieve oordeel over het conceptadvies af en zouden graag op 21 september tijdens de vergadering van de ACP een aanvullende toelichting geven.

Hoogachtend,  
namens bestuur FSIGN,



H.J. Schenk - van de Mheen  
(Voorzitter)

Bijlagen: 5

CC:

AMC: F.A. Wijburg, C.E. Hollak, G.E. Linthorst,  
Genzyme Producent van Agalsidase bèta : R. Melief, A. Schuil.  
NPCF Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie: N. Velthuis  
Shire Producent van agalsidase alfa: P. Flapper  
VKS Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten: H. Meutgeert.

## Gebruik van Enzymvervangings therapie.

Middels dit schrijven wil ik, vanuit het oogpunt van de Fabry patiënten, mijn visie geven op de noodzaak van het continueren van de Enzymvervangings therapie.

Ik ben zelf patiënt, vrouw, 50 jaar. Al op jonge leeftijd werd ik geplaagd door allerlei vage klachten zoals koortsaanvallen, vermoeidheid, trage hartslag, extreme spierklachten. Soms waren de klachten zo erg dat ik opgenomen werd in een ziekenhuis. Als er verbetering optrad werd ik weer ontslagen maar de oorzaak van de klachten werd nooit vastgesteld. Uiteindelijk werd door de huisarts het etiket depressief op me geplakt en kreeg ik het advies om antidepressiva te gaan slikken. Gelukkig heb ik dat nooit gedaan, ik was er van overtuigd dat dat niet de oorzaak van mijn klachten was.

Ik wist wel dat ik draagster was van de ziekte van Fabry maar in die tijd ging men er nog van uit dat vrouwen alleen draagster waren van deze ziekte. In 1993 ben ik in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam terecht gekomen bij de Fabry Poli. Daar werd vastgesteld dat ik een verdikte hartspier had, eiwit in de urine en op de hersenscan waren witte vlekken te zien, hoogstwaarschijnlijk ten gevolge van de ziekte van Fabry.

Het werd steeds duidelijker dat vrouwen niet alleen draagster waren maar wel degelijk last konden krijgen van allerlei verschijnselen die bij Fabry horen. Omdat mijn klachten verergerden mocht ik starten met enzymvervangings therapie wat toen sinds kort als behandeling beschikbaar was.

Helaas ben ik in 2008 toch getroffen door een herseninfarct. Gelukkig heb ik er geen verlammingen aan overgehouden maar mijn denkvermogen voor wat betreft planning, organisatie, structuur aanbrengen, leesvermogen is sterk verminderd. Hierdoor moest ik ook stoppen met werken als arbeidsinspecteur en ben ik momenteel helaas in de WAO beland. Voor mij is het maar goed dat ik met de enzymvervangings therapie was begonnen. Het had veel erger kunnen zijn.

Na het infarct is de dosering van het medicijn verhoogd en heb ik het gevoel dat het ziekteproces stilstaat. Ook uit de onderzoeken die ik jaarlijks onderga is gebleken dat het proces de afgelopen jaren niet verergerd is.

Het zou rampzalig zijn als het medicijn niet meer vergoed zou worden en de behandeling stop gezet gaat worden. Niet alleen voor mij maar ook voor mijn man en kinderen (13 en 15 jaar oud) . Mocht het ziekteproces zich weer in het oude tempo voorzetten dan wil ik niet alleen denken aan de gevolgen voor mij, maar ook mijn gezin.

Verder hebben mijn kinderen ook al veel klachten die gerelateerd zijn aan Fabry, waaronder pijnklachten en vermoeidheidsklachten. Ook voor mijn twee dochters zou het vreselijk zijn als zij niet kunnen starten met het medicijn wanneer er meerdere gezondheidsklachten ontstaan.

Ik ben ervan overtuigd dat er met dit medicijn vele gezondheidsklachten kunnen worden voorkomen dan wel worden beperkt. Het stopzetten van het medicijn zal veel artsen bezoek en behandelingen van gevolgen van de ziekte van Fabry tot gevolg hebben. De kwaliteit van leven zal achteruit gaan en de levensduur van vele patiënten kan verkort worden wat ook grote gevolgen voor de gezinnen zal hebben.

Ik hoop dat er alsnog het besluit genomen zal worden het medicijn (de medicijnen) die voor Fabry voorhanden zijn in het vergoedingensysteem te houden.

A.Sweeb  
Bestuurslid FSIGN

## Vergoeding Enzymvervangings therapie

Ik ben 28 jaar en gebruik nog geen enzymvervangings therapie.

Een aantal jaren geleden had ik mij laten testen op de ziekte van Fabry omdat dit bij mij in de familie voorkomt. Als kind heb ik hier ooit een keer iets over opgevangen, ik heb altijd gehoopt en gedacht dat het niet waar zou zijn. Toen ik ouder was en hier naar gevraagd had, heb ik mezelf laten testen. Toen ik eenmaal hoorde dat ik de ziekte van Fabry had, ben ik daar in het begin erg van geschrokken ook omdat mijn opa die ik helaas nooit gekend heb hieraan is overleden op 47 jarige leeftijd. Hij had ernstige nierklachten, heeft een niertransplantatie gehad en nierdialyse, uiteindelijk is hij overleden aan een hartstilstand. Binnen mijn familie zijn er wel twee mensen die enzymtherapie gebruiken.

De uitslagen blijven sinds zij enzymvervangings therapie gebruiken stabiel.

Ik moet er niet aandenken dat een van ons dit overkomt, niet alleen mijn eigen familie maar ook voor alle andere patiënten, familieleden en betrokkenen.

Als de vergoeding voor enzymtherapie door de overheid opgeheven zou worden zou dit voor veel mensen grote gevolgen hebben.

In de toekomst is het onzeker hoe de ziekte van Fabry zich verder bij mij of anderen zal ontwikkelen. Dat maakt mij soms erg onzeker. Nu heb ik nog de zekerheid en kan ik terugvallen op de gedachten dat ik voor EnzymVervangingsTherapie in aanmerking kan komen.

Het maakt mij heel erg onzeker wat ik zou moeten als mijn gezondheid slechter wordt, dat er dan helemaal geen medicijn zou zijn die mijn gezondheid stabiel kan houden, of verergerde klachten dragelijk te maken. Dat er helemaal niets aan te doen is.

Soms ben ik al erg vermoeid en heb ik pijn in mijn handen en voeten. Als deze klachten erger zouden worden en als ik er nog andere klachten bij zou krijgen maakt het mij erg onzeker en angstig voor de toekomst. Het kan toch niet zo zijn dat er een medicijn is, en dat ik dat dan niet kan gebruiken omdat hier geen vergoeding voor is.

Het is belangrijk om op tijd te beginnen met enzymvervangings therapie, want als er al te veel schade is ontstaan dan heeft het geen effect meer. Het kan toch niet zo zijn dat door het stoppen van deze vergoeding, wat ook het stoppen met onderzoek betekend het dan al te laat is om te beginnen met enzymvervangings therapie.

Het maakt mij ook onzeker over de toekomst in verband met kinderen.

Ik heb nu nog geen kinderen maar wil deze wel graag. Is het wel verstandig om kinderen te nemen als je risico loopt dat je gezondheid achteruit gaat, en er misschien geen enzymvervangings therapie is. Moet je er dan wel voor kiezen om kinderen te nemen als je weet dat de ziekte van Fabry erfelijk is, en dat er dan geen medicijn meer is die het leven beter maakt voor de Fabry patiënt.

Ik voel mij hierin machteloos dat er wel een medicijn is maar wat niet gebruikt mag worden vanwege bezuinigingen. Ik spreek met dit verhaal niet alleen voor mijzelf maar namens alle jongere Fabry patiënten.

A. Meerleveld  
Bestuurslid FSIGN



## Beoordeling agalsidase alfa en bèta (Replagal® en Fabrazyme®)

Uitzinnig van vreugde waren wij toen, na urenlange ondraaglijke onzekerheid, de uitslag van de vlokcentest kwam: "Het is een meisje"

Zeven jaar daarvoor hadden we "gelukkig" ook een meisje gekregen.

Na jarenlang vergeefs geprobeerd te hebben zwanger te raken, kwam tijdens mijn eerste zwangerschap de kwestie "ziekte van Fabry" binnen onze familie duidelijker naar voren.

Maar door de blijdschap dat een zwangerschap eindelijk gelukt was, wilden we voorlopig geen verder onderzoek.

In die tijd was mijn moeder wél gediagnosticeerd met de ziekte van Fabry, maar een vrouw was alleen draagster en alleen een man had echt ernstige problemen.

Mijn moeder was inmiddels blind aan één oog, had TIA op TIA en uiteindelijk bleek dat haar nieren nog maar voor 4% werkten. Ze had daarvoor al regelmatig in het ziekenhuis gelegen, wegens onverklaarbare hartklachten en ondanks dat door haar nierproblemen het draagsterschap voor de ziekte van Fabry werd vastgesteld, werden haar lichamelijke problemen niet in verband gebracht met de ziekte van Fabry.

Uiteindelijk is mijn moeder, na een vreselijk lijden, met ondraagbare pijnen, nierdialyse 3 maal per week en ontelbare darmbloedingen, op de leeftijd van 57 jaar overleden.

Na de bevalling bleek na genetisch onderzoek dat ikzelf ook "draagster" was, wat ons uiteindelijk deed besluiten om, toen ik na zeven jaar eindelijk weer zwanger was, een vlokcentest te laten doen om te bepalen of het een jongetje of een meisje was én om te onderzoeken of een eventueel jongetje de ziekte van Fabry zou hebben, want inmiddels was ons duidelijk gemaakt dat een jongetje met de ziekte van Fabry onbeschrijfelijk lijden te wachten stond en het kindje niet oud zou worden.

Inmiddels, 21 jaar later, weten we beter.

Vrouwen kunnen wel degelijk óók ernstige problemen ontwikkelen en er wordt inmiddels niet alleen meer over "draagsters" gesproken.

Men kan zich voorstellen wat een opluchting het is, om na al die jaren te horen dat je problemen niet "tussen je oren" zitten, maar wel degelijk een oorzaak hebben.

Jarenlang kreeg ik van mijn huisarts te horen dat het allemaal wel wat mee viel, ik me meer moest ontspannen, maar eens wat moest gaan wandelen en me niet zo druk maken, maar ondertussen verging ik van de pijn, slikte soms 10 paracetamol per dag, maar.....ik stelde me aan, er was immers niks aan mij te zien.

Op mijn twintigste ben ik in het Academisch Ziekenhuis in Groningen terecht gekomen, nadat ik plotseling tijdelijk blind werd aan één oog (zoals ik al beschreef is mijn moeder, na een TIA aan één oog blind gebleven!).

Alle mogelijke onderzoeken volgden, tot en met een angiogram.

Natuurlijk werd er niks gevonden en volgden vragen als: "gaat het goed op je werk?" en "hoe gaat het met je relatie?" en uiteindelijk werd ik, na vier weken, weer ontslagen. Wel stond er in mijn dossier: "patiënte bekend met Morbus Fabry"

Toen de kinderen wat ouder werden heb ik een winkeltje geopend. Deze heb ik na tien jaar moeten verkopen, omdat de pijn en vermoeidheid me niet langer in staat stelde mijn gezin met werken te combineren.

De herinneringen uit mijn eigen jeugd, waarin er door de slechte gezondheid van mijn moeder en haar pijn en vermoeidheid, nooit een vriendinnetje kon komen spelen, blijven eten, laat staan blijven slapen, wilde ik mijn eigen kinderen besparen.

Ik had inmiddels een lacunair infarct gehad en liep de deur plat bij de fysiotherapie, omdat de pijn soms niet meer te harden was.

Twee weken na de overdracht van mijn winkel ben ik begonnen met EnzymVervangingsTherapie, omdat de artsen van het AMC dit nodig achtten naar aanleiding van de uitslagen van mijn medisch onderzoek.

**Let wel:** Tien jaar geleden en ook nú nog, wordt er niet zomaar EnzymVervangingsTherapie voorgeschreven, er moet wel eerst wat vreselijks gebeuren: CVA; hartproblemen; nierproblemen óf een aantal kleinere ongemakken: hartritmestoornis, pijn, gehoorproblemen, eiwitverlies....

Al binnen een half jaar had ik spijt als haar op mijn hoofd, dat ik mijn winkel verkocht had, zoveel energie had ik inmiddels weer gekregen en zoveel minder pijn, zeg maar: **mijn levensvreugde was terug!!**

Inmiddels was ook mijn jongste dochter onder behandeling in het AMC en bleek uit een MRI van de hersenen, dat zij ook een CVA had gehad, gelukkig zonder (zichtbare) schade, terwijl ik als moeder weet dat zich een verandering in haar heeft voorgedaan.

Ook is nu bekend dat zij een zeer lage enzymactiviteit heeft en voor een vrouwelijke patiënt een hoge stapeling van afvalstoffen, wat natuurlijk grote schade oplevert aan haar organen.

Hierna is besloten dat ook zij met EnzymVervangingsTherapie mocht starten, zij was toen 16 jaar.

Inmiddels is zij net 21 jaar geworden en heeft vorige week de uitslagen van haar jaarlijkse onderzoeken gekregen: alles was stabiel gebleven, hier was ze zo blij en gelukkig mee.....

Het kan toch niet mogelijk zijn dat onze regering straks gaat besluiten dit soort jonge mensen een menswaardige toekomst te ontnemen.

Zóveel hebben ze al moeten inleveren.....altijd onbegrepen pijn...het constant moeten horen: "stel je niet zo aan".

Het gaat verder op de basisschool: niet kunnen meedoen met de gym, problemen tijdens schoolreisjes, prikkelbaar door de onbeschrijflijke vermoeidheid.

Dan middelbaar onderwijs: vaak absent door ziekte, doktersbezoek, allerlei onderzoeken, waar vervolgens niets aan te doen is, weinig vriendinnen omdat je zo vaak moet afhaken, geen vakantie- of zaterdagbaantje, omdat er naast 100% school geen rek meer in zit.

Dan op latere leeftijd, vroeg naar bed omdat je het niet meer trekt, dus uitgaan in het weekend zit er niet in, waardoor de sociale contacten steeds minder worden en vervolgens...als je je school hebt kunnen afmaken een baan vinden!!

Dank zij EnzymVervangingsTherapie zijn er patiënten weer aan het werk gegaan, patiënten die hiertoe eerder niet in staat waren.

Dankzij EnzymVervangingsTherapie kregen mijn dochters en ikzelf weer hoop op een zekerder toekomst.

Als bestuurslid van de Nederlandse patiëntenvereniging voor mensen met de ziekte van Fabry kan ik dit epistel schrijven, nadat het bestuur het niet te bevatten conceptadvies toegestuurd had gekregen.

Maar helaas zijn wij gebonden aan geheimhouding wat het onbegrijpelijke conceptadvies betreft. Anders zouden álle patiënten met de ziekte van Fabry u dolgraag van hun geluk willen getuigen, op het moment dat ze te horen kregen/krijgen dat er een medicijn is voor hun erfelijke, chronische kwaal, die deze vreselijke ziekte kan doen stabiliseren en zo een kwaliteit van leven kan doen verschaffen, die velen al reeds lange jaren hebben moeten ontberen.

Niet alleen voor de leden van onze en andere patiëntenverenigingen, maar voor álle Nederlandse patiënten die afhankelijk zijn van EnzymVervangingsTherapie, waaronder mijn eigen gezin, hoop ik van ganser harte dat u ons niet zónder een kans op enige kwaliteit van leven in een onzekere toekomst stort!

Dit hoop ik voor álle patiënten wereldwijd, die afhankelijk zijn van EnzymeVervangingsTherapie, waarvoor Nederland altijd een voorbeeldfunctie heeft gehad! Daar hebben wij als Nederlandse Fabry-patiënten ons ook voor ingezet. Nederlanders met Fabry hebben een Internationale Fabry Patiëntenvereniging opgericht.

Tevens wil ik nogmaals uw aandacht vestigen op onze brief van 27 december 2011 jl., waarin wij schrijven:

*Wat tevens steeds vaker benadrukt wordt is dat uit de verschillende onderzoeken naar voren komt dat het zeer belangrijk is vroegtijdig met EnzymeVervangingsTherapie te beginnen, zodat ernstige schade aan hart, nieren én hersenen uitgesteld en misschien zelf wel voorkomen kan worden.*

*Dit biedt hoop voor de patiënten en hun kinderen.*

*Een ander zeer belangrijk punt is de kostenbesparing.*

*Denk hierbij aan kosten die gemaakt moeten worden wanneer de gezondheid van de patiënten verslechteren; medische kosten; zorgkosten; arbeidsongeschiktheid, met als gevolg WW, Wajong, WAO, WIA en WAZ.....*

*Gezien het zeer grote belang van de Fabry-patiënten om door te kunnen gaan met de EnzymeVervangingsTherapie verzoeken wij u, om onze inbreng die wij, mede namens onze patiënten, hierbij aan u voorleggen, mee te nemen in uw overwegingen en hopen dat u zult komen tot een voor ons positief besluit.*

H.J. Schenk  
bestuurslid FSIGN

## Advies CVZ n.a.v. herbeoordelingsrapport CFH agalsidase alfa en bèta

Tot mijn grote schrik las ik het rapport inzake de herbeoordeling van het medicijn agalsidase alfa en bèta opgesteld door de CFH.

Als echtgenoot en vader van *acht* Fabry patiënten, kan ik mij geen voorstelling maken dat mijn vrouw en kinderen, zonder de ERT behandeling verder zouden moeten leven.

In het jaar 2000 werd in ons gezin de diagnose Fabry geconstateerd, na 5 jaar tobben met onze kinderen die ondragelijke pijnen leden als gevolg van de ziekte van Fabry. Voor ons gevoel "verging voor ons de wereld", wat is het perspectief met zo,n ziekte in je gezin, en dat niet bij 1 persoon maar bij 8 gezinsleden. Enerzijds was er eindelijk een diagnose, maar anderzijds een bominslag in ons gezin.

Volgens de ons toen bekende informatie, zou het leven van onze jongens (5) tussen hun 30<sup>e</sup> en 40<sup>e</sup> jaar beëindigen. Dit beseffende, bracht dit in ons gezin een enorme depressieve stemming teweeg met als resultaat, dalende prestaties op school en in de maatschappij.

Zoiets van: "waar doe ik het voor, ik ga toch gauw dood".

Het kwam zelfs zover, *dat één van onze kinderen suïcidale plannen had*, en psychische begeleiding nodig had, wat voor het gezin en zeker ons als ouders extra belastend was.

Gelukkig kon de kinderarts ons na enige tijd hoop bieden, nl. in Amerika waren ze met medicijnen bezig die alle problemen zouden oplossen,dit was voor ons een strohalm waar we ons aan vast hielden. Het zou nog ongeveer een jaar duren voordat deze medicijnen op de markt kwamen maar dit was te overzien. Het duurde evenwel twee jaar voordat de ERT-behandeling bij de eerste kinderen kon plaats hebben, maar de resultaten waren dusdanig goed dat ondanks de belasting van het tweewekelijks infusen zij zo goed als pijnvrij waren en de stapeling in de hartspier tot stand gebracht werd. Het leven kreeg weer perspectief, en ons gezin leefde weer op, ondanks de ongemakkelijkheden die Fabry gerelateerd, maar dragelijk waren.

Inmiddels hebben twee van onze kinderen een eigen gezin gesticht, wat mede veroorzaakt is door de kwaliteit van leven d.m.v. de ERT-behandeling.

Deze jonge mensen, en met hen, hun andere broers en zussen, hebben een positieve toekomst verwachting door de enzymen die ze toegediend krijgen.

*Mijn mening is dat het stoppen van de ERT-behandeling grote schade toebrengt aan Fabry-patiënten, hun omgeving en de maatschappij.*

- a) Door het stoppen van de behandeling gaat de levensverwachting van de patiënten verloren.
- b) Er zullen psychische klachten ontstaan, welke behandeld en betaald moet worden.
- c) Er zullen lichamelijke klachten ontstaan door schade aan organen, die grote kosten met zich mee zullen brengen. Gevolg: meer medicatie, ziekenhuisopnamen, operaties, donor organen, reiskosten, opnemen van vrije dagen voor consultaties bij hulpverleners, enz.
- d) De pijnaanvallen zullen weer heftig tot zeer heftig worden, wat ziekteverzuim tot gevolg zal hebben wat belastend is voor de maatschappij (school,werkgever, werknemer en sociale voorzieningen)
- e) De kansen op de arbeidsmarkt zullen desastreus verkleinen, waardoor de werknemer "patiënt" wordt en ten laste van de maatschappij onderhouden moet worden.
- f) Geen werk, betekend ongezonde stress, dit beïnvloed het welbevinden van de patiënt waardoor meer psychische en lichamelijke klachten ontstaan.
- g) Het sociale leven (sport,uitgaan) van de patiënt zal verloren gaan, wat ook weer psychische en lichamelijke gevolgen zal hebben.
- h) De gevolgen van het stoppen van de ERT-behandeling zal binnen het gezinsleven grote spanningen met zich meebrengen, wat de kwaliteit van leven van hele gezinnen vermindert, met gevolgen voor de "gezonde" gezinsleden wat betreft hun functioneren binnen en buiten het gezin.

Mijn conclusie is dat door het stopzetten van de ERT-behandeling vele burgers van dit land zal raken, niet alleen de patiënt, maar ook zijn omgeving (familie, werkring en sociale contacten). Het te besteden bedrag is niet te fixeren op één patiënt, maar moet gezien worden in een veel breder maatschappelijk belang, waarvan hij/zij deel uit maakt.



Ruim tien jaar mag ik me nu inzetten voor de patiëntenvereniging FSIGN, die de belangen van zijn leden behartigt. Veel hebben we al bereikt in samenwerking met het AMC en de farmaceutische industrie.

De overheid heeft zich verplicht, op te komen voor de zwakken in de samenleving, er is momenteel een grote discussie over de kwaliteit van leven en de kosten die hieraan verbonden zijn, maar in de meeste gevallen zijn het de gezonde mensen die besluiten nemen over hun medemens, (die daar niet toe in staat is door zijn ziekte), maar zich totaal niet kunnen inleven wat het betekent voor de patiënt en zijn/haar omgeving wat kwaliteit van leven inhoud.

***Geluk is niet te koop, maar ook niet in geld uit te drukken.***

Door de dreigende bezuiniging staat het geluk van vele mensen op het spel.

J. Hotting  
Bestuurslid FSIGN

## Gebruik van Enzymvervangings Therapie.

Middels dit schrijven wil ik, vanuit het oogpunt van de Fabry patiënten, mijn visie geven op de noodzaak van het continueren van de Enzymvervangings Therapie.

Ik ben zelf geen patiënt, echter mijn vrouw wel en één van mijn zoons (1970), tevens ben ik sinds 10 jaar actief binnen het bestuur van de Fabry patiënten organisatie (FSIGN), als voorzitter en bestuurslid.

Het mag genoegzaam bekend zijn dat tot het tijdstip van het stellen van een juiste diagnose er een heel lange periode verloopt, met heel veel onzekerheden voor de patiënten en hun direct betrokkenen. In mijn privé situatie was dat 17 jaar lang, vanaf dag nr. 11 na de geboorte van mijn zontje. Aangezien ik heel zeker weet dat het, bij praktisch alle patiënten, een hele geruststelling is te weten dat het ontbrekende enzym momenteel intraveneus, eenmaal per twee weken, toegevoegd kan worden, zou het funest zijn als dit nu gestopt zou moeten worden.

Graag wil ik een aantal punten noemen:

- De wetenschap dat er nu een medicijn is voor de ziekte van Fabry, zodat patiënten behandeld kunnen worden, geeft meer zekerheid, vertrouwen in het leven en toekomstperspectief.
- Vele patiënten ervaren de Enzymvervangings therapie als nuttig en positief en hebben er veel baat bij, wat zich uit in o.a. minder pijn, minder vermoeidheid, meer energie, stilstand en geen verslechtering van klachten, dus minder doktersbezoek en ander medicijngebruik.
- Deelname aan het normale arbeidsproces is bij vele patiënten (weer) mogelijk.
- Fabry patiënten zijn erg "stress gevoelig", als dus het medicijn niet meer verstrekt kan gaan worden geeft dit legio bijkomende gezondheidsproblemen en dokters- en ziekenhuisbezoek.
- De Enzymvervangings therapie heeft aangetoond dat bij vele patiënten de kwaliteit van leven stukken verbeterd is en daarbij ook de totale levensverwachting toegenomen.

Persoonlijk wil ik aan deze lijst toevoegen dat ik er niet aan moet denken dat de Enzymvervangings therapie gestopt gaat worden, omdat ik persoonlijk gezien heb dat bij mijn zoon de pijnklachten zo hevig en langdurig waren, ik wil bijna zeggen vrij continue, dat dit weer terug gaat komen. Dat is iets onmenselijks, 17 jaar lang heeft hij en ook wij in de onzekerheid geleefd van wat is er nu eigenlijk aan de hand, toen kwam de diagnose en was er eindelijk een stukje erkenning van alle klachten, echter nog geen behandeling, dus nog steeds pijn, pijn en nog eens pijn en heel veel onbegrip bij alle buitenstaanders.

Je ziet immers niet zoveel uitwendig aan Fabry patiënten, dus wordt er gedacht aan aanstellerij, luiheid, het zal wel psychisch zijn, ga maar eens naar een psycholoog enz enz.

Toen, eindelijk, was er een medicijn, en het werkte, de pijn was stukken minder, de kwaliteit van leven was stukken en stukken beter, er gloorde weer toekomst perspectief. Moet dat nu gaan stoppen, na ruim 10 jaar behandeling en weer terugvallen naar de oude situatie met alle pijn die daarbij hoorde, het niet kunnen werken, geen levensdoel meer hebben?

De gedachte alleen, dat dit overwogen wordt, bezorgt mij nu reeds slapeloze nachten, en ik ben geen patiënt, hoe zal het hem en alle andere Fabry patiënten verder vergaan?

Ik vertrouw erop dat u deze overwegingen mee neemt in uw beslissing t.a.v. de Enzymvervangings therapie.

C.F. Bosman  
Bestuurslid FSIGN

CVZ  
tav M. van der Veen/ J. Zwaap  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen

Betreft concept advies algalsidase alfa en beta  
Kenmerk ubr 74-12  
Datum 9-7-2012

Geachte heer/mevrouw,

Hierbij reageren wij op het conceptadvies d.d. 12-6-2012 volgnummer 2012033126., waarbij wij aantekenen dat wij, hoewel we op pagina 22 genoemd worden als te consulteren partij, de stukken niet rechtstreeks van u, maar via een derde partij hebben ontvangen.

Samengevat stelt u in het concept advies dat patiënten met de ziekte van Fabry niet méér recht hebben op zorg dan patiënten met andere ziekten. Vanwege de extreem ongunstige kosteneffectiviteit van enzymtherapie is het advies om de beide middelen Fabrazyme en Replagal voor de ziekte van Fabry uit te sluiten van het verzekerd pakket. De behandeling van symptomen van de ziekte van Fabry met hiervoor geregistreerde geneesmiddelen, wordt daardoor feitelijk onmogelijk.

U baseert uw conclusie op kosteneffectiviteitsmodellen, die bij zeldzame en heterogene ziekten zoals de ziekte van Fabry, op geen enkele manier betrouwbare gegevens opleveren en op metingen van effectiviteit die na pas tien jaar van het op de markt zijn van beide middelen natuurlijk niet kunnen aantonen dat de patiënten daadwerkelijk langer leven. Er wordt zo, met gebruikmaking van methoden die voor zeldzame en heterogene ziektebeelden niet geschikt zijn, gesteld dat de kosten per behandelde Fabry patiënt meer dan 3,3 miljoen per QALY bedragen. Ondanks dat behandeling noodzakelijk, enzymtherapie noodzakelijk te verzekeren zorg is én enzymtherapie een therapeutische meerwaarde heeft, geeft het concept rapport de “gemeten” geringe kosteneffectiviteit als doorslaggevend argument om de middelen uit te sluiten van het verzekerd pakket.

Als belangenbehartiger van mensen met zeldzame stofwisselingsziekten, vinden wij het opmerkelijk dat u juist bij deze zeldzame ziekte kiest voor het strikt hanteren van kosteneffectiviteitsmodellen. Terwijl al vanaf de toelating tot de markt voor deze en andere enzymvervangingstherapieën duidelijk is dat de zeldzaamheid van de aandoeningen en het

kleine aantal mensen dat per land wordt behandeld het op de korte termijn moeilijk maakt om op de gebruikelijke wijze effectiviteit en kosteneffectiviteit inzichtelijk te krijgen.

De beste methode hiervoor is het reguleren van de behandeling én het tegelijk verzamelen van longitudinale data, via een gespecialiseerd centrum. Iets wat de facto bestond onder de vorige beleidsregel weesgeneesmiddelen (voor deze middelen is niet voor niet een beleidsregel gekomen) en iets wat in de UK lijkt tot een totaal andere ratio van € 251.000/QALY.

Mensen met de ziekte van Fabry hebben inderdaad niet meer recht op zorg dan anderen. Minder recht hebben zij echter ook niet. VKS stelt zich op het standpunt dat het conceptadvies met gebruikmaking van methoden die hiervoor niet geschikt zijn, patiënten een behandeling die aantoonbare therapeutische meerwaarde heeft, wil onthouden.

Uiteraard mag er discussie zijn over wat een gerechtvaardigde prijs is voor de productie en het op de markt brengen van dergelijke producten, zeker nu er gebaseerd op dezelfde productieprocessen steeds meer van degelijke middelen voor specifieke ziekten bijkomen. Het lijkt ons echter niet fair om deze discussie ten koste van patiënten te voeren, door hun behandeling ineens uit te sluiten van het verzekerd pakket.

Wij hopen dan ook dat het definitieve advies er anders uit gaat zien.

Met vriendelijke groet,

Namens het bestuur VKS,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H.K. Meutgeert-Dekker', is written over a white rectangular area. The signature is fluid and cursive.

H.K. Meutgeert-Dekker  
Directeur

**AANGETEKEND**

College voor Zorgverzekeringen  
t.a.v. Mevr. mr. M. van der Veen-Helder  
Hoofd Afdeling Zorg Advies  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen

Betreft: reactie consultatie concept advies agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) en agalsidase bèta (Fabrazyme<sup>®</sup>)

Kenmerk: 59/RDB/072012

Naarden, 10 juli 2012

Geachte mevrouw van der Veen-Helder,

Wij hebben de definitieve CFH rapporten en het concept advies van CVZ betreffende agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) en agalsidase bèta (Fabrazyme<sup>®</sup>) ontvangen en maken graag van de mogelijkheid gebruik om een reactie te geven op het concept advies.

Alvorens hieronder, aan de hand van de pakketcriteria, specifiek in te gaan op de inhoud van het concept advies van CVZ willen wij ons standpunt met betrekking tot het concept advies kort samenvatten, mede gericht op de bespreking hiervan door de ACP.

In het appraisal gedeelte van de advisering door CVZ over agalsidase alfa en bèta wordt de ACP een standpunt gevraagd over een concept advies waarin noodzakelijke en effectieve zorg uit het verzekerde pakket verwijderd zou worden omdat niet wordt voldaan aan het pakketcriterium kosteneffectiviteit. Naast het feit dat dit een afweging is die tot op heden nog niet zo expliciet is gemaakt, zeker niet voor **wees**geneesmiddelen waarbij er geen alternatieve behandeling bestaat, bestaan er tegen de vaststelling van dit concept advies belangrijke maatschappelijke en juridische bezwaren die ook door het CVZ worden erkend (wij gaan daar hieronder verder op in). Belangrijk hierbij is dat de randvoorwaarden voor uitstroom op grond van kosteneffectiviteit op dit moment niet zijn uitgewerkt. De Minister van VWS is dan ook van oordeel dat een verdere operationalisering van het kosteneffectiviteitscriterium noodzakelijk is en heeft het CVZ gevraagd haar daarover verder te adviseren. Het concept advies gaat ook in tegen het door de Minister ingezette beleid dat tot doel heeft het lot van patiënten met een weesziekte te verbeteren. Verder is het van belang dat het advies uiteindelijk dient om de Minister zowel te adviseren over de wenselijkheid en haalbaarheid van eventuele uitstroom van agalsidase alfa en bèta, als ook over de voorwaarden waaronder dat op zorgvuldige en rechtmatige wijze kan geschieden. Gegeven deze omstandigheden dient het CVZ zich naar onze mening op dit moment te onthouden van een advies over uitstroom van individuele geneesmiddelen zoals agalsidase alfa en bèta totdat de algemene maatschappelijke discussie over uitstroom van noodzakelijke en effectieve zorg op grond van kostenoverwegingen is afgerond. Daarnaast moeten de juridische randvoorwaarden wat betreft de operationalisering van begrippen, onderzoeksmethodologie en normering zijn vervuld.

Genzyme verzoekt daarom aan de ACP om, onder de huidige omstandigheden, aan het CVZ te adviseren op dit moment niet in te grijpen in de verzekerde aanspraak op agalsidase alfa en bèta voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry.

## **Nadere uitwerking van het standpunt van Genzyme met betrekking tot de concept adviezen**

Op basis van de definitieve CFH rapporten over de toepassing van agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) en agalsidase bèta (Fabrazyme<sup>®</sup>) bij de ziekte van Fabry concludeert het CVZ in het concept advies dat er met betrekking tot het pakketcriterium *noodzakelijkheid* sprake is van een gerechtvaardigd beroep op collectief gefinancierde zorg. Met betrekking tot het pakketcriterium *effectiviteit* wordt geconcludeerd dat enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een therapeutische meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie. Het uitkomstenonderzoek zou voldoende onderbouwing bieden voor de vaststelling van de *kosteneffectiviteit* en doelmatigheid. Op basis van deze gegevens wordt de verhouding tussen de kosten en baten niet acceptabel geacht omdat de kosteneffectiviteitsratio in de afweging van CVZ ver boven de ratio zou liggen die genoemd is voor interventies bij ernstige ziekten. Er zouden geen factoren zijn die deze ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel maken. Met betrekking tot het pakketcriterium *uitvoerbaarheid* is de conclusie dat het nu en later haalbaar noch houdbaar zou zijn om agalsidase alfa en bèta te handhaven in het verzekerde pakket omdat er dan hoge kosten gemaakt worden voor een relatief kleine groep patiënten en vanwege de precedentwerking voor andere dure weesgeneesmiddelen. Tevens wordt wel ingezien dat uitsluiting van het pakket onacceptabel is voor degenen die resultaten van enzymtherapie zien voor deze ernstige ziekte maar wordt er opgemerkt dat er geen argument is voor 'beperken van de aanspraak' tot bepaalde subgroepen van patiënten.

Op basis van de weging van de vier pakketcriteria, waarbij wordt aangegeven dat de ongunstige kosteneffectiviteit de doorslag geeft, komt het CVZ tot de conclusie dat de toepassing van agalsidase alfa en bèta bij de ziekte van Fabry uitgesloten dient te worden van het te verzekeren pakket.

### **Noodzakelijkheid**

Met betrekking tot het pakketcriterium noodzakelijkheid zijn wij het eens met de eindconclusie die het CVZ in het concept advies trekt maar zijn wij het niet eens met het feit dat er bij de weging van de pakketcriteria van wordt uitgegaan dat de noodzakelijkheid alleen betrekking heeft op 'een behandeling' en niet specifiek voor enzymtherapie met agalsidase alfa of bèta. De 'noodzakelijkheid op basis van kosten' zou alleen voor enzymtherapie gelden indien die is aangewezen. Wij merken hierbij op dat er duidelijke start- en stopcriteria zijn voor enzymtherapie, die in de praktijk ook worden toegepast, en dat de CFH een therapeutische meerwaarde voor deze behandeling ten opzichte van geen behandeling met enzymtherapie danwel slechts symptomatische behandeling, heeft vastgesteld.

### **Effectiviteit**

Met betrekking tot de eindconclusie die het CVZ in het concept advies trekt betreffende het pakketcriterium effectiviteit willen wij opmerken dat in de weging van de pakketcriteria de therapeutische meerwaarde die de CFH heeft geconcludeerd onterecht wordt afgezwakt waarbij argumenten (met betrekking tot studie-designs en grootte van de studies) worden aangevoerd die de CFH reeds heeft betrokken in haar afwegingen. Met name de passage '*..., maar de gepubliceerde resultaten wezen niet ondubbelzinnig op een consequente, statistisch significante en klinisch relevante verbetering.*' verwijst naar factoren die de CFH in haar eindoordeel omtrent de therapeutische meerwaarde reeds heeft betrokken en herbeoordeeld, en op basis waarvan zij de conclusie trekt dat er wel degelijk een therapeutische meerwaarde is.

### **Kosteneffectiviteit**

Graag gaan wij nader in op de onderbouwing van de kosteneffectiviteit en de toepassing hiervan als pakketcriterium, in het bijzonder in de context van **wees**geneesmiddelen. Uiteindelijk heeft de

weging van dit pakketcriterium de doorslag gegeven in het conceptadvies. Wij zijn van mening dat een besluit over de uitstroom van agalsidase alfa en bèta uit het verzekerde pakket, of een beperking van de aanspraak op die middelen, op grond van uitsluitend kostenoverwegingen onder het huidige regelgevende kader onzorgvuldig en onwenselijk is en lichten dat hieronder toe.

Het is naar onze mening belangrijk om te benadrukken dat het criterium kosteneffectiviteit in bijna alle andere Europese landen (met uitzondering van het Verenigd Koninkrijk en Zweden) een veel minder grote, of zelfs geen, rol speelt in de beslissing om een (wees)geneesmiddel te vergoeden in vergelijking met de plaats die het nu inneemt in Nederland (1). In Nederland heeft het CVZ tot op heden nog nooit een advies aan de Minister van VWS uitgebracht om een behandeling waarvan de meerwaarde voor de patiënt is vastgesteld op grond van kostenoverwegingen toch uit het verzekerde pakket te verwijderen. In zijn rapport van 6 april 2012 over voorwaardelijke toelating/financiering van zorg (2) heeft het CVZ zich kritisch uitgelaten over de mogelijkheid en wenselijkheid om effectieve zorg te doen uitstromen uit het verzekerde pakket op grond van - uitsluitend – kosteneffectiviteitsoverwegingen. Het CVZ meent dat daarvoor een wettelijke basis in de Zorgverzekeringswet ontbreekt en dat een nadere operationalisering van de relevante begrippen en procedures is vereist. Daarnaast is de vraag gesteld of het maatschappelijk haalbaar is dat zorg die meerwaarde heeft verwijderd wordt uit het basispakket op grond van kosten alleen (2).

Inmiddels heeft de Minister van VWS de kritische bevindingen van het CVZ in het rapport over voorwaardelijke toelating/financiering van zorg onderschreven en heeft zij in haar brief van 15 juni 2012 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer (3) aangekondigd met het CVZ van oordeel te zijn dat een verdere operationalisering van het kostencriterium noodzakelijk is. Om die reden verzoekt de Minister het CVZ om de gestelde vraagpunten nader uit te werken en om daarvoor voor het eind van het jaar een advies uit te brengen.

Bij de interpretatie door CVZ van de kosteneffectiviteit op basis van de CFH rapporten speelt het doelmatigheidsonderzoek een belangrijke rol omdat dit als doel heeft zowel de kosteneffectiviteit als de doeltreffende toepassing in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vast te stellen. Mede doordat het hier een doelmatigheidsonderzoek met een **wees**geneesmiddel betreft, geeft het gebruik van Nederlandse praktijkgegevens ('real-life data') echter aanleiding tot een aanzienlijke bandbreedte in de uitkomsten voor de kosteneffectiviteit. De belangrijkste redenen hiervoor zijn de relatief beperkte duur van het onderzoek bij een chronische weesindicatie, de beperkte mogelijkheid om te vergelijken met het natuurlijk beloop van de ziekte gezien het relatief grote aandeel van patiënten die behandeld wordt ('confounding by indication'), de heterogeniteit van de behandelde patiëntenpopulatie en het verschil in aanvang van behandeling per patiënt (met andere woorden: patiënten die het meest aangedaan waren zijn als eersten gestart met therapie na het beschikbaar komen van agalsidase alfa en bèta op de markt).

Naast het feit dat de resultaten van doelmatigheidsonderzoek bij **wees**geneesmiddelen een grote mate van onzekerheid in de uitkomsten met zich meebrengt is de toepassing van conventionele grenswaarden voor kosteneffectiviteit bij **wees**geneesmiddelen lastig te rechtvaardigen en is er meer onderzoek nodig naar alternatieven hiervoor (4).

De vraag over de maatschappelijke haalbaarheid rondom het verwijderen van zorg die meerwaarde heeft uit het basispakket op grond van kosten alleen, heeft te maken met het perspectief dat daarbij wordt gehanteerd. Indien de kosteneffectiviteit wordt gekoppeld aan bepaalde grenswaarden dan neemt men een zogenaamd utilitaristisch perspectief op een vergoedingsvraagstuk en het omgaan met schaarste in de gezondheidszorg in het algemeen. Dit perspectief gaat uit van een zo groot mogelijke gezondheidswinst voor een zo groot mogelijke groep. Het vergoeden van weesgeneesmiddelen voor kleine groepen patiënten past per definitie moeilijk in dit perspectief. Echter, naast het utilitaristische perspectief bestaat ook de benadering

van billijkheid ('equity') ofwel de 'rights-based' benadering: individuen in een samenleving hebben recht op een minimaal gezondheidsniveau. Dit principe is vastgelegd in de Nederlandse wet en vormt de basis van de EU-wetgeving rond weesgeneesmiddelen. Dit principe stoelt op het idee van solidariteit (5,6).

Het doelmatigheidsonderzoek heeft ook als belangrijke doelstelling om de doeltreffende toepassing vast te stellen. Dit is ook voor weesgeneesmiddelen van belang omdat het meer inzicht kan geven in de start- en stopcriteria, het aanpassen van de medische richtlijnen en het inpassen van de diagnostiek. Het CVZ is van mening dat de behandeling met agalsidase alfa en bèta doeltreffend wordt toegepast.

Samenvattend vinden wij met betrekking tot de toepassing van het pakketcriterium kosteneffectiviteit dat de combinatie van de onzekerheid in de uitkomsten van de kosten/QALY, de toepassing van conventionele grenswaarden en het gebrek aan operationalisering, onderzoeksmethodologie en normering naar onze mening een onvoldoende basis is om conclusies betreffende de aanspraak op agalsidase alfa en bèta op te baseren.

### **Uitvoerbaarheid**

met betrekking tot het pakketcriterium uitvoerbaarheid wordt in het geval van een beslissing om de vergoeding van agalsidase alfa en bèta te staken gewezen op een 'oplossing' voor patiënten voor wie de behandeling nu wordt vergoed. Het is echter allerm minst duidelijk hoe een dergelijke 'oplossing' er uit zou moeten zien. Wij wijzen er op dat deze patiënten nu een behandeling krijgen met een therapeutische meerwaarde.

Ook wordt in het concept rapport een uitspraak gedaan over de budgetimpact van agalsidase alfa en bèta. Deze budgetimpact (€ 11 miljoen) is echter relatief gering ten opzichte van de totale uitgaven van € 5,9 miljard aan farmaceutische zorg (0,19%) in 2010 (7) en € 64 miljard aan totale zorgkosten (0,017%) in 2011 (8). Onderzoek naar de prijsontwikkeling van de behandeling van weesziekten wijst overigens uit dat de toename in kosten voor de behandeling van weesziekten ten opzichte van de totale uitgaven aan farmaceutische zorg, zoals die in de periode 2000-2010 zichtbaar was, in de komende jaren zal afvlakken (9). Die conclusie is gebaseerd op een studie waar de invloed van verschillende factoren is onderzocht. De prijs van Fabrazyme<sup>®</sup> is sinds de introductie in 2002 overigens nooit verhoogd en voor de laagste sterkte zelfs verlaagd.

In het conceptraapport wordt ook de suggestie gedaan dat een aanzienlijke verlaging van de medicatiekosten de kosteneffectiviteit zou verbeteren en een blijvende opname in het pakket verdedigbaar zou maken. Hierbij is het van belang op te merken dat het uitgesloten is dat door een zodanige prijsverlaging de kosteneffectiviteit naar een waarde onder de € 80.000/QALY zou dalen. Een dergelijke drastische prijsverlaging zal weesgeneesmiddelen volstrekt onrendabel maken waardoor de ontwikkeling en innovatie van weesgeneesmiddelen tot stilstand zal komen.

Bij de vaststelling van de prijs van een weesgeneesmiddel spelen ook het complexe klinische ontwikkelingstraject van weesgeneesmiddelen en het biotechnologische productieproces van enzymvervangingstherapie een belangrijke rol (10). Daarnaast moet de prijs van een individueel geneesmiddel ook worden gezien in het totaalpakket aan investeringen die een bedrijf maakt voor geneesmiddelen die op de markt zijn toegelaten (bijvoorbeeld onderzoeksverplichtingen na registratie, 'compassionate use programma's' en het kosteloos beschikbaar stellen van geneesmiddelen in ontwikkelingslanden), maar ook in de ontwikkeling van innovatieve producten die de markt niet altijd halen: slechts in 7% van de gevallen waar de EMA een aanwijzing tot weesgeneesmiddel deed kreeg een product uiteindelijk een handelsvergunning (11, 12). Dit is



met name relevant voor een bedrijf dat zich in grote mate richt op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor weesziekten.

Tenslotte willen wij wijzen op het algemene effect op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor weesziekten wanneer deze middelen uiteindelijk niet voor een prijs aangeboden kunnen worden waarmee investeringskosten en productiekosten van het middel zelf, maar ook de kosten die gemoeid zijn met onderzoek naar en ontwikkeling van middelen die uiteindelijk de markt niet halen, terugverdiend kunnen worden. Naar onze mening zal dit een negatief effect hebben op het onderzoek naar weesziekten en de ontwikkeling van middelen daarvoor en dus uiteindelijk leiden tot verminderde kennis over, en behandelmogelijkheden voor, weesziekten. Die ontwikkeling zou niet in lijn zijn met het beleid dat er op is gericht het lot van patiënten met een weesziekte te verbeteren, zoals door de Minister van VWS uiteengezet in een brief naar de Voorzitter van de Tweede Kamer (13).

Op basis van bovenvermelde argumenten zijn wij het oneens met de conclusie van CVZ in het conceptadvies dat agalsidase alfa en bèta uitgesloten zouden moeten worden van het verzekerde pakket en pleiten wij voor een voortzetting van de verzekerde aanspraak voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry. In het algemeen vinden wij het van belang dat innovatieve weesgeneesmiddelen voor ziekten waar nu nog geen, of geen optimale, therapie beschikbaar is, ontwikkeld blijven worden en beschikbaar komen en blijven.

Met vriendelijke groet,

Lars W. Wormhoudt  
Associate Director Market Access

Bert de Jong  
General Manager

C.C.

- Commissie Farmaceutische Hulp (CFH, t.a.v. dhr. M. van der Graaff)
- Orde van Medisch Specialisten (OMS)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ, t.a.v. dhr. H. Kemna)
- Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF)
- Vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland (NEFARMA, t.a.v. dhr. J. Oltvoort)
- Shire (t.a.v. dhr. P. Flapper)
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU, t.a.v. mevr. R. Poll)
- AMC, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Endocrinologie en Metabolisme (t.a.v. Prof. Dr. C.E.M. Hollack)
- Fabry Support en Informatie Groep nederland (FSIGN, t.a.v. mevr. E. Schenk)
- Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS, t.a.v. mevr. H. Meutgeert)

## Referenties

- 1) EMINET/The London School of Economics and Political Science. 'Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience'; draft version, 15 mei 2012
- 2) CVZ rapport. 'Voorwaardelijke toelating/financiering van zorg', 6 april 2012
- 3) Brief minister van VWS. 'Reactie op CVZ adviezen', Z-3119679, 15 juni 2012
- 4) Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23:36-42
- 5) Boon W. Rapport Universiteit van Utrecht in opdracht van de stuurgroep weesgeneesmiddelen. 'Doelmatigheidsonderzoek weesgeneesmiddelen, analyse en toekomstperspectieven', juli 2011
- 6) Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJMed* 2005; 98:829-36
- 7) Stichting farmaceutische kengetallen. Data en feiten 2011  
<http://www.sfk.nl/pdf-documenten/data-en-feiten/data-en-feiten-2011>
- 8) Rijksbegroting 2012.  
<http://www.gezondheidszorgbalans.nl/kosten/zorguitgaven/totale-zorguitgaven/>  
<http://www.rijksbegroting.nl/2012/voorbereiding/begroting?hoofdstuk=40.25>
- 9) Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6:1-10
- 10) Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010; 9:921-929
- 11) Kreeftmeijer-Vegter AR, van Veldhuizen CKW, de Vries PJ. Weesgeneesmiddelen: beschikbaarheid, betrouwbaarheid en bekostiging. *NTVG* 2012; 156:A4252
- 12) The Committee for orphan Medicinal products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery* 2011; 10: 341-349
- 13) Brief minister van VWS. 'De Nederlandse strategie met betrekking tot zeldzame ziekten', GMT/IB/3096637, 29 februari 2012

College voor zorgverzekeringen  
t.a.v. secretaris Adviescommissie Pakket  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

Shire International Licensing BV  
Shire Human Genetic Therapies  
Strawinskylaan 659  
1077 XX Amsterdam

Amsterdam 11 juli 2012

Betreft: Reactie op concept ACP-advies algasidase alfa (Replagal®)

Geachte leden van de Adviescommissie Pakket,

Hartelijk dank voor de mogelijkheid om te reageren op het conceptadvies over agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase béta (Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry. Wij erkennen dat er behoefte bestaat aan het verkrijgen en hanteren van objectieve criteria voor de evaluatie van effectiviteit, veiligheid, kosteneffectiviteit en budgetimpact van therapieën voor (ultra) weesindicaties. Wij waarderen dan ook de intentie en het beleid dat hiervoor op dit terrein in Nederland de afgelopen jaren is ontwikkeld. Wij zijn van mening dat erin deze fase van de implementatie van het beleid echter nog teveel belangrijke uitdagingen, discrepanties en tekortkomingen in het beleid bestaan. De oorzaak ligt onder andere bij diverse factoren die in deze brief aan de orde zullen komen.

Voor zover wij hebben kunnen nagaan betreft het hier de eerste beoordeling door de ACP van een therapie voor een zeldzame ziekte. De keuzes die de ACP nu maakt hebben dan ook verstrekkende gevolgen voor de beoordeling van therapieën voor zeldzame ziekten en de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Wij maken ons op basis van de in het conceptadvies geformuleerde stellingen grote zorgen over de beschikbaarheid van therapieën voor zeldzame ziektes in de toekomst. Dat komt met name omdat wij uit het conceptrapport sterk de indruk krijgen dat de ACP nog onvoldoende oog heeft voor de specifieke aspecten van weesgeneesmiddelen en zeldzame aandoeningen. Het spectrum van zeldzame aandoeningen is overigens zeer divers. De Europese definitie van een zeldzame aandoeningen betreft een prevalentie van minder dan 1:2000 inwoners, ofwel in Nederland maximaal 8300 patiënten. Daarom hechten wij eraan om te benadrukken dat de ziekte van Fabry met 69 behandelde patiënten in Nederland extreem zeldzaam is. Een meer geschikte term zou dan ook "ultra-orphan" zijn zoals gedefinieerd door NICE (referentie in conceptrapport).

In deze brief zullen wij gedetailleerd ingaan op de overwegingen van de ACP met betrekking tot de vier pakketcriteria noodzakelijkheid, effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. Per criterium gaan wij in op de overwegingen en uitgangspunten van de ACP. Hierbij gaan wij niet alleen in op de ziekte van Fabry maar gaan wij ook na wat de door de ACP in deze casus gemaakte keuzes betekenen voor andere therapieën voor zeldzame aandoeningen.

### **Noodzakelijkheid**

Wij zijn het eens met de feiten en de conclusies, zoals gepresenteerd onder "Assessment 3a. Noodzakelijkheid" en "Appraisal 4a. Noodzakelijkheid". De ziekte van Fabry is een ernstige genetische aandoening met een grote morbiditeit vanaf relatief jonge leeftijd. Het heeft een hoge ziektelast en gaat gepaard met vroegtijdige sterfte. De behandeling met Replagal® kost weliswaar

€200.000,- per jaar, het aantal behandelde patiënten is echter zeer klein. De conclusie van het conceptrapport luidt dan ook terecht:

*“De ernst van de ziekte van Fabry rechtvaardigt een beroep op collectief gefinancierde zorg, want de ziekte heeft een grote morbiditeit vanaf relatief jonge leeftijd” en*

*“Voor de patiënten bij wie de behandeling bestaat uit agalsidase alfa of bèta, is het maatschappelijk bezien nodig of aangewezen de kosten hiervan te verzekeren, want de onvoorziene, structurele kosten van bijna € 200.000 per jaar, gedurende meerdere decennia, zijn voor een individu niet te betalen.”*

In de weging volgt daarna echter een tegenstrijdige conclusie. Het conceptrapport stelt namelijk:

*“Het lijkt vreemd dat enzymtherapie van het pakket kan worden uitgesloten, terwijl wordt voldaan aan beide elementen van het criterium ‘noodzakelijkheid’. Echter, de noodzakelijkheid op basis van ziektelast geldt voor behandeling, niet per se voor enzymtherapie met agalsidase alfa of bèta. De noodzakelijkheid op basis van kosten geldt alleen voor enzymtherapie, dus alleen indien die is aangewezen. Indien enzymtherapie niet beschikbaar is (en ook als enzymtherapie wel beschikbaar is), krijgen patiënten symptomatische behandeling. Het gaat hier dus niet om het verschil tussen wel en niet behandelen van patiënten met een hoge ziektelast, maar om het verschil tussen symptomatische behandeling en enzymtherapie. Het gaat hier dus om de effectiviteit van enzymtherapie.”*

Het bevreemdt ons dat hieruit de conclusie kan volgen dat het bij de beoordeling van de noodzakelijkheid gaat om de effectiviteit van enzymtherapie.

Wij vragen ons af hoe deze conclusie zich verhoudt tot de verdieping van het noodzakelijkheidsbegrip, zoals die door het CVZ in het rapport “Stringent pakketbeheer” is gepresenteerd:

*“Hiertoe hebben wij het noodzakelijkheidsbegrip verdiept. Dit heeft geresulteerd in vijf vragen die positief moeten worden beantwoord, voordat de vraag aan de orde is of de zorgvorm zelf goed genoeg is om voor vergoeding in aanmerking te komen:*

- 1) Is er sprake van een individuele zorgvraag?*
- 2) Is er sprake van een aandoening of beperking?*
- 3) Is de aandoening of beperking ernstig genoeg?*
- 4) Is de interventie gericht op de aandoening of beperking?*
- 5) Is het onredelijk om de zorgvorm voor eigen rekening te laten komen?*

*Als bovengenoemde vragen positief zijn beantwoord, kan de zorgvorm zelf worden beoordeeld.”*

Uit bovenstaande blijkt overduidelijk dat het bij het noodzakelijkheidsbegrip gaat over de aandoening. Pas als is vastgesteld dat behandeling noodzakelijk is, kan men de zorgvorm zelf beoordelen. Het moge duidelijk zijn dat voor enzymtherapie het antwoord op de vijf bovenvermelde deelvragen positief uitvalt. Bij de beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van enzymtherapie wordt vervolgens vergeleken met best ondersteunende zorg, namelijk de symptomatische behandeling.

Wij verzoeken om de beoordeling van het criterium noodzakelijkheid zuiver te houden en de effectiviteit hierbij buiten beschouwing te laten conform de verdieping van het noodzakelijkheidsbegrip, zoals geformuleerd door het CVZ. Het hanteren van de redenering dat het voor de ziektelast niet gaat om het verschil tussen wel en niet behandelen van patiënten met een hoge ziektelast, maar juist om het verschil tussen symptomatische behandeling en enzymtherapie, leidt effectief tot het uitschakelen van het noodzakelijkheids criterium. Bij een beoordeling van welke interventie dan ook is er immers altijd sprake van een vergelijkende behandeling, op zijn minst best ondersteunde zorg.

De conclusie zou dan ook moeten zijn dat de enige beschikbare werkzame behandeling voor de ziekte van Fabry, namelijk enzymvervangingstherapie, noodzakelijk te verzekeren zorg is.

## Effectiviteit

De definitie van het pakketcriterium effectiviteit luidt:

*“Bij het pakketcriterium ‘effectiviteit’ wordt bekeken of het geneesmiddel doet wat er in de breedste zin van wordt verwacht. Om aan het criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’ te voldoen, dient het te beoordelen geneesmiddel gelijkwaardig te zijn aan, of meerwaarde te hebben boven de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. CVZ betreft zowel gunstige als ongunstige effecten in deze afweging.”*

Het conceptrapport concludeert over de effectiviteit:

*“In de assessment is vastgesteld dat enzymtherapie een therapeutische meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie, ic symptomatische behandeling. De term ‘meerwaarde’ betekent dat er voldoende gegevens waren om deze conclusie te trekken. Echter, voor veel weesgeneesmiddelen zijn die gegevens minder hard dan gewenst. Ook bij agalsidase alfa en bèta was het niet doenlijk gegevens van gerandomiseerd onderzoek in het beschikbare tijdsbestek te verzamelen. De term ‘meerwaarde’ geeft geen informatie over de grootte van het effect. De winst van enzymtherapie bestaat vooral uit mogelijk behoud van nier-, hart- en hersenfuncties. Deze zijn zeer relevant, maar de gepubliceerde resultaten wezen niet ondubbelzinnig op een consequente, statistisch significante en klinisch relevante verbetering.”*

Deze conclusie respecteert niet het oordeel van de expertcommissie van het CVZ voor de geneesmiddelbeoordeling, de Commissie Farmaceutische Hulp. Zo stelt het conceptrapport: *“De term ‘meerwaarde’ betekent dat er voldoende gegevens waren om deze conclusie te trekken. Echter, voor veel weesgeneesmiddelen zijn die gegevens minder hard dan gewenst. Ook bij agalsidase alfa en bèta was het niet doenlijk gegevens van gerandomiseerd onderzoek in het beschikbare tijdsbestek te verzamelen.”*

Dat voor veel weesgeneesmiddelen de gegevens minder hard dan gewenst zijn is een algemene opmerking over weesgeneesmiddelen, maar die zegt niets over enzymtherapie voor de behandeling van de ziekte van Fabry. Uiteraard zijn meer gegevens altijd welkom, maar juist bij ultra orphan ziekten zoals de ziekte van Fabry is het onderzoek methodologisch zeer uitdagend. Het betreft immers zeer kleine aantallen patiënten en er is sprake van een grote heterogeniteit van de aandoening waarbij meer dan 500 verschillende genmutaties bekend zijn ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)). Ook het feit dat het ziekteverloop bij Fabry-patiënten gedurende decennia progressie vertoont, bemoeilijkt het beoordelen van het effect van de behandeling op de lange termijn. Het conceptrapport onderkent terecht de methodologische problemen omtrent het doen van onderzoek bij deze aandoening en geeft een goed overzicht van nog onbeantwoorde vragen. Het doen van verder onderzoek is de enige manier om deze inzichten te verwerven. Het uitsluiten van enzymtherapie uit de vergoeding maakt dat dit onderzoek in Nederland niet meer uitvoerbaar is. Hierdoor komt het vooruitzicht te vervallen om ooit de door de ACP gewenste harde gegevens te verkrijgen. Het uitvoeren van nieuw gerandomiseerd onderzoek is verder geen reële eis gezien de ethische bezwaren om ernstig zieke patiënten een inmiddels bewezen werkzame behandeling te onthouden. In meerdere publicaties is aangetoond dat enzymvervangings therapie verschillende aspecten van de ziekte van Fabry stabiliseert of verbetert<sup>7</sup>. Gunstige effecten van Replagal® zijn aangetoond voor het hart, de nieren, het perifere zenuwstelsel, voor gastro-intestinale symptomen en op de kwaliteit van leven met de ziekte van Fabry. Desondanks verzoeken wij om in uw afweging ook voldoende oog te hebben voor de ultra zeldzame status van deze indicatie en de inherente beperkingen die dat met zich meebrengt.

Ons grootste bezwaar betreft echter dat u in paragraaf “4e Weging van de pakketcriteria” het oordeel van de CFH niet onderschrijft. De CFH heeft op basis van weging van de beschikbare gegevens immers geconcludeerd dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde en niet dat er onvoldoende gegevens zijn om de therapeutische waarde vast te stellen. Volgens de CFH was er wel

degelijk voldoende hard bewijs om tot deze conclusie te komen. Wij begrijpen niet goed op welke gronden het conceptrapport dit oordeel van de CFH niet respecteert.

Vervolgens stelt de concepttekst:

*“De term ‘meerwaarde’ geeft geen informatie over de grootte van het effect.”*

Volgens de definitie van de therapeutische waarde uit het Farmacotherapeutisch Kompas is dat niet juist. Die definitie luidt immers:

*“Geneesmiddelen met een therapeutische meerwaarde ten opzichte van andere in het pakket opgenomen behandelmogelijkheden. Hiervan is sprake indien het geneesmiddel relevante voordelen heeft in de gunstige en/of ongunstige effecten in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke behandeling.”*

Uit deze definitie blijkt dat de CFH wel degelijk de grootte van het effect meeneemt in de beoordeling van de therapeutische waarde, er dient immers sprake te zijn van relevante verschillen. Zonder klinisch relevante verschillen van voldoende omvang zou de CFH niet tot het oordeel van een therapeutische meerwaarde gekomen zijn.

Tot slot stelt het conceptrapport:

*“De winst van enzymtherapie bestaat vooral uit mogelijk behoud van nier-, hart- en hersenfuncties. Deze zijn zeer relevant, maar de gepubliceerde resultaten wezen niet ondubbelzinnig op een consequente, statistisch significante en klinisch relevante verbetering.”*

Hiermee respecteert de ACP opnieuw niet het oordeel van de CFH over de therapeutische waarde. De CFH concludeert in het Farmacotherapeutisch rapport namelijk:

*“In kleine, kortdurende, placebogecontroleerde RCT's verbeterde agalsidase alfa enkele uitkomstmaten van nier- en hartfunctie, pijn en kwaliteit van leven en had agalsidase bèta effect op een samengesteld, klinisch eindpunt. Voor beide middelen leverden prospectieve, niet-vergelijkende studies aanwijzingen dat de meeste ziekte-uitkomsten gedurende enkele jaren behandeling verbeteren of gelijk blijven. Dit lijkt gunstiger dan het natuurlijk beloop, en wordt bevestigd in het uitkomstenonderzoek.”*

De stelling in het conceptrapport dat de resultaten niet wijzen op een ondubbelzinnig, consequent, statistisch significant en klinisch relevante verbetering gaat in tegen de conclusie van de CFH en de feiten zoals gepubliceerd in relevante wetenschappelijke artikelen, dat enzymtherapie nier- en hartfunctie, pijn en kwaliteit van leven verbetert en leidt tot een afnemende progressie, stabilisering of zelfs verbetering van de aandoening. Dit is van belang omdat een progressie wel is waargenomen zonder behandeling met enzymtherapie (natuurlijk beloop). Zoals in het Farmacotherapeutisch rapport beschreven, bestaat het doel van de behandeling uit het verminderen van symptomen en het vertragen en voorkómen van ziekte-progressie. De CFH stelt hierin ook dat het onbehandelde beloop van deze ziekte ernstig is. Vitale organen (nieren, hart, hersenen) falen bij een aanzienlijk percentage van de patiënten op relatief jonge leeftijd (20e-40e levensjaar). Het behandelde beloop in de studies was op de meeste uitkomstmaten stabiel.

Wij verzoeken om de conclusie van de CFH te respecteren dat bij behandeling met enzymtherapie het ziektebeloop stabiel is, terwijl het onbehandelde beloop van deze ziekte ernstig is, hetgeen als een klinisch relevant verschil is te beschouwen.

In dit kader wijzen wij ook op het feit dat de CFH in 2007, dus op basis van minder gegevens dan nu beschikbaar zijn, al concludeerde dat enzymtherapie een therapeutische meerwaarde heeft. Deze therapeutische meerwaarde was een eis om überhaupt in aanmerking te komen voor tijdelijke plaatsing op de Beleidsregel weesgeneesmiddelen.

Wij verzoeken om de conclusie van de Commissie Farmaceutische Hulp over te nemen en te concluderen dat enzymtherapie bij de ziekte van Fabry een therapeutische meerwaarde heeft en voldoet aan het pakketcriterium effectiviteit.

## Kosteneffectiviteit

Deze beoordeling is, voor zover bekend, de eerste casus in Nederland waarbij kosteneffectiviteit van een therapie voor een ultra weesindicatie betrokken is. Bij de beoordeling van de kosteneffectiviteit formuleert het conceptrapport dan ook een aantal niet eerder door de overheid gecommuniceerde uitgangspunten. Daarom vraagt deze beoordeling om een zeer grondige afweging van alle relevante overwegingen, aangezien de hier ingezette lijn direct van invloed is op alle toekomstige beoordelingen. Kern van onze zorg is dat het conceptrapport van mening lijkt te zijn dat het zeer zeldzame karakter van de aandoening niet leidt tot een acceptatie van hogere kosten per QALY.

Zowel door het CVZ als VWS is in verschillende publicaties, kamerbrieven en presentaties alsook in vigerend beleid tot nu toe steeds de unieke positie van weesgeneesmiddelen onderschreven. Dit geldt niet alleen in algemene zin, zoals ondersteuning van het Europese stimuleringsbeleid door onder meer de stuurgroep Weesgeneesmiddelen, maar juist ook in relatie tot de kosteneffectiviteit. Voor de beoordeling van weesgeneesmiddelen in het GVS is bijvoorbeeld terecht een ontheffing voor het indienen van een kosteneffectiviteitanalyse van toepassing. In het eerdergenoemde rapport: "Stringent Pakketbeheer" stelt het CVZ:

*"Het bedrag van € 80.000 per qaly, zoals voorgesteld door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg, is daarbij een goed richtsnoer om mogelijk inefficiënte zorg te identificeren. Een dergelijke grens kan volgens ons evenwel niet absoluut zijn. Wel moeten er goede redenen zijn om af te wijken van deze grens. Een mogelijk goede reden kan de hoge prijs van de behandeling zijn omdat de aandoening zeldzaam is. Dit 'markteffect' kan immers bezwaarlijk op het individu worden afgewenteld."*

Ook in de wetenschappelijke literatuur wordt dit onderkend. Zo stellen de auteurs van een systematische review over de kosteneffectiviteit van enzymvervangingstherapie voor de ziekte van Gaucher dat:

*"Due to the specific nature of Enzyme Replacement Therapies for ultra-orphan diseases, the use of standard cost-effectiveness criteria will impede the typically used thresholds to be met."*<sup>1</sup>

NICE komt tot dezelfde conclusie<sup>2</sup>:

*"The estimation of the cost effectiveness of ultra-orphan drugs, from estimates of their cost utility (ICER), would give rise to no particular technical difficulties. However, (...) estimates of the ICERs for ultra-orphan products will invariably give rise to values that would be considered cost ineffective under NICE's conventional criteria"*.

In dezelfde context stelt NICE voor:

*"Because of the differences...between conventional appraisals, and the evaluation of the clinical and cost effectiveness of ultra-orphan treatments, the Institute recommends that a new programme is developed"*.

NICE heeft in Engeland dan ook recent de 'National Specialised Commissioning' verzocht om een nieuw evaluatieproces te starten, het zogenaamde AGNSS (Advisory Group for National Specialised Services). Het evaluatieproces is gebaseerd op de 'Multi-Criteria Decision Analysis' (MCDA). Dit analysemodel erkent onder meer factoren, zoals innovatie, on vervulde behandelbehoefte, en kwaliteit van leven, naast uitsluitend overwegingen van kosteneffectiviteit en budgetimpact (technische efficiency). Dit model zou wellicht ook in Nederland bruikbaar kunnen zijn.

---

1 The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review.", <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796930>

2 Appraising Orphan Drugs", <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>

Binnen de Europese Unie is er, ook door Nederland gedeelde, erkenning voor de bijzondere situatie omtrent therapieën voor zeldzame aandoeningen:

*“Some conditions occur so infrequently that the cost of developing and bringing to the market a medicinal product to diagnose, prevent or treat the condition would not be recovered by the expected sales of the medicinal product”<sup>3</sup>*

Naar onze mening zou het gebruik van puur economische criteria strijdig zijn met deze uitgangspunten. In plaats daarvan zouden de betrokken partijen moeten streven naar de ontwikkeling van een systeem dat rekening houdt met de specifieke kenmerken van zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen gebaseerd op solidariteit met deze zeer kleine goed gedefinieerde groep patiënten.

Het conceptrapport behandelt de vraag of de zeldzaamheid van een aandoening al dan niet invloed mag hebben op de hoogte van de drempelwaarde voor kosteneffectiviteit. In het conceptrapport staan hierover echter meerdere passages die in directe tegenspraak met elkaar zijn. Onder “4c Kosteneffectiviteit” stelt de ACP over de bandbreedte van de drempelwaarde:

*“Voor weesgeneesmiddelen is deze bandbreedte niet bruikbaar als hard beslis criterium, omdat deze middelen relatief veel mogen kosten. Met een hogere prijs en een langere terugverdientijd worden fabrikanten namelijk gestimuleerd weesmiddelen te ontwikkelen. Er is geen ander grensbedrag/QALY beschikbaar.”*

Verderop stelt het conceptrapport echter:

*“Er zijn geen redenen om een lage kosteneffectiviteit eventueel te accepteren. De lage prevalentie van de ziekte is geen argument op zich.”*

Dit is in directe tegenspraak met elkaar en met het citaat uit het rapport Stringent Pakketbeheer. Het hanteren van een hogere kostendrempel voor zeldzame aandoeningen in het kader van het Europese stimuleringsbeleid komt immers direct voort uit de notie dat een farmaceutisch bedrijf anders de geneesmiddelen voor aandoeningen met zo'n lage prevalentie niet kan ontwikkelen. De ontwikkelkosten van geneesmiddelen voor aandoeningen met een hoge of lage prevalentie zijn vergelijkbaar. De marktomvang van zeldzame indicaties, en zeer zeldzame indicaties in het bijzonder, is echter zeer veel kleiner. Zonder stimuleringsbeleid en aangepaste vergoedingsvoorwaarden zouden farmaceutische bedrijven geen zicht hebben op het terugverdienen van de ontwikkelkosten en verder geen therapieën voor zeldzame indicaties meer ontwikkelen. De lage prevalentie is dus wel degelijk een argument op zich, zo niet hét belangrijkste argument. Het zijn ook juist deze overwegingen die geleid hebben tot een Europees stimuleringsbeleid. De innovatieve samenwerkingen die op dit gebied ook in Nederland plaatsvinden tussen academische kennisexperts, onderzoekers, artsen en bedrijven hebben al op diverse zeldzame ziektegebieden een vooraanstaande positie gecreëerd op internationaal niveau. Als nu besloten zou worden om de middelen die nu beschikbaar zijn gekomen, niet meer te vergoeden vanwege de hoge kosten (die op voorhand bekend waren) dan zal hiermee ook de innovatie verdwijnen en daarmee de hoop voor mensen met een zeldzame ziekte op therapeutische oplossingen die in veel gevallen een verschil kunnen maken tussen leven en dood. Het is duidelijk dat ook deze zorg betaalbaar moet blijven. De discussie met betrokkenheid van alle relevante partijen hoe dat gewaarborgd kan worden zal ook zeker gevoerd moeten worden. Dit zal in brede zin moeten plaatsvinden waarbij ook gekeken wordt naar situaties die op andere wijze leiden tot hoge zorgkosten. Het zou onrechtvaardig zijn om patiënten met zeldzame aandoeningen effectieve en vaak levensreddende therapie te ontfemen op basis van kostendrempels waarvan men binnen en buiten Nederland overeenstemming heeft dat deze niet volstaan voor (ultra) orphan ziekten. Waarbij bovendien overeenstemming is dat de werkelijke vaststelling van kosten per QALY met de huidige beschikbare modellen onvoldoende goed berekend kunnen worden.

Wij kunnen ons voorstellen dat voor producten die een veel hogere budgetimpact hebben door het gebruik van veel hogere dan veronderstelde doseringen in de praktijk maatregelen getroffen worden zodat er sprake blijft van zorgkosten die in lijn zijn met het op T=0 gebudgetteerde kostenbeslag per patiënt of voor de geschatte populatie. Daarentegen zullen producten die in de praktijk voldoen aan

---

<sup>3</sup> Recital 1 of the Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products, 16 December 1999



het op T=0 ingediende kostenbeslag per patiënt, en waarbij ook aan de andere criteria is voldaan, zoals dat voor agalsidase alfa het geval is, blijvend vergoed dienen te worden.

Het conceptrapport stelt vervolgens:

*“Er is weliswaar een draagvlak om een lage kosteneffectiviteit van zeldzame ziekten soepeler te beoordelen dan die van vaker voorkomende ziekten, maar een reden voor deze milde houding kan zijn dat weesgeneesmiddelen vaak worden toegepast in situaties waarin ook andere faveure argumenten aanwezig zijn, zoals een hoge ziektelast, herkenbare slachtoffers bij onthouding van zorg en een kleine budgetimpact.”*

Deze passage is niet duidelijk aangezien niet aangegeven staat bij wie dit draagvlak bestaat. Ook is niet duidelijk of het conceptrapport de mening deelt dat andere faveure argumenten bij zeldzame ziekten al dan niet aanleiding kunnen geven tot acceptatie van een lagere kosteneffectiviteit.

Uit de bespreking van de ziektelast als ander faveur argument lijkt dit in ieder geval niet zo te zijn. Hieronder zullen wij op elk van deze andere faveure argumenten afzonderlijk ingaan.

#### 1) Ziektelast

Het conceptrapport stelt:

*“De hoge ziektelast van de ziekte van Fabry is al verwerkt in de bandbreedte van € 10.000/QALY tot € 80.000/QALY voor ziekten met een ziektelast van 0,1 resp. 1,0.”*

Dit is een onjuiste redenering. De genoemde bandbreedte is toch juist van toepassing op ‘niet-zeldzame’ aandoeningen waarbinnen rekening gehouden wordt met de ziektelast? Het gaat hier om de vraag of het zeldzame karakter van de aandoening reden kan zijn om een hogere drempelwaarde te hanteren. Het conceptrapport stelt dat de zeldzaamheid van de aandoening op zichzelf niet voldoende is om van de bandbreedte af te wijken, maar dat ook voldaan moet zijn aan een aantal aanvullende faveure argumenten, waaronder ziektelast. Over dit aanvullende argument stelt het conceptrapport echter vervolgens dat het niet relevant is omdat het al is meegenomen in de bandbreedte. De vraag is dan of ziektelast nu wel of niet een argument is om voor therapieën voor zeer zeldzame aandoeningen van de bandbreedte af te wijken? Overigens stelt hetzelfde conceptrapport ook:

*“Iedereen heeft recht op zorg, maar bij een begremsd zorgbudget hebben patiënten met een ernstige ziekte niet méér recht op zorg dan andere patiënten.”*

Dit lijkt het meewegen van de ziektelast binnen de bandbreedte weer niet te ondersteunen.

#### 2) Herkenbare slachtoffers bij onthouding van zorg

Het is opmerkelijk dat het conceptrapport hier verder niet op ingaat. Wanneer patiënten met de ziekte van Fabry enzymtherapie onthouden zou worden, is er echter wel degelijk sprake van herkenbare slachtoffers. Deze patiënten zullen progressie vertonen en daardoor steeds zieker worden, wetende dat er een werkzame behandeling beschikbaar is waarmee de ziekte stabiel kan blijven of zelfs kan verbeteren. Deze behandeling kunnen de meesten echter niet zelf betalen of vergoed krijgen.

Tot nu toe werd Nederland binnen Europa zeer gerespecteerd en zelfs als voorbeeld gezien binnen het veld van zeldzame ziekten. Dit gezien de wijze waarop in Nederland met zeldzame ziekten is omgegaan en de infrastructuur die hiervoor is opgezet (een voorbeeld zijn de huidige expertisecentra). Nederland heeft in Europa, en zelfs verder, een belangrijke rol gespeeld op dit dossier, bijvoorbeeld door de waarde van vroege diagnose en behandeling van zeldzame ziekten aan te tonen. Het door de ACP voorgestelde beoordelingskader gaat rechtsreeks in tegen dit ondersteunende beleid en benadeelt de Nederlandse patiënten ten opzichte van de patiënten in al onze buurlanden waar deze patiënten wel behandeld worden.

### 3) Kleine budgetimpact

Hierover stelt het conceptrapport:

*“de budgetimpact is niet echt klein is te noemen”*

Deze kwalificatie is enigszins vaag en relatief te beschouwen. Wanneer is de budgetimpact dan wel echt klein te noemen? Betekent dit dat wanneer men de behandeling beperkt tot een subgroep van patiënten, zodat de budgetimpact kleiner is, er wel sprake kan zijn van vergoeding? Zonder duidelijke, vooraf vastgestelde criteria is het niet goed mogelijk om te beoordelen wanneer een budgetimpact al dan niet klein is. Vergeleken met de totale uitgaven in Nederland in 2011 voor vergoede Farmaceutische hulp van 5.2 miljard euro ([www.gjpdatabank.nl](http://www.gjpdatabank.nl)) vormt 11 miljoen euro hiervan slechts 0,21%. Met het oog op de reikwijdte van deze beslissing voor toekomstige beoordelingen van weesgeneesmiddelen verwijzen wij naar een onderzoek van Schey *et al.* waarin geschat wordt dat er geen zorgen behoeven te zijn over een explosie van uitgaven aan weesgeneesmiddelen.<sup>4</sup>

In de conclusie over de kosteneffectiviteit stelt het conceptrapport:

*“Er zijn geen factoren die deze ongunstige kosteneffectiviteit acceptabel maken.”*

Hiermee stelt de ACP dat een extreem lage prevalentie van een ultra weesaandoening geen reden is om een hogere ICER te hanteren. Dit standpunt zal grote consequenties hebben voor alle nog te beoordelen therapieën voor zeldzame aandoeningen. Er zal hierdoor praktisch geen enkel middel voor zeer zeldzame ziekten met een hoge ziektelast voor vergoeding in aanmerking komen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het in het conceptrapport gerefereerde NICE-rapport waarin de ICER's van de ultra-orphanen allemaal ver boven de €80.000/QALY zitten. Wanneer de ACP dit nu voorgenomen beleid consequent zal doorzetten, betekent dit dat geen van de ultra-orphanen voor vergoeding in aanmerking komen. De lage prevalentie is volgens de ACP immers geen reden om een hogere ICER te accepteren en volgens het conceptrapport bestaan er geen relevante aanvullende overwegingen. Aanvullend bezwaar is dat het conceptrapport alleen aangeeft wanneer een ICER te hoog is, maar niet wanneer de ICUR wel aanvaardbaar is. Het conceptrapport stelt weliswaar:

*“Een aanzienlijke verlaging van de medicatiekosten zou de kosteneffectiviteit verhogen en blijvende opname in het pakket beter verdedigbaar maken.”*

Maar hierbij geeft het conceptrapport niet aan wanneer de kosteneffectiviteit voldoende zou zijn. Ook de eenzijdige focus op de medicatiekosten is niet terecht. De kosteneffectiviteit kan men immers ook op andere manieren verbeteren, bijvoorbeeld wanneer in de toekomst betere start- en stopcriteria beschikbaar zijn, of wanneer er meer bekend is over de optimale dosering. Denk bijvoorbeeld ook aan de invloed van antilichaamvorming, de toenemende kennis over de invloed van de 500 verschillende DNA mutaties bij de ziekte van Fabry en de wijze van metabolisering van enzymen. De ontwikkeling van therapieën voor zeldzame aandoeningen staat wat dat betreft nog in de kinderschoenen en de toepassing van enzymtherapie bij de ziekte van Fabry zal in de toekomst alleen maar kosteneffectiever worden.

De ACP zou met dit besluit ook inconsistent zijn met eerdere uitingen over dit onderwerp. In het rapport stringent pakketbeheer uit mei 2012 stelt de ACP nog:

*“De ACP ziet de consequenties van de beoordeling van de kosteneffectiviteit graag wat nader geconcretiseerd. De ACP vindt het belangrijk dat dit soort overwegingen niet in de sprekkamer plaatsvindt, maar op overheidsniveau. Ook vindt de ACP dat de kosteneffectiviteit altijd gezien moet worden in combinatie met andere criteria. Een richtinggevende grens van 80.000 euro per QALY kan de commissie billijken, maar zij ziet graag nader uitgewerkt wat redenen kunnen zijn om van deze grens naar boven of naar beneden af te wijken aan de hand van voorbeelden. Ook is het belangrijk in die voorbeelden te laten zien wat de consequenties kunnen zijn van het niet-afwijken van de grens. Deze consequenties kunnen verschillen voor patiënten, consumenten en premiebetalers. Het is belangrijk hier oog voor te hebben.”*

---

<sup>4</sup> Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020, Schey *et al.* Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:62 [www.ajrd.com/content/6/1/62](http://www.ajrd.com/content/6/1/62)

Het voorliggende conceptrapport gaat echter geheel voorbij aan:

- o haar wens om de consequenties van de beoordeling van de kosteneffectiviteit nader te concretiseren,
- o aan haar stelling dat de kosteneffectiviteit altijd gezien moet worden in combinatie met andere criteria
- o haar wens voor een nadere uitwerking van redenen om van deze grens naar boven of naar beneden af te wijken aan de hand van voorbeelden.
- o haar stelling dat het belangrijk is om te zien wat de consequenties kunnen zijn van het niet-afwijken van de grens.

Wij onderschrijven de wensen van de ACP in het geheel. Alvorens interventies uit het pakket te verwijderen op basis van kosteneffectiviteit dient het besliskader goed uitgewerkt te zijn. Dit is des te meer van toepassing op therapieën voor ultra weesindicaties omdat door de extreem lage prevalentie het nodig is om andere eisen aan bewijsvoering en prijsstelling te stellen om de ontwikkeling van deze therapieën überhaupt mogelijk te maken. Hierbij wijzen wij ook nog op het door VWS gehanteerde ‘drenkelingenprincipe’, waarbij men de regels soepeler hanteert voor patiënten die anders niet geholpen zouden worden.

Verder willen wij graag wijzen op een bekend fenomeen uit de gezondheidseconomie betreffende de vergelijkende behandeling. Het al dan niet beschikbaar zijn van alternatieve behandelmogelijkheden heeft niet alleen moreel-ethische aspecten, maar is ook direct van invloed op de kosteneffectiviteit. Immers de ICER wordt bepaald ten opzichte van de standaardbehandeling. Indien de standaardbehandeling duur is, zoals bijvoorbeeld bij pulmonale hypertensie, zullen de extra kosten van een nieuw duurder middel relatief laag zijn, resulterend in een lage ICER. Wanneer men echter vergelijkt met relatief goedkope niet-actieve best ondersteunende zorg (zoals bij de ziekte van Fabry) zal ditzelfde nieuwe product een hoge ICER hebben. Dit terwijl het enige verschil tussen beide vergelijkingen bestaat uit het feit dat voor het geneesmiddel met de lage ICER er al andere therapeutische behandelmogelijkheden zijn en voor het middel met de hoge ICER niet. Effectief stimuleert dit beleid de farmaceutische industrie geneesmiddelen te ontwikkelen voor aandoeningen die al met dure therapieën behandelbaar zijn in plaats van geneesmiddelen voor aandoeningen waarvoor nog geen behandelingen beschikbaar zijn. Dit kan toch niet de bedoeling zijn, mede in de context van de grote onvervulde behandelbehoefte? We verzoeken dan ook om onderscheid te maken tussen geneesmiddelen voor aandoeningen waarvoor wél en geen andere behandelmogelijkheden aanwezig zijn.

Er is hier sprake van een ultra-wees karakter, een hoge ziektelast, het niet beschikbaar zijn van andere behandelmogelijkheden, herkenbare slachtoffers van onthouding van zorg, een noodzakelijk karakter van de behandeling, een aangetoonde therapeutische meerwaarde van de behandeling, en een budgetimpact die niet echt laag, maar zeker ook niet “echt hoog” te noemen is. Dit zouden voor de ACP redenen moeten zijn om voor enzymvervangings therapie bij Fabry een hogere ICER te hanteren.

Wij verzoeken de ACP dan ook om eerst het beoordelingskader beter uit te werken alvorens verstreckende beslissingen te nemen, zoals het uitsluiten van de enige werkzame behandeling voor ernstige zieke patiënten met de ziekte van Fabry. Dit besluit zou bovendien een grote impact hebben aangezien de gevolgen veel verder reiken dan alleen de Fabry-patiënten, zelfs buiten Nederland.<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup>EC, Working Group on Pricing and Reimbursement: Improving access to orphan medicines for all affected EU citizens  
([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/pricing\\_orphans\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/pricing_orphans_en.pdf))

### **Uitvoerbaarheid**

Voor wat betreft de uitvoerbaarheid hebben wij geen opmerkingen. De zorg is inderdaad zo georganiseerd dat patiënten met de ziekte van Fabry alleen enzymtherapie krijgen indien ze voldoen aan de in de bijlage 1 van het rapport vermelde criteria. De zorg bevindt zich alleen in de tweede lijn en is grotendeels geconcentreerd in het AMC in Amsterdam.

### **Tot slot**

Wij vertrouwen erop dat u onze opmerkingen en verzoeken goed zult overwegen. Indien er geen of amper bereidheid bestaat om voor therapieën voor ultra weesindicaties een aangepast beoordelingskader te hanteren heeft dit verregaande consequenties voor de huidige en toekomstige beschikbaarheid van therapieën voor ernstige zieke patiënten met een zeldzame aandoening, enkel en alleen omdat de aandoening zo zeldzaam is en de onderzoeks- en ontwikkelkosten over een zeer kleine groep patiënten verdeeld moeten worden.

Wij vragen vriendelijk de ACP om eerst een breed gedragen en goed gefundeerd beoordelingskader uit te werken met verschillende betrokken partijen alvorens ingrijpende beslissingen met verregaande gevolgen te nemen en om bij de verdere ontwikkeling van het beoordelingskader terdege rekening te houden met de bijzondere situatie omtrent zeer zeldzame aandoeningen. Shire Human Genetic Therapies levert graag een bijdrage aan het debat over kosteneffectiviteit bij weesgeneesmiddelen en hecht groot belang aan een transparant en maatschappelijk breed gedragen beoordelingskader. Gebrek aan duidelijkheid vormt een grote bedreiging voor huidige en nieuw te ontwikkelen geneesmiddelen voor ernstige ziekten.

Ook maken wij graag gebruik van de mogelijkheid om onze argumenten nader mondeling toe te lichten tijdens de ACP-vergadering d.d. 21 september 2012.

Hartelijke groet,

Ir. P.J.F.A. Flapper  
General Manager & Country Director The Netherlands  
Shire Human Genetic Therapies

M. Alvarez, PhD, MD  
EMEA Medical Director  
Shire Human Genetic Therapies

F. Pang  
Senior Director Global Health Economics and Outcomes Research  
Shire Human Genetic Therapies

College voor Zorgverzekeringen  
T.a.v. mevrouw mr. M. van der Veen-Helder  
Hoofd afdeling Zorg Advies  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

Den Haag, 11 juli 2012

Kenmerk: JO/JO/2012/01267

Betreft: Reactie consultatie adviezen Replagal®, Fabrazyme® en Myozyme®

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag wil Nefarma reageren op de door u toegestuurde adviezen betreffende de continuering van de vergoeding via de basisverzekering van agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

Nefarma begrijpt dat het CVZ bij de herbeoordeling van deze geneesmiddelen met een moeilijk dilemma is geconfronteerd.

Tot nu toe gebruikt het CVZ geen vaste grens bij het vaststellen of een geneesmiddel kosteneffectief is, maar laat zij dit afhangen van de ernst van de aandoening en het aantal patiënten. Bij de thans onderzochte geneesmiddelen vallen de kosten per Qaly ver buiten de range die het CVZ normaal hanteert in vergelijking met vaker voorkomende aandoeningen. Wij begrijpen de motivatie van het CVZ niet waarom in dit kader voor twee geneesmiddelen geen en voor één geneesmiddel wel een positief advies wordt gegeven. Daarnaast is het vreemd dat deze discussie pas plaatsvindt bij de herbeoordeling op T=4. Naar onze mening zou het beter zijn geweest dit op T=0 te doen of nog eerder, zoals dat in sommige andere landen al gebeurt (bijvoorbeeld UK). Ook op T=0 was duidelijk dat de kosten per Qaly hoog zouden uitvallen. Onnodig doelmatigheidsonderzoek en de daarmee gepaard zijnde kosten hadden dan voorkomen kunnen worden. Daarbij komt het probleem dat 'klassiek' doelmatigheidsonderzoek met weesgeneesmiddelen in het algemeen lastig is uit te voeren, onder meer doordat deze geneesmiddelen voorgeschreven worden bij zeldzame aandoeningen, waarbij het gaat om zeer kleine hoeveelheden patiënten. Graag verwijzen wij hierbij naar het bijgevoegde artikel van Michael Drummond uit Eurohealth 2008. Veel belangrijker echter is dat er voor patiënten bepaalde verwachtingen zijn geschapen in de afgelopen jaren door de geneesmiddelen wel te vergoeden.

Vanaf 1 januari 2012 bestaat de mogelijkheid om in het kader van voorwaardelijke financiering nadere afspraken te maken met VWS/CVZ. De vraag is waarom het CVZ niet adviseert om met de registratiehouders en andere betrokkenen in overleg te gaan. Juist voor dit type geneesmiddelen is het noodzakelijk dat er gezamenlijk naar oplossingen moet worden gezocht.

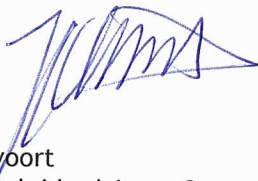
De nu voorliggende adviezen van het CVZ gaan in tegen het beleid dat de minister heeft ingezet om het lot van patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. Daarnaast ontbreken op dit moment de juridische randvoorwaarden voor wat betreft de operationalisering van de uitstroom op basis van kosteneffectiviteit (wij verwijzen hierbij naar onze brief van 6 juli 2012 (kenmerk: MD/JOI2012101157)).

Farmaceutische bedrijven wordt vaak verweten alleen maar geneesmiddelen voor grote indicaties te willen ontwikkelen. Het kan naar onze mening niet zo zijn dat overheden onderzoek naar zeldzame ziekten aan de voorkant stimuleert om dan vervolgens aan de achterkant de vergoeding op slot te gooien. De EU heeft een zeer effectief stimuleringsbeleid opgezet, bestaande uit 10 jaar marktexclusiviteit, centrale registratie in de Europese Unie, advies bij opstellen van onderzoeksprotocollen en registratieaanvragen, en reductie van registratiekosten voor het nieuwe middel. Daarnaast moeten de individuele lidstaten nationale stimuleringsmaatregelen nemen.

Het ontwikkelen van geneesmiddelen kost veel geld. Het klinisch onderzoek is daarbij een belangrijke kostenpost. Ook het ontwikkelen van ziektebekendheid, educatie en tijdige en correcte diagnostiek voor dit soort zeldzame aandoeningen brengt veel "ontginningswerk" en relatief hoge kosten met zich mee in vergelijking met andere geneesmiddelen (er is niet al vanaf het begin een grote populatie die in korte tijd behandeld kan gaan worden met het product). Het is daarom wenselijk dat onderzocht wordt in hoeverre het mogelijk is dat overheden reeds in de vroege fase al overgaan tot het geven van vergoeding. In Frankrijk is daar al enige ervaring mee (ATU - Authorisation Temporary Use).

Dit vereist een goede samenwerking tussen overheid en farmaceutische bedrijven. Naar onze mening is dit de beste mogelijkheid om te voldoen aan de wens van de overheid ook voor kleine ernstige aandoeningen geneesmiddelen te ontwikkelen.

Met vriendelijke groet,



Jan Oltyoort  
Senior Beleidsadviseur Gezondheidseconomie

Cc.: Dhr. drs. H.R. Hurts (VWS)

Bijlage: Artikel Michael Drummond uit Eurohealth 2008

# Challenges in the economic evaluation of orphan drugs

Michael F Drummond

*Summary: Increasing pressures on health care budgets have led to a growing interest in the use of economic evaluation in reimbursement decisions for drugs and other health technologies. Although economic evaluation methods are becoming more established internationally, doubts have been raised about their use in drugs for rare diseases (often known as 'orphan drugs'). This paper discusses the potential deviation between social value and cost-effectiveness, the impact of rarity on the estimation of the cost-effectiveness ratio and the key questions surrounding the economics of orphan drugs.*

*Keywords: cost-effectiveness analysis, health policy, resource allocation.*

Increasing pressures on health care budgets have led to a growing interest in the use of economic evaluation in reimbursement decisions for drugs and other health technologies. Under this approach, an assessment of value for money is undertaken by comparing the incremental costs of the new technology (with respect to relevant existing technologies) with the incremental benefits. The incremental benefits are normally defined in terms of health gain, either by use of a generic measure such as the quality-adjusted life-year (QALY), or by use of a relevant clinical outcome for the disease area concerned.

The economic evaluations do not, of themselves, determine whether a given health technology gives good value for money. This has to be judged against an external standard, such as the cost-effectiveness of interventions that are already funded in the health care system, or an explicit benchmark (or threshold) of willingness-to-pay for a unit of health gain. For example, in England and Wales, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) operates a threshold range of £20,000–£30,000 per QALY

gained.<sup>1</sup> Health technologies with an incremental ratio of less than £20,000 per QALY gained are highly likely to be reimbursed; those with a ratio in excess of £30,000 would require other arguments in order for them to be funded.

NICE is unusual in being so specific about its decision-making threshold. Most reimbursement agencies do not reveal their thresholds and, in the case of agencies not using a generic measure like the QALY, such thresholds would be hard to infer.

Although economic evaluation methods are becoming more established internationally,<sup>2</sup> doubts have been raised about their use in drugs for rare diseases. Most of the orphan drugs appraised to date have cost-effectiveness thresholds well in excess of the 'accepted' level and would not be reimbursed according to conventional criteria. McCabe *et al*<sup>3,4</sup> argue that this is not an argument for treating orphan drugs any differently from pharmaceuticals in general and question whether there should be any premium for rarity. On the other hand, Drummond *et al*<sup>5</sup> argue that there may be more to assessing the social value of health technologies than the estimation of the incremental cost-effectiveness ratio. Therefore this paper discusses (i) the potential deviation between social value and cost-effectiveness (ii) the impact of rarity on the estimation of the cost-effectiveness ratio and (iii) the key questions surrounding the economics of orphan drugs.

## Potential deviation between social value and cost-effectiveness

As mentioned above, the denominator in the cost-effectiveness ratio is usually a measure of health gain, typically the QALY. In addition, QALYs in the calculation are normally equally weighted; that is, a gain of one QALY is considered to be the same no matter to whom it accrues.

However, an analysis of decisions by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australia<sup>6</sup> showed that, while decisions followed a general cost-effectiveness logic, it was clear that other factors were taken into account. George *et al* give several reasons for the apparent deviation from the cost-effectiveness criterion. These include the lack or inadequacy of alternative treatments for the disease concerned, perceived need in the community, seriousness of the patient's condition, pursuit of equity, the rule of rescue, as well as access and affordability from the patient perspective and financial implications for the government.

The extent to which these factors do, or should, impact on health care decision-making is a matter for discussion and debate. However, it is clear that most orphan drugs are for serious conditions, for which other treatments may not be available. Orphan drugs also tend to be expensive on a per patient basis, but have limited impact on the health care budget as a whole, as there are so few patients with these health conditions.

*Michael F Drummond is Professor of Health Economics, Centre for Health Economics, University of York and part-time Professor, LSE Health, London School of Economics and Political Science. Email: md18@york.ac.uk*

**Rarity and the cost-effectiveness ratio**

The most obvious impact of rarity on cost is that, because the patient population for most orphan drugs is very small, the costs of research and development (R&D) need to be recovered by charging a much higher cost per patient than for drugs with large sales potential. Although there is some evidence of a relationship between the size of the population and annual treatment cost,<sup>7</sup> the pricing of all drugs (including orphan drugs) is rather opaque.<sup>4</sup> Therefore, it is not surprising that decision-makers have some doubts about prices charged. The only audited public statement about the costs of R&D of an orphan drug, in the annual accounts of the Genzyme Corporation, suggests that development costs are substantial, although a little lower than the cost of a mainstream pharmaceutical (mainly because the clinical development programme involves smaller patient numbers).

The main impact of rarity on the estimation of effectiveness is that, given the small patient population, it is difficult to enrol sufficient numbers of patients in clinical studies. Also, because of small numbers, the epidemiology of rare diseases is less well understood, making the projections of long-term benefit, beyond the end of the trial, or from surrogate markers to final clinical outcomes, more speculative. This greatly increases the uncertainty facing the decision-maker when considering orphan medicines.

**Key questions surrounding the economics of orphan drugs**

*How much efficiency is the public willing to trade for access to orphan drugs?*

Given their lack of cost-effectiveness, the funding of orphan drugs can only be justified if the public is willing to give up some of the overall health gain produced by the health care system, because access to treatments for rare diseases is perceived to be a socially valuable objective. More exploration of this issue is required, either by surveying members of the public, or by using the 'person trade-off' (PTO) approach to estimating QALYs. This approach,<sup>8</sup> estimates QALYs by asking respondents how many individuals, with a given disease receiving treatment, would be equivalent to saving one healthy life.

*How can social value best be introduced into the technology assessment process?*

If there is, indeed, more to the assessment of social value than cost-effectiveness,

these additional elements would need to be incorporated into the assessment process. A different way of weighting QALYs, either by use of the PTO approach or another set of equity weights, would be one option. The other main approach would be a structured discussion, whereby the various identified factors (for example, condition seriousness) would be discussed alongside data on cost-effectiveness.

The latter approach is already used to some extent by NICE.<sup>1</sup> More research is required on the pros and cons of the different approaches to introducing the consideration of social value into the technology assessment process.

*How can we ensure that the returns from investment in orphan drug development are reasonable?*

The European Union, the USA and Japan have offered incentives (such as tax rebates and market exclusivity) to companies willing to invest in clinical research into treatments for rare diseases. However, these incentives are meaningless if the drugs, once developed, are not reimbursed. Therefore, there is an urgent need to harmonise incentives for research with the potential for market access. In many ways, offering incentives for R&D is like putting the cart before the horse. The appropriate way to tackle the problem is to be clearer on what, if anything, society is willing to pay for these treatments. Then manufacturers would then be able to assess whether levels of reimbursement offered provide adequate incentives for investment in the research required.

*How can we ensure that funds devoted to the reimbursement of orphan drugs are used appropriately?*

It was pointed out that, because of the small number of people with rare diseases, there is often more uncertainty about the clinical benefits from treatment. The best way to deal with this uncertainty is to collect more long-term data on the clinical outcomes for patients receiving treatment, through the establishment of registries. Given the small number of patients in individual countries, there would be a role for international collaboration, through organisations like the EU.

Another step towards securing value for money would be to target therapy to patients achieving substantial clinical benefit. Therefore, it may be necessary to establish stopping rules for patients failing to respond to therapy. In some cases, such

stopping rules have been combined with risk-sharing schemes, whereby the manufacturer gives the payer a rebate in cases where the patient's therapeutic response does not reach a pre-defined level. However, such schemes are not simple to devise or monitor. They do not represent a 'magic bullet' for payers concerned about the high cost of orphan drugs.

**Conclusions**

Orphan drugs present several challenges, both in the assessment of cost-effectiveness and in the development of appropriate funding mechanisms. As illustrated in this article, manufacturers and policy makers might adopt new ways of working together in order to tackle these challenges.

**REFERENCES**

1. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgements. *British Medical Journal* 2004;329:244–27.
2. Drummond MF, Grubert N. *International Trends in the Use of Health Economic Data*. Waltham MA: Spectrum Report, Decision Resources, 2007.
3. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS. *British Medical Journal* 2005;331:1016–19.
4. McCabe C, Tsuchiya A, Claxton K, Raftery J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: a comment on Drummond et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;23(3):397–404.
5. Drummond MF, Wilson DA, Kanovos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;23(1):36–42.
6. George B, Harris A, Mitchell A. Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision-making: evidences from pharmaceutical reimbursement in Australia (1991 to 1996). *Pharmacoeconomics* 2001;19:1103–9.
7. Alcimed. *Study on Orphan Drugs*. Paris: Alcimed; 2005.
8. Nord E. The trade-off between severity of illness and treatment effect in cost-value analysis of health care. *Health Policy* 1993;24:227–38.



College voor Zorgverzekeringen  
t.a.v. Mevr mr. M. van der Veen- Helder  
Hoofd Afdeling Zorg Advies  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

Betreft: reactie consultatie concept advies agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag wil BioFarmind reageren op de door het CVZ uitgebrachte adviezen met betrekking tot de continuering van de vergoeding via de basisverzekering van agalsidase alfa (Replagal®), agalsidase bèta (Fabrazyme®) en alglucosidase alfa (Myozyme®).

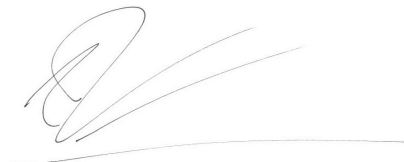
In de uitgebrachte adviezen wordt voor twee van de drie middelen een negatief advies gegeven. Deze adviezen van het CVZ zijn niet in lijn met het beleid van de minister om de behandelmogelijkheden voor patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren. Daarnaast zijn de middelen ook niet in overeenstemming met het topsectorenbeleid omdat deze adviezen een negatief effect hebben op de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen: Indien deze middelen niet vergoed worden, kunnen de investeringskosten van de middelen zelf, maar ook de kosten die gemoeid zijn met onderzoek en ontwikkeling van middelen die uiteindelijk de markt niet halen, niet terugverdiend worden. Naar onze mening zal dit een negatief effect hebben op het onderzoek naar weesziekten en de ontwikkeling van middelen hiervoor. Dit leidt uiteindelijk tot verminderde kennis over en behandelingsmogelijkheden voor weesziekten.

Het criterium kosteneffectiviteit is doorslaggevend in het advies van het CVZ. Er zitten echter nogal wat haken en ogen aan het gebruik van dit criterium voor weesgeneesmiddelen. Wellicht is dit ook de reden dat het CVZ tot nu toe geen vaste grens hanteerde voor kosteneffectiviteit. Ook in andere landen (met uitzondering van het Verenigd Koninkrijk en Zweden ) speelt dit criterium een kleinere of geen rol bij de beslissing om een (wees)geneesmiddel te vergoeden. Voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit is het doelmatigheidsonderzoek van belang.

Doelmatigheidsonderzoek voor weesgeneesmiddelen gaat echter onder andere gepaard met kleine aantallen patiënten, een heterogene patiëntengroep en een relatief korte onderzoeksduur. Dit leidt tot een aanzienlijke onzekerheid in de uitkomsten voor de kosteneffectiviteit. Daarnaast is het toepassen van conventionele grenswaarden voor kosteneffectiviteit voor weesgeneesmiddelen lastig te rechtvaardigen en is er meer onderzoek nodig naar alternatieven hiervoor. Bovendien is de maatschappelijk discussie over de uitstroom van noodzakelijke en effectieve zorg op basis van kosteneffectiviteit is nog niet afgerond. Ten slotte ontbreken op dit moment de juridische randvoorwaarden voor wat betreft de operationalisering van de uitstroom op basis van kosteneffectiviteit.

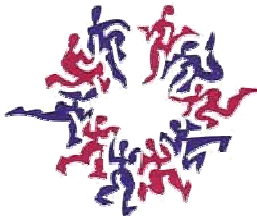
Vanaf begin dit jaar bestaat de mogelijkheid om in het kader van voorwaardelijke financiering nadere afspraken te maken met VWS / CVZ. Het lijkt BioFarmind een goede zaak wanneer de registratiehouders en andere betrokkenen om de tafel gaan. Alleen gezamenlijk kan er gewerkt worden aan een klimaat waarin de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en de beschikbaarheid voor patiënten optimaal is.

Met vriendelijke groet,



Annemiek Verkamman  
Directeur BioFarmind

CC: Dhr. Drs. H.R. Hurts  
Werkgroep Orphan diseases



College voor Zorgverzekeringen  
Mw. mr. M. v.d. Veen-Helder  
Hoofd afdeling Zorgadvies  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

Sparrenheuvel 16  
Postbus 520  
3700 AM ZEIST  
Telefoon (030) 698 89 11  
Telefax (030) 698 83 33  
E-mail info@zn.nl

Contactpersoon G.W. Salemink, arts M&G  
Doorkiesnummer 343  
Ons kenmerk B-12-1660-apre1  
Uw kenmerk 2012033126  
Datum 10 juli 2012  
Onderwerp Consultatie advies agalsidase alfa en beta bij ziekte van Fabry

Geachte mevrouw Van der Veen,

Naar aanleiding van uw concept advies merken wij het volgende op.

Het advies was in eerste instantie een herbeoordeling in het kader van de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Centraal daarin stond de vraag of ziekenhuizen het recht zouden behouden op compensatie in het budget voor de kosten van deze weesgeneesmiddelen. Het schrappen van deze geneesmiddelen van de beleidsregel had tot gevolg dat de keuze voor het wel of niet inzetten van deze behandeling kwam te liggen bij de individuele ziekenhuizen en/of behandelend artsen. De aanspraak van de patiënt werd er niet door aangetast..

Vanwege het vervallen van de beleidsregel wordt de herbeoordeling nu een pakketadvies. De constatering (op pag. 12 onder 3d) dat zorgverzekeraars als enige veldpartij het voorstel steunen om agalsidase alfa en beta uit het pakket te verwijderen is niet juist, omdat zorgverzekeraars zich daarover niet hebben uitgesproken. Wij maken bezwaar tegen deze passage in het concept advies en de stelling (op pag. 16 onder 4d) dat draagvlak voor uitsluiting van het pakket is te verwachten van zorgverzekeraars.

Weesgeneesmiddelen nemen een bijzondere positie in, waarbij naar onze mening de "normale" criteria van kosteneffectiviteit niet opgaan. Vanwege de geringe patiënten aantallen is onderzoek naar de (kosten) effectiviteit heel

lastig. Zeker bij deze geneesmiddelen zou het onderzoek veel langer moeten lopen om tot enige steekhoudende conclusies te komen over de (kosten)effectiviteit. Volgens ons is niet gebleken dat deze geneesmiddelen niet effectief zijn, integendeel, u stelt zelf in het concept advies dat ze noodzakelijk zijn. De hoge prijzen zijn juist een gevolg van het feit dat er zo weinig patiënten zijn. Daarnaast participeert Nederland ook nog eens in een Europees programma om meer weesgeneesmiddelen naar de markt te brengen, onder meer door gunstige vergoedingsvoorwaarden te creëren. Uw advies is dan niet in overeenstemming met de Europese afspraken.

Wij steunen derhalve uw advies om algasidase uit het pakket te verwijderen niet.

Met vriendelijke groet,  
Zorgverzekeraars Nederland

G.W. Salemink  
Medisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport

### Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie $\alpha$ -galactosidase-A-deficiëntie (ziekte van Fabry)

#### Inleiding

Dit rapport beoordeelt de therapeutische waarde van agalsidase alfa en agalsidase bèta bij de ziekte van Fabry, ten opzichte van 'geen enzymtherapie' en ten opzichte van elkaar. Het betreft een herbeoordeling. Bij de beoordeling in 2007 concludeerde de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) dat beide middelen een therapeutische meerwaarde hadden ten opzichte van 'geen enzymtherapie'. Dat was een voorwaarde voor voorlopige opname op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Om op de beleidsregel opgenomen te blijven, moeten de middelen 4 jaar na de voorlopige opname opnieuw worden beoordeeld. Deze herbeoordeling bepaalt of de middelen op de beleidsregel kunnen blijven.

Voor de herbeoordeling zijn aanvullende gegevens vereist over de farmacotherapeutische waarde van de middelen. Daarom is de herbeoordeling gebaseerd op niet alleen gegevens van gepubliceerde studies, maar ook op het 'uitkomstenonderzoek' dat de aanvrager van de herbeoordeling tussen 2007 (t = 0) en in 2011 (t = 4) heeft uitgevoerd.

#### Geneesmiddel [bron: 1B-teksten]

**Toedieningsvormen.** Agalsidase alfa 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie; flacons van 1 ml en 3,5 ml. Agalsidase bèta 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

**Geregistreerde indicaties.** Agalsidase alfa: "langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan  $\alpha$ -galactosidase A)." Agalsidase bèta: "langdurige enzym-substitutie therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry ( $\alpha$ -galactosidase A deficiëntie)."

**Doseringen.** Agalsidase alfa: 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken, als intraveneuze infusie. Agalsidase bèta: 1 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken, als intraveneuze infusie.

**Werkingsmechanisme.** Enzymtherapie vermindert de substraat-ophoping in lichaamsweefsels die is ontstaan door een tekort aan  $\alpha$ -galactosidase A. Door vermindering van de ophoping wordt progressieve achteruitgang van orgaanfuncties voorkomen, gestabiliseerd of teruggedrongen.

**Bijzonderheid.** Agalsidase alfa is het menselijke eiwit  $\alpha$ -galactosidase A dat met genetische manipulatietechnieken in een menselijke cellijn is gemaakt. Agalsidase bèta is een recombinante vorm van humaan  $\alpha$ -galactosidase en wordt geproduceerd door recombinant DNA-technologie in Chinese hamsterovarium-cellen.

#### Samenvatting

##### Therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** In kleine, kortdurende, placebogecontroleerde RCT's verbeterde agalsidase alfa enkele uitkomstmaten van nier- en hartfunctie, pijn en kwaliteit van leven en had agalsidase bèta effect op een samengesteld, klinisch eindpunt. Voor beide middelen leverden prospectieve, niet-vergelijkende studies aanwijzingen dat de meeste ziekte-uitkomsten gedurende enkele jaren behandeling verbeteren of gelijk blijven. Dit lijkt gunstiger dan het natuurlijk beloop, en wordt bevestigd in het uitkomstenonderzoek. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit tussen beide middelen.

**Ongunstige effecten.** Beide middelen hebben vergelijkbare bijwerkingen. Het vaakst komen lichte, infusiegerelateerde reacties voor.

**Ervaring.** De ervaring met beide middelen is beperkt.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van beide middelen is vergelijkbaar. Er gelden dezelfde contra-indicaties en interacties.

**Gebruiksgemak.** Agalsidase alfa is iets gemakkelijker in het gebruik dan agalsidase bèta.

**Eindconclusie.** Bij patiënten met de ziekte van Fabry heeft enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een therapeutische meerwaarde boven geen enzymtherapie.

**Vergelijking tussen t = 0 en t = 4.**

Bij de beoordeling voor voorlopige opname (t = 0) op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen (BWG) concludeerde de CFH in 2007 dat enzymtherapie een meerwaarde had boven geen enzymtherapie. Deze conclusie berustte op enkele kleine placebogecontroleerde RCT's en bijbehorende extensiestudies.

Tussen t = 0 en t = 4 zijn resultaten gepubliceerd van vooral prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. Ook zijn gegevens beschikbaar gekomen van patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland. Deze bevindingen vormen een aanwijzing dat het behandelde ziektebeloop gunstiger is dan het natuurlijk beloop. Daarom luidt de eindconclusie nu dat bij patiënten met de ziekte van Fabry enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een therapeutische meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie.

Ten opzichte van elkaar hebben agalsidase alfa en beta een gelijke therapeutische waarde, omdat er voor beide producten gelijksoortige aanwijzingen voor effectiviteit bestaan en ze overeenkomstig scoren voor de andere criteria, te weten ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

## **1. Aandoening**<sup>1 2</sup>

De ziekte van Fabry is een zeldzame, progressieve multisysteemaandoening. Door onvoldoende activiteit van het enzym  $\alpha$ -galactosidase worden specifieke glycosfingolipiden niet afgebroken. Het gevolg is stapeling van die glycosfingolipiden, vooral globotriaosylceramide (Gb3).

**Symptomen.** De symptomen komen vooral voort uit stapeling van Gb3 in het vaatendotheel. Op de kinder- of puberleeftijd vormen periodieke pijn aanvallen in handpalmen en voetzolen (acroparesthesieën) het belangrijkste verschijnsel, vaak met temperatuurverhoging (Fabry-crisis). Andere karakteristieke symptomen zijn verwijde bloedvaatjes in de huid (angiokeratomen), deposities in het hoornvlies en verminderde of opgeheven zweetsecretie. Met het ouder worden komen functiestoornissen van nieren, hart en hersenen steeds meer op de voorgrond te staan. Deze leiden tot symptomen van nierinsufficiëntie, hartischemie, mitralisklepinsufficiëntie en (multipel) herseninfarcten. Er is een grote variabiliteit in manifestatie en ernst van de symptomen, die niet samenhangt met de (rest)activiteit van  $\alpha$ -galactosidase. Vrouwen met een aangedaan X-chromosoom hebben i.h.a. minder ernstige symptomen dan mannen met de ziekte van Fabry.

**Ontstaanswijze.** Inactief of sterk verminderd actief  $\alpha$ -galactosidase A is het gevolg van een gemuteerd gen op het X-chromosoom. Er zijn meer dan 200 verschillende mutaties bekend. Normaliter zorgt het enzym  $\alpha$ -galactosidase A in lysosomen voor de afbraak van glycosfingolipiden met een terminale alfa-galactosylgroep. Glycosfingolipiden komen overal in het lichaam voor, onder andere als onderdeel van de celmembranen of als signaalmolecuul. Bij de ziekte van Fabry is het substraat Gb3 het meest voorkomende stapelingsproduct. De diverse glycolipiden zijn op zich niet toxisch, maar de stapeling ervan leidt tot diverse symptomen.

**Prevalentie/incidentie.** De geschatte prevalentie van dragerschap in Nederland is 1:40.000, hetgeen zou impliceren dat er ongeveer 400 patiënten in Nederland zijn. De incidentie-schattingen lopen uiteen van 1:23.000 tot 1:238.000 pasgeboren jongens. Op basis van het X-gebonden overervingspatroon zouden 2 x zoveel vrouwen als mannen de ziekte van Fabry hebben. De getallen zijn onzeker vanwege de grote variabiliteit van de symptomen, de zeldzaamheid van de ziekte en de onderdiagnostiek door onbekendheid met het klinische beeld.

**Ernst.** De morbiditeit en de sterfte worden veroorzaakt door de nierfunctiestoornissen, hartaandoeningen en herseninfarcten (tabel 1).<sup>3-8</sup> De levensverwachting van patiënten is sterk verbeterd na de komst van nierfunctie-ervangende therapie. De mediane levensverwachting is nu bijna 60 jaar voor mannen en bijna 75 jaar voor vrouwen,<sup>6,9,10</sup> dus circa 20 respectievelijk 10 jaar korter dan de levensverwachting in de algemene bevolking. Het verschil tussen de geslachten komt doordat de symptomen bij vrouwen 10-15 jaar later ontstaan dan bij mannen. Over de prevalentie van de diverse symptomen ontbreken precieze getallen, doordat studies naar het natuurlijk beloop heterogeen zijn.<sup>11</sup> Bovendien is het mogelijk dat patiënten met een lichte vorm van de ziekte niet worden gediagnosticeerd en dat hun gegevens dus niet in de databanken worden opgenomen. Ook gegevens van patiënten die overlijden tijdens de studieduur, worden niet geïncorporeerd in de registratiestudies.

**Ziektelast.** De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en de mogelijke verkorting van de levensduur. Er zijn geen gegevens beschikbaar over 'disability weights' voor de ziekte van Fabry uit de GBD-studie (2004) van de WHO.<sup>12,13</sup> Dat betekent dat er moet worden bekeken in hoeverre er vergelijkbare aandoeningen voor deze 'disability weights' beschikbaar zijn. De morbiditeit en sterfte worden veroorzaakt door nierfunctiestoornissen (nierinsufficiëntie), hartaandoeningen (hartischemie en mitralisklepinsufficiëntie) en (multipel) herseninfarcten. Bij het vaststellen van de ziektelast voor deze patiënten kan worden gekeken naar aandoeningen zoals eindstadium-nierfalen (onbehandeld: ziektelast = 0,104) met nierdialyse (ziektelast = 0,290) en met niertransplantatie (ziektelast = 0,290); een getransplanteerde patiënt heeft echter een ziektelast van 0,110. Voor beroerte varieert de ziektelast tussen de 0,266 (langetermijn overleving na beroerte) en 0,920 (eerste beroerte). De ziektelast van hartischemie varieert tussen de 0,124 (angina pectoris) en 0,439 (acuut myocardinfarct). Op basis van deze gegevens zou de ziektelast van Fabry-patiënten variëren binnen de brede range van 0,104 tot 0,920. Het betreft inderdaad een erg heterogene patiëntenpopulatie, dus de verwachting is dat de ziektelast erg varieert tussen patiënten.

Daarnaast kan er voor de ziektelast-bepaling ook gekeken worden naar gegevens over de kwaliteit van leven. In de studie van Hoffmann et al. (2005) werd de utiliteit voor patiënten met de ziekte van Fabry via de EQ-5D-vragenlijst vastgesteld op 0,64 (voor aanvang van de behandeling) en 0,74 (na een jaar behandeling).<sup>14</sup> In het uitkomstenonderzoek werden de utiliteiten op basis van de EQ-5D-scoringsprofielen geschat op 0,889 (asymptotisch) tot 0,660 (bij meerdere complicaties). Indien deze patiënten even lang zouden blijven leven als de normale populatie, zou de ziektelast (1 - utiliteit) kunnen worden geschat tussen de 0,111 en 0,36. Recente overlevingsgegevens laten

zien dat de mediane levensverwachting van mannen met de ziekte van Fabry nu bijna 60 jaar is en voor vrouwen bijna 75 jaar, dus circa 20 respectievelijk 10 jaar korter dan de levensverwachting van de algemene bevolking.<sup>9,10</sup> Patiënten met de ziekte van Fabry leven dus in het algemeen korter dan andere mensen in de algemene bevolking, zodat de verloren levensjaren ook bij de bepaling van de ziektelast dienen te worden meegenomen.

De ziektelast blijkt dus sterk afhankelijk van de ziektefase waarin de patiënt zich bevindt. De ziektelast zal dus, gezien de grote afname van de levensverwachting, aanzienlijk hoger zijn dan op basis van disutiliteiten is vastgesteld. Op grond van de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, kan de levensverwachting worden berekend. Uit het uitkomstenonderzoek bleek de gemiddelde leeftijd bij diagnose bij mannen circa 40 jaar te zijn en bij vrouwen 47 jaar. Als we aannemen dat de Nederlandse EQ-5D-waarde voor een gezond persoon op 1 ligt, kan de ziektelast op basis van de EQ-5D-gewichten en mediane levensverwachting van Fabry-patiënten als volgt geschat worden:

Ziektelast = aantal verloren QALY's / resterende QALY-verwachting zonder ziekte

Ziektelast mannen hoog =  $((1 - 0,66) \times 20 + 20) / (1 \times 40) = 0,67$ .

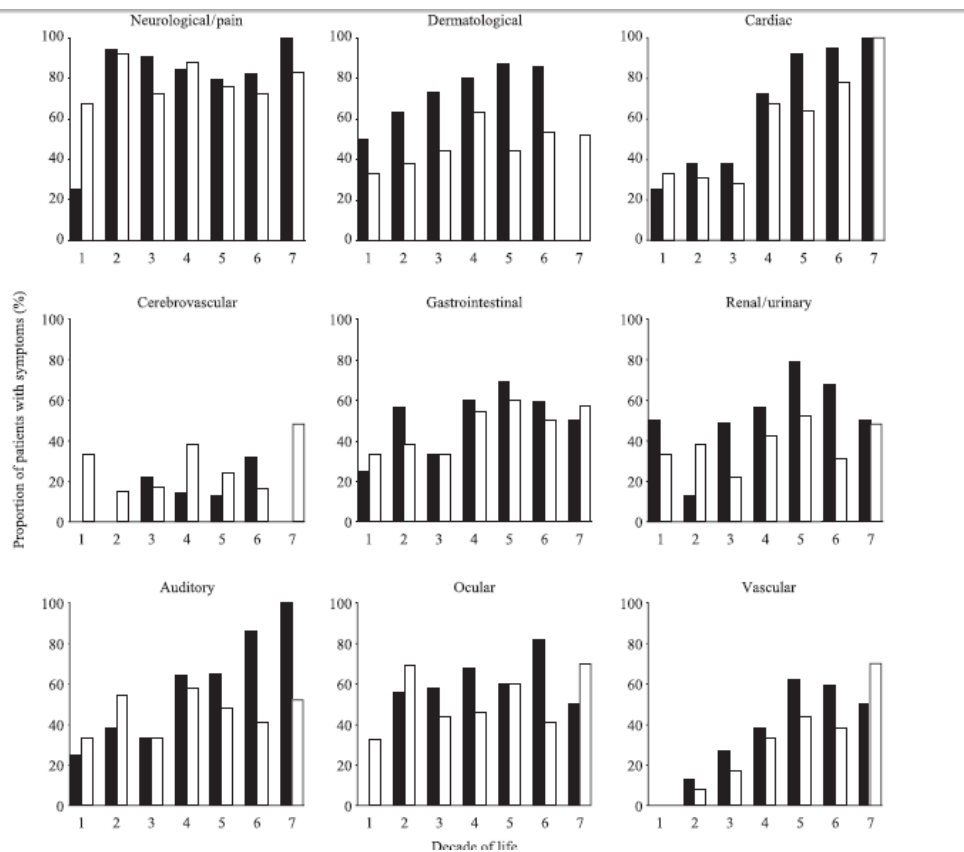
Ziektelast mannen laag =  $((1 - 0,889) \times 20 + 20) / (1 \times 40) = 0,56$ .

Ziektelast vrouwen hoog =  $((1 - 0,66) \times 28 + 10) / (1 \times 38) = 0,51$ .

Ziektelast vrouwen laag =  $((1 - 0,889) \times 28 + 10) / (1 \times 38) = 0,35$ .

De gemiddelde ziektelast voor mannen bij wie de ziekte van Fabry wordt gediagnosticeerd op 40-jarige leeftijd, ligt dan tussen de 0,56 en 0,67. De gemiddelde ziektelast voor vrouwen bij wie de ziekte van Fabry wordt gediagnosticeerd op 47-jarige leeftijd, ligt dan tussen de 0,35 en 0,51.

**Behandeling.** De behandeling is gericht op het verminderen van symptomen en het vertragen en voorkómen van ziekte-progressie. Symptomatische behandeling bestaat uit onder andere nierdialyse en -transplantatie bij nierinsufficiëntie, behandeling van hartritme stoornissen (anti-aritmica, pacemaker en ICD-implantatie), en pijnbestrijding met carbamazepine.<sup>15a</sup> Enzymtherapie wordt gestart als er duidelijke symptomen zijn die samenhangen met de ziekte van Fabry. Agalsidase alfa en agalsidase bèta zijn sinds 2001 geregistreerd voor enzymtherapie bij deze ziekte. De keuze voor het ene of het andere middel berust op de keuze van de patiënt, de infusieduur (korter voor agalsidase alfa) en de ontwikkeling van antistoffen die de respons mogelijk kunnen verminderen (vaker bij agalsidase bèta, waarbij de respons behouden blijft vanwege de hoogte van de dosering; bij antistoffen tegen alfa kan worden geswitcht naar agalsidase bèta, dat hoger wordt gedoseerd dan agalsidase alfa).



Figuur 1. Symptomen en klinische manifestaties bij patiënten met de ziekte van Fabry naar leeftijd (in decaden) ten tijde van inclusie in de Fabry Outcome Survey, bij homozygote mannen (dichte balken) en heterozygote vrouwen (open balken).<sup>3</sup>



<b>Tabel 1. Natuurlijk beloop bij de ziekte van Fabry: weergegeven zijn percentages patiënten</b>					
	<i>Fabry Outcome Survey (Europa)<sup>3,4*</sup></i>	<i>Fabry Registry (Europa, VS)<sup>†5</sup></i>	<i>Dutch cohort (Nederland)<sup>†6</sup></i>	<i>Canadian Fabry Disease Initiative‡ (Canada)<sup>7</sup></i>	<i>Schiffmann (VS, Canada, Europa)<sup>§8</sup></i>
<b>mannen</b>					
aantal patiënten	201	713-910	27	95	279
leeftijd in jaren: gem. (SD) of mediane (uitersten)	36 (13)	37 (15)	42 (16-64)	39 (13)	39 (5-73)
% patiënten met:					
cardiovasculaire aandoeningen		19 [41]			49§
cerebrale complicaties	12	5 [10]	48 [46]		
beroerte		7 [38]		16	11 [42]
TIA					6 [41]
gehoorverlies of tinnitus	57		25		
linkerventrikelhypertrofie	46		61	59	
maagdarmsymptomen	55	19 [8]	33	81	
neuropathische pijn	76	9 [62]	82		
nierdialyse of -transplantatie	17	13 [38]			18 [40]
nierfunctiestoornis	44	17 [20]	63	47	
oogproblemen	62	11 [9]			
<b>vrouwen</b>					
aantal patiënten	248	430 -775	44	149	168
leeftijd in jaren: gem. (SD) of mediane (uitersten)	38 (18)	41 (17)	41 (16-73)	44 (15)	45 (10-77)
% patiënten met:					
cardiovasculaire aandoeningen	59 [34]	10 [32]			35§
cerebrale complicaties	25 [39]	4 [26]	32 [52]		
beroerte	7 [50]	5 [43]		13	8 [45]
TIA	7 [43]				4 [43]
gehoorverlies of tinnitus	48 [30]		13		
linkerventrikelhypertrofie	26 [50]		63	35	
maagdarmsymptomen	50 [21]	13 [14]	12	70	
neuropathische pijn	57	41 [10]	23	56	
nierdialyse of -transplantatie	1 [40]	2 [38]			5 [42]
nierfunctiestoornis	40 [37]	11 [28]	48	54	
oogproblemen	50 [31]	12 [16]			

\*Tussen vierkante haken staat de gemiddelde leeftijd bij de eerste symptomen.

†Tussen vierkante haken staat de mediane leeftijd bij de eerste symptomen.

‡In het Canadese onderzoek kreeg 34% enzymtherapie. Van de overige 66% voldeed 15% aan de criteria voor enzymtherapie en 51% niet.

§Mannen: myocardinfarct: 3%; hart-interventie: 7%; angina pectoris: 13%; hartfalen: 4%; ritmestoornis: 42%.

Vrouwen: myocardinfarct: 3%; hart-interventie: 5%; angina pectoris: 14%; hartfalen: 1%; ritmestoornis: 27%.

## 2. Beoordeling op t = 0

Bij de beoordeling in 2007 (t = 0) oordeelde de CFH dat enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta bij de behandeling van ziekte van Fabry een meerwaarde had boven een behandeling zonder deze middelen. De onderbouwing staat in tabel 2a. De conclusies staan in tabel 2b.

<b>Tabel 2a. Belangrijkste klinische studies die op t = 0 zijn betrokken in de beoordeling van enzymtherapie bij de ziekte van Fabry</b>			
<i>1<sup>e</sup> auteur; jaar van publicatie</i>	<i>studie-opzet (niveau van bewijs)*</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>controle</i>
<i>interventie: agalsidase alfa 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv</i>			
Schiffmann; <sup>16</sup> 2001	gerandomiseerd dubbelblind (B)	26	placebo
Schiffman; <sup>17</sup> 2006	open-label verlenging van Schiffmann 2001 (C)	25	-
Beck; <sup>18</sup> 2004	prospectief niet-vergelijkend (C)	314	-
<i>interventie: agalsidase bèta 1 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv</i>			
Eng; <sup>19</sup> 2001	gerandomiseerd dubbelblind (B)	58	placebo
Banikazemi; <sup>20</sup> 2007	gerandomiseerd dubbelblind (B)	82	placebo
Wilcox; <sup>21</sup> 2004	open-label verlenging van Eng 2001 (C)	58	-

\*(B) = vergelijkend onderzoek, anders dan gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit.  
(C) = niet-vergelijkend onderzoek.

<b>Tabel 2b. Conclusies in de CFH-beoordeling op t = 0</b>		
	<i>agalsidase alfa</i>	<i>agalsidase bèta</i>
conclusie over therapeutische waarde	Bij de behandeling van ziekte van Fabry heeft agalsidase alfa een meerwaarde ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en bèta of over de juiste onderhoudsdosering.	Bij de behandeling van ziekte van Fabry heeft agalsidase bèta een meerwaarde ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Er zijn nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en bèta of over de juiste onderhoudsdosering.
gunstige effecten	Zowel agalsidase alfa als bèta is werkzaam in het verminderen van de linkerventrikelhypertrofie en geeft een functieverbetering te zien van het hart. Het blijkt van belang dat tijdig met de behandeling wordt gestart, omdat bij aanwezigheid van myocardfibrose en/of nierfunctiestoornissen de werkzaamheid op deze parameter vermindert. Toepassing van agalsidase alfa of bèta stabiliseert de nierfunctie of vertraagt de progressie tot terminaal nierfalen en noodzakelijke dialyse. Alleen van agalsidase bèta is een relatief groot onderzoek op harde eindpunten gepubliceerd. Hieruit komt naar voren dat behandeling met agalsidase bèta effectief is ten aanzien van een samengesteld eindpunt (renaal, cardiaal, cerebrovasculair en overlijden).	Zowel agalsidase alfa als bèta is werkzaam in het verminderen van de linkerventrikelhypertrofie en geeft een functieverbetering te zien van het hart. Het blijkt van belang dat tijdig met de behandeling wordt gestart, omdat bij aanwezigheid van myocardfibrose en/of nierfunctiestoornissen de werkzaamheid op deze parameter vermindert. Toepassing van agalsidase alfa of bèta stabiliseert de nierfunctie of vertraagt de progressie tot terminaal nierfalen en noodzakelijke dialyse. Alleen van agalsidase bèta is een relatief groot onderzoek op harde eindpunten gepubliceerd. Hieruit komt naar voren dat behandeling met agalsidase bèta effectief is ten aanzien van een samengesteld eindpunt (renaal, cardiaal, cerebrovasculair en overlijden).
ongunstige effecten	Bij gebruik van agalsidase alfa is er een geringer risico van de vorming van IgG-antistoffen en van infusiegerelateerde reacties dan bij gebruik van agalsidase bèta.	Bij gebruik van agalsidase bèta is er mogelijk een groter risico van de vorming van IgG-antistoffen en van infusiegerelateerde reacties dan bij gebruik van agalsidase alfa.
ervaring	De ervaring van agalsidase alfa en bèta is vergelijkbaar en is beperkt.	De ervaring van agalsidase alfa en bèta is vergelijkbaar en is beperkt.
toepasbaarheid	De toepasbaarheid van beide enzympreparaten is vergelijkbaar wat betreft de contra-indicaties, interacties en gebruik bij kinderen. Er is meer bekend over gebruik van agalsidase alfa bij vrouwen en tijdens de zwangerschap.	De toepasbaarheid van beide enzympreparaten is vergelijkbaar wat betreft de contra-indicaties, interacties en gebruik bij kinderen. Er is meer bekend over gebruik van agalsidase alfa bij vrouwen en tijdens de zwangerschap.
gebruiksgemak	Agalsidase alfa heeft een groter gebruiksgemak dan agalsidase bèta.	Agalsidase bèta 1,0 mg/kg heeft een minder groot gebruiksgemak dan agalsidase alfa 0,2 mg/kg.

### **3. Beoordelingsmethode op t = 4**

#### **Vergelijkende behandeling**

Indien er een indicatie is voor enzymtherapie, bestaat de standaardbehandeling uit agalsidase alfa of agalsidase bèta (zie paragraaf 'Aandoening', subkopje 'Behandeling'). Omdat op t = 0 enzymtherapie is vergeleken met 'geen enzymtherapie', bepalen we ook in dit rapport de waarde van de middelen in placebogecontroleerd onderzoek. Daarnaast worden agalsidase alfa en bèta met elkaar vergeleken.

#### **Beoordeelde uitkomstmaten**

In dit rapport is de effectiviteit van agalsidase alfa en bèta beoordeeld op de uitkomstmaten die een weergave zijn van de belangrijkste symptomen van de ziekte van Fabry. Dat zijn: nier- en hartfunctiestoornissen en neurologische complicaties zoals pijn en herseninfarcten (zie paragraaf 1. 'Aandoening'). Ook RCT's naar gehoor zijn opgenomen. Daarnaast is gekeken naar gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven. De surrogaat-uitkomstmaat 'linkerventrikelhypertrofie' is wel in de beoordeling betrokken, maar de Gb3-concentratie is buiten beschouwing gelaten.

#### **Literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 18 augustus 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: agalsidase, Replagal, Fabrazyme, Fabry. Er waren verschillende gepubliceerde systematische reviews, maar alle zonder meta-analyse. Daarom hebben we de beoordeling gebaseerd op alle gevonden gerandomiseerde trials en op prospectieve, niet vergelijkende studies indien ze waardevolle informatie konden toevoegen aan de RCT's. Dat was het geval als het onderzoek > 25 patiënten omvatte per onderzoeksarm, als het een extensie van een RCT was, of als het kinderen betrof omdat over hen geen prospectieve vergelijkende studies zijn gepubliceerd. Onderzoeken werden bovendien alleen geïnccludeerd indien agalsidase alfa of bèta was gebruikt in de geregistreerde dosering en voor zover klinische uitkomstmaten waren gehanteerd. Tabel 3 geeft weer welke van de gevonden studies zijn gebruikt.

#### **Uitkomstenonderzoek [bron: dossier]**

Zowel retrospectief als prospectief zijn gegevens verzameld van alle patiënten met de ziekte van Fabry die bekend waren in het landelijke referentiecentrum, het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

De retrospectief verzamelde gegevens betreffen een momentopname (dwarsdoorsnede) vóór de introductie van enzymtherapie (116 volwassenen + 26 kinderen = 142 patiënten). Van 99 volwassen patiënten waren gegevens beschikbaar over de periode die 6 maanden voor aanvang van enzymtherapie begon en 4 weken erna eindigde.

De prospectief verzamelde gegevens betreffen deels dezelfde 116 volwassen patiënten.

- Gegevens over het natuurlijk beloop (januari 1999-juli 2010) werden verzameld bij 81 patiënten. Van 68 van hen waren gegevens verkregen na een follow-upduur  $\geq 3$  maanden. Deze groep bestond uit 31 onbehandelde patiënten en 37 patiënten totdat ze begonnen met enzymtherapie.

- Gegevens over het ziektebeloop tijdens behandeling met agalsidase alfa of bèta (januari 2002-juli 2010) werden verzameld bij 75 patiënten. Van 68 van hen waren gegevens verkregen na een follow-upduur  $\geq 6$  maanden. Deze groep omvatte ook de genoemde 37 patiënten, maar dan vanaf het moment dat ze begonnen met enzymtherapie.

Van de 36 mannen die enzymtherapie kregen en van wie gegevens beschikbaar waren, hadden 5 (14%) al eindstadium nierfalen, 11 (31%) een cardiale complicatie en 4 (11%) hadden een beroerte gehad. Van de 31 vrouwen had 1 (3%) al eindstadium nierfalen, hadden 4 (13%) een cardiale complicatie en had 1 (3%) een beroerte gehad. De gemiddelde leeftijd van de mannen was 41 jaar (SD: 15) en van de vrouwen 46 jaar (SD: 13) [bron: dossier; appendix 3.6].

De dosering agalsidase alfa of bèta was in principe volgens de 1B-tekst, maar 13 patiënten gebruikten agalsidase bèta in een lage dosering (0,2 mg/kg/2 weken) gedurende mediaan 2,2 jaar (uitersten: 0,7-6,3). De redenen hiervoor waren onder meer deelname aan een trial (waarin geen effectverschil bleek tussen agalsidase alfa of beta, beide 0,2 mg/2 weken; Vedder et al. 2007) en een tijdelijk tekort aan dit middel. Alle patiënten kregen op indicatie ook ondersteuning in de vorm van ace-remmers, angiotensine-2-antagonisten, anticoagulantia, anti-aritmica en pijnmedicatie.

Er werden gegevens verzameld over nierfunctie, hartgrootte en wittestofafwijkingen in de hersenen.

Voor dit Farmacotherapeutisch rapport zijn vooral de ziekte-uitkomsten van belang van de patiënten die vergelijkbaar zijn wat betreft ziekte-ernst, maar verschillen in behandeling. Deze gegevens zijn geput uit bovengenoemde prospectieve en retrospectieve verzamelingen (zie rapport Uitkomstenonderzoek, cohorten ERT-S en NH-S; ERT = enzymsuppletie therapie, NH = natuurlijk beloop; S = met symptomen).

**Tabel 3. Klinische studies die op t= 4 zijn betrokken in de beoordeling van enzymtherapie bij de ziekte van Fabry**

Te auteur; jaar van publicatie	studie-opzet (niveau van bewijs)*	patiënten		controle	behandel- en follow- upduur in jaren	klinische uitkomstmaten
		aantal	geslacht, leeftijd			
<b>interventie: agalsidase alfa 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv</b>						
Schiffmann; <sup>16</sup> 2001	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	26	man: 100% 19-47 jaar	placebo	0,5	nierfunctie, pijn, kwaliteit van leven
Hajioff; <sup>22</sup> 2003	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	15	man: 100% 25-49 jaar	placebo	0,5	gehoor
Hughes; <sup>23</sup> 2008	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	15	man: 100% 23-51 jaar	placebo	0,5	hartgrootte en -functie
Mehta; <sup>24</sup> 2009	prospectief, niet- vergelijkend (C) [Fabry Outcome Survey]	181	man: 70% gem. 39 jaar (SD: 12)	-	5	nierfunctie, hartgrootte en -functie, pijn, kwaliteit van leven
Schiffman; <sup>17</sup> 2006	prospectief, niet- vergelijkend (C); open-label verlenging van Schiffmann 2001	25	zie Schiffmann 2001	-	4	nierfunctie
Hajioff; <sup>25</sup> 2003	prospectief, niet- vergelijkend (C); open-label uitbreiding en verlenging van Hajioff 2003	25	man: 92%; 16-56 jaar	-	3	gehoor
<i>kinderen:</i>						
Ries; <sup>26</sup> 2006	prospectief, niet- vergelijkend (C)	24	man: 79% 6-18 jaar	-	0,5	nierfunctie, hartfunctie, pijn
Schiffmann; <sup>27</sup> 2010	prospectief, niet- vergelijkend (C)	17	man: 94% 7-18 jaar	-	3,5	nierfunctie, hartgrootte, pijn
Ramaswami; <sup>28</sup> 2011	prospectief, niet- vergelijkend (C)	98	man: 65% 6-18 jaar	-	2	nierfunctie, hartgrootte
<b>interventie: agalsidase bèta 1 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv</b>						
Eng; <sup>19</sup> 2001	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	58	man: 97% 17-61 jaar	placebo	0,5	pijn, kwaliteit van leven
Bierer; <sup>29</sup> 2006	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	6	man: 83% 20-47 jaar	placebo	1,5	inspanningsvermogen: maximale zuurstofopname bij piekbelasting (VO2 max)
Banikazemi; <sup>20</sup> 2007	gerandomiseerd, dubbelblind (B)	82	man: 88% gem. 47 (agal) resp. 44 jaar (plac)	placebo	gem. 1,5 (max: 3)	samengestelde uitkomstmaat van nier-, hart- en neurologische gebeurtenissen
Watt; <sup>30</sup> 2010	prospectief, niet- vergelijkend (C) [Fabry Registry]	130	man: 55% 16-71 jaar	-	2	kwaliteit van leven
Wilcox; <sup>21</sup> 2004 en Germain; <sup>31</sup> 2007	prospectief, niet- vergelijkend (C); open-label verlenging van Eng 2001	58	zie Eng 2001	-	3 en 5	nierfunctie, pijn

<i>kinderen:</i>						
Wraith; <sup>32</sup> 2008	prospectief, niet-vergelijkend (C)	16	man: 88% 8-15 jaar	-	1	nierfunctie, hartfunctie

**interventie: agalsidase alfa of agalsidase beta, 0,2 of 1,0 mg/kg lichaamsgewicht/2 weken iv**  
zie tekst 'Uitkomstenonderzoek'

Grijs gearceerd: artikelen ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

\*(B) = vergelijkend onderzoek, anders dan gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit.

(C) = niet-vergelijkend onderzoek.

**Tabel 3b. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur; jaar van publicatie</i>	<i>soort onderzoek</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Beck 2004 en Hoffmann 2005; <sup>14 18</sup>	prospectieve patiëntenregistratie Fabry Outcome Survey	vervangen door publicatie na langere follow-up (Mehta et al., zie tabel 3)
Vedder; <sup>15b</sup> 2008	RCT	vergelijking tussen doseringen 0,2 mg en 1,0 mg, zonder onderscheid tussen middelen alfa en bèta
Breunig; <sup>33</sup> 2006	prospectief, niet-vergelijkend, n = 25	bevindingen beschreven per subgroep van 8, 9 en 7 patiënten met resp. goede, matige en slechte nierfunctie
Weidemann; <sup>34</sup> 2009	prospectief, niet vergelijkend, n = 32, deels dezelfde patiënten als Breunig 2006	bevindingen beschreven per subgroep van resp. 12, 11 en 9 patiënten met resp. geen, matige en ernstige hartfibrose
Warnock; <sup>35</sup> 2011	prospectieve patiëntenregistratie Fabry Registry	prognostische factoren voor de nierfunctie beschreven, maar niet de ziekte-uitkomsten die een aanwijzing zijn voor de effectiviteit

Grijs gearceerd: artikel ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

## **4. Therapeutische waarde op t = 4**

De therapeutische waarde van agalsidase alfa en van agalsidase bèta op t = 4 is beoordeeld op de beschikbare gegevens voor de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Daarbij wegen de gunstige en de ongunstige effecten het zwaarst. Op een aantal plaatsen is aangegeven welke gegevens nieuw zijn t.o.v. de beoordeling op t = 0.

### **4a. Gunstige effecten**

Tussen t = 0 en t = 4 zijn enkele nieuwe studies gepubliceerd, namelijk 1 RCT over de hartgrootte en -functie (alfa: Hughes 2008) en 2 prospectieve, niet-vergelijkende studies met diverse uitkomstmaten (alfa: Fabry Outcome Survey; Mehta 2009; bèta: Fabry Registry; Watt 2010). Ook zijn 2 RCT's en 1 extensiestudie naar effectiviteit op gehoorverlies resp. inspanningsvermogen toegevoegd (Hajioff 2003; Bierer 2006). Verder zijn 4 kleine, niet-vergelijkende studies onder kinderen gepubliceerd (zie tabel 3). Daarnaast heeft de aanvrager een zogenoemd uitkomstenonderzoek verricht.

### **Evidentie**

De totale evidentie op t = 4 bestaat uit placebogecontroleerde RCT's, prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken en het uitkomstenonderzoek (tabel 4-7). Er is geen direct vergelijkend, prospectief onderzoek met agalsidase alfa en bèta in de geregistreerde doseringen gepubliceerd. In het uitkomstenonderzoek zijn de patiëntengroepen niet ingedeeld naar het product dat ze gebruikten.

De klinisch relevante uitkomstmaten die het best zijn onderzocht, zijn: nierfunctie, hartgrootte en -functie, pijn en kwaliteit van leven (zie tabel 3 en 4-7). Nierfunctie werd uitgedrukt in glomerulaire filtratiesnelheid of creatinineconcentratie, hartgrootte in linkerventrikelmassa, hartfunctie in ejectiefractie en inspanningsvermogen en er werden vragenlijsten gebruikt om pijn en kwaliteit van leven te scoren. De Brief Pain Inventory (BPI) heeft een scorebereik van 0 (geen pijn) tot 10 (ernstige pijn), waarbij een verschil van 1 punt wordt beschouwd als klinische relevant.<sup>16</sup> De McGill Pain Questionnaire heeft een scorebereik van 0 (geen pijn) tot 45 (ernstige pijn). De SF-36-score over kwaliteit van leven reikt van 0 (slechte kwaliteit) tot 100 (goede kwaliteit), waarbij een verschil van 3-5 punten als klinisch relevant geldt.

In 1 RCT, naar agalsidase bèta, was de primaire uitkomstmaat samengesteld uit deels 'hardere' uitkomsten, namelijk als de tijd tot nierfunctieverlies, hartinfarct of -aritmie, beroerte of TIA, of tot overlijden.<sup>20</sup> In deze studie was nierfunctieverlies gedefinieerd als een verhoging van de creatininespiegel met  $\geq 33\%$  van de uitgangswaarde of als terminaal nierfalen waarbij dialyse of transplantatie noodzakelijk was. Een cardiale gebeurtenis was gedefinieerd als een myocardinfarct, nieuwe hartaritmie waarvoor medicatie, een pacemaker, cardioversie of implantatie van een defibrillator noodzakelijk was, instabiele angina pectoris, of als verergering van hartfalen waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was.

**Agalsidase alfa.** Op t = 4 waren er over alle uitkomstmaten nieuwe gegevens t.o.v. t = 0. In alle beschikbare RCT's waren enkele effectverschillen tussen agalsidase alfa en placebo statistisch significant (tabel 4). De prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken laten een positief of een stabiel beeld zien, behalve voor de nierfunctie.

Per uitkomstmaat zijn de bevindingen als volgt: agalsidase alfa:

- vertraagt mogelijk achteruitgang van nierfunctie. In de RCT nam de klaring iets toe bij gebruik van agalsidase alfa en in de placebogroep nam de klaring af tot onder de ondergrens van de referentiewaarden. In het prospectief niet-vergelijkende onderzoek verslechterde de nierfunctie tijdens de behandeling.
- vermindert mogelijk linkerventrikelhypertrofie. In de RCT was dat alleen bij MRI-meting het geval, maar in het prospectieve onderzoek was er ook na 4-5 jaar een afname van de linkerventrikelmassa. Niet onderzocht is of deze afname gepaard gaat met minder myocardinfarcten.
- vermindert pijn. In de RCT was het verschil met placebo statistisch significant en ook klinisch relevant want op de BPI-pijnscore is een verschil van 1 punt klinisch relevant.<sup>16</sup> Daarbij verminderde het percentage patiënten dat pijnmedicatie gebruikte in de behandelgroep wel en in de placebogroep niet. In het prospectief niet-vergelijkende onderzoek was de pijnvermindering na 1 jaar niet significant, maar na 4-5 jaar wel en ook klinisch relevant.
- verbetert mogelijk de kwaliteit van leven. Het verschil is statistisch significant in zowel de RCT als het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek, maar het is onduidelijk of de verbetering klinisch relevant is.

- heeft nauwelijks effect op gehoorverlies. In de RCT verslechterde het gehoor, net als in de placebogroep. In het niet-vergelijkende vervolgonderzoek ging enzymtherapie gepaard met een verbetering van enkele decibellen die wel statistisch significant was, maar te klein om klinisch relevant te zijn.

Op basis van de gepubliceerde studies is er geen verschil tussen mannen en vrouwen aangetoond in effectiviteit van agalsidase alfa.<sup>36 37</sup>

**Agalsidase bèta.** De nieuwe gegevens sinds de beoordeling op t = 0 betreffen een kleine RCT naar inspanningsvermogen (verschil: ns) en een niet-vergelijkend onderzoek naar kwaliteit van leven (niet-conclusief). In de RCT's waren er geen statistisch significante effectverschillen tussen agalsidase bèta en placebo (tabel 5). Voor de samengestelde uitkomstmaat met 'harde' uitkomstmaten was de p-waarde voor het verschil 0,06 (zie voetnoot\* in tabel 5).

Per uitkomstmaat zijn de bevindingen als volgt: agalsidase bèta:

- vertraagt mogelijk achteruitgang van de nierfunctie. In de RCT's verslechterde de nierfunctie evenveel als bij placebogebruik, maar in het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek bleef de nierfunctie gelijk.

- heeft geen effect op de hartfunctie. In de 2 RCT's was er geen verschil met de placebogroep.

- vermindert mogelijk pijn. In de RCT nam de pijn net zoveel af als bij gebruik van placebo. Ook in het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek verminderde de pijn.

- verbetert mogelijk de kwaliteit van leven. In de RCT verbeterde de kwaliteit van leven op sommige aspecten, maar dat gebeurde ook in de placebogroep. In het prospectieve niet-vergelijkende onderzoek nam de kwaliteit van leven niet af.

**Kinderen.** In de prospectieve niet-vergelijkende studies waren er geen statistisch significante veranderingen in de gemiddelde waarden van nierfunctie, hartgrootte of pijn (gegevens niet getoond).<sup>26-28 32</sup>

**Uitkomstenonderzoek.** In het retrospectieve dwarsdoorsnede-onderzoek had 40-60% van de patiënten (mediane leeftijd: 42 jaar) een nierfunctiestoornis, linkerventrikelhypertrofie en/of wittestofafwijkingen in de hersenen (tabel 6). Deze percentages komen overeen met de percentages over het natuurlijk beloop in paragraaf 1 'Aandoening' (zie tabel 1).

De ziekte-uitkomsten van behandelde en onbehandelde patiënten die vergelijkbaar waren omdat ze waren geselecteerd op ziekte-ernst, geven aanwijzingen dat behandelde patiënten minder vaak een complicatie krijgen dan de onbehandelde (tabel 7).

Agalsidase alfa en beta zijn in het uitkomstenonderzoek niet met elkaar vergeleken.

## Discussie

De uitkomsten van de placebogecontroleerde RCT's met agalsidase alfa en bèta vormen geen sterke aanwijzing voor effectiviteit of ineffectiviteit van de middelen, omdat er weinig trials per middel waren die bovendien kort duurden vergeleken met het langdurige ziektebeloop.

De prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken omvatten meer patiënten en hebben een langere follow-up. In deze onderzoeken zijn er beperkte aanwijzingen dat de ziekte-uitkomsten gunstiger waren dan werd verwacht op grond van het natuurlijk beloop. Een hardere uitspraak is op grond van dergelijk, niet-vergelijkend onderzoek niet mogelijk.

Echter, het is duidelijk dat het onbehandelde beloop van deze ziekte ernstig is. Vitale organen (nieren, hart, hersenen) falen bij een aanzienlijk percentage van de patiënten op relatief jonge leeftijd (20-40e levensjaar; zie tabel 1 en figuur 1). Het behandelde beloop in de studies was op de meeste uitkomstmaten stabiel.

Ook duidelijk is dat een prospectief onderzoek waarin enzymtherapie wordt vergeleken met geen enzymtherapie, niet meer mogelijk is. Niet alleen door de geringe prevalentie en de progressieve aard van de ziekte, maar ook omdat enzymtherapie inmiddels de standaardbehandeling is.

**Conclusie.** In kleine, kortdurende, placebogecontroleerde RCT's verbeterde agalsidase alfa enkele uitkomstmaten van nier- en hartfunctie, pijn en kwaliteit van leven en had agalsidase bèta effect op een samengesteld, klinisch eindpunt. Voor beide middelen leverden prospectieve, niet-vergelijkende studies aanwijzingen dat de meeste ziekte-uitkomsten gedurende enkele jaren behandeling verbeteren of gelijk blijven. Dit lijkt gunstiger dan het natuurlijk beloop, en dat wordt bevestigd in het uitkomstenonderzoek. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit tussen beide middelen.

**Tabel 4. Agalsidase alfa: ziekte-uitkomsten bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry**

**Bevindingen in gerandomiseerd onderzoek gedurende 6 maanden**

	<i>agalsidase alfa</i>	<i>placebo</i>	<i>p</i>
<b>nierfunctie</b>	<i>(n = 13)</i>	<i>(n = 11)</i>	
gem. creatinineklaring in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> [referentiewaarde: 90-130] <sup>16</sup>	93 -> 95	101 -> 85	ss
<b>hartgrootte en -functie<sup>23</sup></b>	<i>(n = 7)</i>	<i>(n = 8)</i>	
gem. linker ventrikelmassa in gr; verschil in gr, gemeten met MRI [verschil in gr/m <sup>2</sup> , gecorrigeerd voor lichaamslengte]	276 -12 [-6]	248 +22 [+12]	ss
verschil in gr, gemeten met echografie	-20	+22	ns
gem. ejectionfractie in %	79 -> 81	80 -> 79	ns
<b>gehoor*</b>	<i>(n = 7)</i>	<i>(n = 8)</i>	
mediane verlies voor hoge tonen in dB <sup>22</sup>	20 -> 23	30 -> 35	ns
<b>pijn</b>	<i>(n = 14)</i>	<i>(n = 12)</i>	
gem. BPI-score <sup>16</sup>	3,8 -> 2,7	5,4 -> 4,7	ss
% patiënten met pijnmedicatie <sup>16</sup>	79 -> 50	92 -> 92	ss
<b>kwaliteit van leven</b>	<i>(n = 14)</i>	<i>(n = 12)</i>	
gem. pijn-gerelateerde KvL-score <sup>16</sup> [lager is beter]	3,2 -> 2,1	4,8 -> 4,2	0,05

**Bevindingen in prospectief, niet-vergelijkend onderzoek**

	<i>n</i>	<i>bij inclusie</i>	<i>na 1 jaar</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>bij inclusie</i>	<i>na 4-5 jaar</i>	<i>p</i>
<b>nierfunctie</b>								
gem. glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>24</sup>	121	85	82	ss	150	87	75	ss
idem <sup>17</sup> †					24	88	75	ss
<b>hartgrootte - en functie<sup>24</sup></b>								
gem. linkerventrikelmassa (gewicht in gr/m <sup>2</sup> , gecorrigeerd voor lichaamslengte):								
wel linkerventrikelhypertrofie	23	69	58	ss	32	71	64	ss
geen linkerventrikelhypertrofie	17	39	35	ns	25	39	41	ns
gem. verkorting van de linkerkamerwand in % [ref.waarde: > 15%]:								
wel linkerventrikelhypertrofie	22	14	16	ss	29	14	15	ns
geen linkerventrikelhypertrofie	15	16	19	ss	21	17	18	ns
<b>pijn</b>								
gem. BPI-scores <sup>24</sup>	33	3,6	3,1	ns	53	3,7	2,5	ss
<b>kwaliteit van leven</b>								
gem. afwijking van EuroQol-scores <sup>24</sup>	41	-0,24	-0,15	ss	51	-0,24	-0,17	ss
<b>gehoor*</b>								
mediane verlies voor hoge tonen in dB <sup>25</sup> ‡	25	24	na 1,5 jaar: + 1,5	ns	na 2,5 jaar: + 5,0	na 3,5 jaar: + 4,0		ss

Grijs gearceerd: artikelen ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

ss = p < 0,05 voor het verschil tussen de onderzoeksgroepen (in de RCT's) of met de uitgangswaarde (in de niet-vergelijkende onderzoeken); ns = p > 0,05. BPI = Brief Pain Inventory; scorebereik: 0 (geen pijn) - 10 (ernstige pijn); een verschil van 1 punt wordt beschouwd als klinische relevant.<sup>16</sup>

\*Iemand met een verlies van 0-20 dB geldt als 'goedhorend'. Bij een verlies van 20-40 dB is er sprake van lichte slechthorendheid en bij 40-70 dB verlies is er matige slechthorendheid. Fluisteren levert geluid met een volume van 20-30 dB en gewoon spreken 50-60 dB (www.oorakel.nl).

†Extensiestudie van de RCT met referentie 16.

‡Extensiestudie van de RCT met referentie 22.



**Tabel 5. Agalsidase bèta: ziekte-uitkomsten bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry**

**Bevindingen in gerandomiseerd onderzoek gedurende 6 maanden (tenzij anders vermeld)**

	<i>agalsidase bèta</i>	<i>placebo</i>	<i>p</i>
<b>nierfunctie</b>	( <i>n</i> = 29)	( <i>n</i> = 29)	
mediane glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> [ref.waarde: > 80] <sup>31</sup>	0-6 mndn: tussen 100 en 120	0-6 mndn: tussen 120 en 130	ns
gem. serum-creatinineconcentratie in micromol/l [ref.waarde: 53-133] <sup>19 31</sup>	( <i>n</i> = 29) 71 -> 80	( <i>n</i> = 29) 71 -> 71	ns
% patiënten met toename serumcreatinineconcentratie van 33%, of terminale nierinsufficiëntie <sup>*20</sup>	( <i>n</i> = 51) 20	( <i>n</i> = 31) 23	ns
<b>hartfunctie</b>			
% patiënten met aritmie, instabiele angina pectoris of myocardinfarct <sup>*20</sup>	( <i>n</i> = 51) 6	( <i>n</i> = 31) 13	ns
inspanningsvermogen: VO2 max; gem. follow-upduur: 18 maanden <sup>29</sup>	( <i>n</i> = 4) 1,7 -> 2,1	( <i>n</i> = 2) 1,5 -> 1,4	ns
<b>pijn</b>	( <i>n</i> = 29)	( <i>n</i> = 29)	
McGill-score <sup>19</sup>	"significante afname op alle pijnscores"	"significante afname op alle pijnscores"	ns
<b>kwaliteit van leven</b>	( <i>n</i> = 29)	( <i>n</i> = 29)	
SF-36-score <sup>19</sup>	"significante verbetering in rol van fysieke en emotionele beperkingen"	"significante verbetering in rol van fysieke beperkingen en pijn"	ns
<b>beroerte of TIA</b>	( <i>n</i> = 51)	( <i>n</i> = 31)	
% patiënten <sup>*20</sup>	0	6 [beroerte]	ns

**Bevindingen in prospectief, niet-vergelijkend onderzoek**

	<i>n</i>	<i>bij inclusie</i>	<i>na 0-1 jaar</i>	<i>p</i>	<i>na 1-2 jaar</i>	<i>p</i>	<i>na 2-3 jaar</i>	<i>p</i>	<i>na 4-5 jaar</i>	<i>p</i>
<b>nierfunctie</b>										
gem. glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 21 31 †	58	138; 110 ‡	circa 120	ns	circa 120	ns	130; 107 ‡	ns	circa 120	ns
<b>pijn</b>										
gem. McGill-score <sup>31</sup>	58	1,56							0,93	ss
<b>kwaliteit van leven</b>										
gem. SF-36-scores: <sup>30</sup>										
mannen:	71									
fysiek		39	42	ss	43	ss	41	ns		
mentaal		46	49	ss	48	ns	47	ns		
vrouwen:	59									
fysiek		37	38	ns	39	ns				
mentaal		46	49	ss	49	ss				

Grijs gearceerd: artikelen ook gebruikt in de beoordeling in 2007, op t = 0.

ss =  $p < 0,05$  voor het verschil tussen de onderzoeksgroepen (in de RCT's) of met de uitgangswaarde (in de niet-vergelijkende onderzoeken); ns =  $p > 0,05$ .

McGill Pain Questionnaire: 0 (geen pijn) - 45 (ernstige pijn).

'Short form'(SF)-36: 0 (slechte kwaliteit van leven) - 100 (goede kwaliteit van leven). Een verschil van 3-7 punten is klinisch relevant. De SF-36 meet fysiek functioneren, pijn, algemene gezondheidsbeleving en rol van fysieke beperkingen (samen: fysieke score), en sociaal functioneren, mentale gezondheid, vitaliteit en rol van emotionele beperkingen (samen: mentale score).

\*Percentages patiënten bij wie de genoemde complicatie ontstond tijdens het onderzoek, met een gemiddelde follow-upduur van 18 maanden. De percentages patiënten met de primaire, samengestelde uitkomstmaat (nier-, hart- of hersen'event' of overlijden) waren resp. 27 (agalsidase) en 42 (placebo). De *p*-waarde voor het verschil in tijd tot klinische gebeurtenis was 0,06, na correctie voor proteinurie bij inclusie.<sup>20</sup> De studie was niet gepowerd voor het aantonen van verschillen op de afzonderlijke uitkomstmaten.

†Extensiestudie van de RCT met referentie 19.

‡De weergegeven waarden zijn voor de groep die na een half jaar placebo overging op agalsidase bèta en voor de groep die direct met agalsidase bèta begon. Gedurende 5 jaar behandeling bleef de mediane eGFR circa 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>31</sup>

**Tabel 6. Geen enzymtherapie: bevindingen van retrospectief, dwarsdoorsnede-‘uitkomstenonderzoek’ bij 99 volwassen patiënten [mediane leeftijd: 42 jaar] met de ziekte van Fabry; weergegeven zijn percentages patiënten**

	mannen (n = 37)	vrouwen (n = 62)
glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	(n = 37)	(n = 62)
> 130 (verhoogde nierfunctie)	19	7
90-130 (normale nierfunctie)	41	53
60-90 (licht nierfunctieverlies)	19	27
30-60 (matig nierfunctieverlies)	11	8
< 30 (zwaar nierfunctieverlies)	11	3
dialyse of transplantatie	0	2
	(n = 26)	(n = 50)
linkerventrikelhypertrofie*	50	30
	(n = 25)	(n = 58)
wittestofafwijkingen op MRI	60	55

\*Definitie: mannen: > 51 gr/m<sup>2</sup>, vrouwen: > 48 gr/m<sup>2</sup>, gecorrigeerd voor lichaamslengte.

**Tabel 7. Optreden van complicaties bij patiënten met en zonder enzymtherapie, die symptomen hadden van de ziekte van Fabry; weergegeven zijn aantallen (%) patiënten**

	wel enzymtherapie (n = 58)	geen enzymtherapie (n = 42)
patiëntkenmerken:		
man	47	50
1 symptoom bij presentatie	52	38
≥ 2 symptomen of 1e complicatie bij presentatie	45	62
met rest-enzymactiviteit	5*	31*
1e complicatie:	15/58 (26%)	19/42 (45%)
hartstoornis	7	13
eindstadium nierfalen	4	1
beroerte	3	5
overlijden	1	0
mediane behandelduur	3,2 jaar (uitersten: 0,7-7,6)†	

\*P < 0,05 voor het verschil tussen de groepen.

†P = 0,69 voor het verschil in tijd tot de 1e complicatie.

#### 4b. Ongunstige effecten<sup>38 39</sup>

De frequentste bijwerkingen van agalsidase alfa en van agalsidase bèta zijn: lichte infusiegerelateerde reacties met voornamelijk rillingen, koorts, blozen, hoofdpijn, misselijkheid en dyspneu. De ernstigste bijwerkingen zijn: anafylactische reactie, hypoxie en leukocytoclastische vasculitis.

Agalsidase alfa. Bijwerkingen van agalsidase alfa zijn gemeld in klinische studies in totaal 177 patiënten, onder wie 21 patiënten met terminale nierinsufficiëntie, 25 kinderen (leeftijd: 7 tot 17 jaar) en 17 vrouwelijke patiënten. Bijwerkingen traden op bij 14% van de volwassen patiënten. De meest voorkomende symptomen waren lichte, infusiegerelateerde reacties. In een aantal gevallen zijn ook cardiale gebeurtenissen als infusiereacties geïdentificeerd, zoals hartritme stoornissen (atriumfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyarritmie), myocardischemie en hartfalen. De bijwerkingen die bij kinderen en adolescenten werden gemeld, waren over het algemeen gelijk aan de bijwerkingen die werden gemeld bij volwassenen.

Agalsidase bèta. Bijwerkingen van agalsidase bèta 1 mg/kg lichaamsgewicht zijn gemeld in klinische studies bij in totaal 168 patiënten (154 mannen en 14 vrouwen), die zijn behandeld met minimaal 1 infuus tot maximaal 5 jaar. De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de vorming van IgG-antilichamen en/of complementactivering. De bijwerkingen waren meestal licht tot matig van aard. Er zijn aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van een behandeling bij kinderen (ouder dan 7 jaar) niet afwijkt van dat bij volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten zijn IgE-antilichamen aangetoond.

**Conclusie.** Beide middelen hebben vergelijkbare bijwerkingen. Het vaakst komen lichte, infusiegerelateerde reacties voor.

#### 4c. Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

##### Ervaring

Voor beide middelen heeft de EMA op 3 augustus 2001 een handelsvergunning afgegeven. Toch is de ervaring beperkt, omdat deze minder is dan 20.000 patiëntjaren.

**Conclusie.** De ervaring met beide middelen is beperkt.

##### Toepasbaarheid

Voor beide middelen geldt:

- Contra-indicaties. Er zijn geen specifieke contra-indicaties.

- Specifieke groepen. Er is onvoldoende bekend over het gebruik van de middelen bij leverinsufficiëntie, leeftijd  $\leq 7$  jaar of  $> 65$  jaar. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij nierinsufficiëntie en bij kinderen 8-16 jaar. Gebruik tijdens zwangerschap en combinatie met borstvoeding worden afgeraden.

- Interacties. De middelen mogen niet worden toegediend met chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine, omdat deze stoffen de activiteit van intracellulaire  $\alpha$ -galactosidase kunnen remmen. Geneesmiddelinteracties die worden gemedieerd door cytochroom-P450, zijn onwaarschijnlijk.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van beide middelen is vergelijkbaar. Er gelden dezelfde contra-indicaties en interacties.

##### Gebruiksgemak

Beide middelen worden intraveneus toegediend met een frequentie van 1x per 2 weken.

Agalsidase alfa wordt opgelost in flacons aangeleverd. De infusie ervan duurt 40 minuten. Het geheel van bereiden, aanprikken, aansluiten en afkoppelen duurt ongeveer 2 uur.

Agalsidase bèta wordt in poedervorm aangeleverd en moet nog worden opgelost. De infusie ervan duurt 90 minuten. Het geheel duurt ongeveer 3 uur.

**Conclusie.** Agalsidase alfa is iets gemakkelijker in het gebruik dan agalsidase bèta.

#### 4d. Eindconclusie therapeutische waarde

Op t = 0 concludeerde de CFH dat enzymtherapie een meerwaarde had boven geen enzymtherapie. Op t = 4 zijn de meeste belangrijke studies (RCT's) dezelfde als op t = 0. Nieuw zijn gegevens van prospectieve niet-vergelijkende studies die zijn gepubliceerd (alfa: Fabry Outcome Survey; bèta: Fabry Registry) of door de aanvrager verzameld ('uitkomstenonderzoek').

Deze gegevens laten een overwegend positief of stabiel beeld zien, terwijl bekend is dat het natuurlijk ziektebeloop ongunstig is. De eindconclusie luidt daarom dat bij patiënten met de ziekte van Fabry enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta een meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie.

De therapeutische waarde van agalsidase alfa en bèta is gelijk, omdat er voor beide producten gelijksoortige aanwijzingen voor effectiviteit bestaan en ze overeenkomstig scores voor de andere criteria, te weten ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 5. Vergelijking tussen t = 0 en t = 4

**Tabel 8. Agalsidase alfa voor de ziekte van Fabry: beoordeling op t = 0 en t = 4**

	<i>t = 0; vergeleken met:</i>		<i>t = 4; vergeleken met:</i>	
	<i>placebo</i>	<i>agalsidase bèta</i>	<i>placebo</i>	<i>agalsidase bèta</i>
effectiviteit	>	=	=	=
bijwerkingen	>	>		=
ervaring		=		=
toepasbaarheid		=		=
gebruiksgemak		>		>
therapeutische waarde	>	?	>	=

Agalsidase alfa: >: gunstiger; =: gelijk; <: ongunstiger; ? = onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen.

**Tabel 9. Agalsidase bèta voor de ziekte van Fabry: beoordeling op t = 0 en t = 4**

	<i>t = 0; vergeleken met:</i>		<i>t = 4; vergeleken met:</i>	
	<i>placebo</i>	<i>agalsidase alfa</i>	<i>placebo</i>	<i>agalsidase alfa</i>
effectiviteit	>	=	=	=
bijwerkingen		<		=
ervaring		=		=
toepasbaarheid		=		=
gebruiksgemak		<		<
therapeutische waarde	>	?	>	=

Agalsidase bèta: >: gunstiger; =: gelijk; <: ongunstiger; ? = onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen.

## **6. Claim van de aanvrager en oordeel van de CFH**

### **Claim van de aanvrager**

“Agalsidase alfa en bèta hebben bewezen effectiviteit op afname van linkerventrikelmassa bij mannen en vrouwen, stabilisatie van nierfunctie en vermindering van pijnklachten gedurende een korte behandelperiode (1 jaar). Bij lange termijn analyse van agalsidase alfa en bèta blijkt dat de afname op de linkerventrikelmassa minder uitgesproken is bij mannen dan bij vrouwen. Daarnaast is het aannemelijk dat de effecten bij personen met een linkerventrikel hypertrofie met cardiale fibrose beperkt zijn. Dit geldt zowel voor agalsidase alfa als bèta. Een verminderde effectiviteit op de stabilisatie van de nierfunctie is ook aangetoond voor beide middelen bij patiënten met een slechte nierfunctie op start van therapie (CKD stadium II en hoger). Er zijn onvoldoende gegevens voor agalsidase alfa en agalsidase bèta beschikbaar van vergelijkende studies tussen agalsidase alfa en bèta om een definitieve uitspraak te doen over verschillen in effectiviteit.”

### **Oordeel CFH over de claim van de aanvrager**

Om effectiviteit van een therapie te bewijzen, is idealiter gerandomiseerd onderzoek nodig van voldoende kwaliteit en omvang. De gepubliceerde RCT's met agalsidase alfa en bèta zijn klein en kortdurend. Omdat de RCT's en de andere beschikbare onderzoeken aanwijzingen geven dat het beloop met enzymtherapie gunstiger is dan het natuurlijk beloop, meent de CFH dat enzymtherapie een meerwaarde heeft boven geen enzymtherapie. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over een eventueel verschil in effectiviteit van agalsidase alfa en agalsidase bèta. Mede op basis van de andere criteria kunnen de middelen als therapeutisch gelijkwaardig worden beschouwd.

## **7. Literatuur**

- 1 Linthorst GE, Hollak CEM, Bosman DK, et al. De ziekte van Fabry: op weg naar een behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:2391-5.
- 2 Slee PHTJ, Boven LJ van, Slee DSJ. Ziekte van Fabry: gegevens van 4 families. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:2412-5.
- 3 Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236-42.
- 4 Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al.; European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43:347-52.
- 5 Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:184-92.
- 6 Vedder AC, Linthorst GE, Breemen MJ van, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:68-78.
- 7 Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab.* 2010;99:367-73.
- 8 Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2102-11.
- 9 MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis* 2001;24 Suppl 2:13-4.
- 10 Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11:790-6.
- 11 Alfadhel M, Sirrs S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:69-82.
- 12 Mathers C, Vos T, Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- 13 World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf)
- 14 Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet.* 2005;42:247-52.

- 15a Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry Disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE*. 2007;2:e598.
- 15b Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab*. 2008;94:319-25.
- 16 Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2743-9.
- 17 Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:345-54.
- 18 Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:838-44.
- 19 Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al.; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:9-16.
- 20 Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al.; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:77-86.
- 21 Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al.; International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75:65-74.
- 22 Hajioff D, Enever Y, Quiney R, et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inher Metab Dis*. 2003;26:787-94.
- 23 Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94:153-8.
- 24 Mehta A, Beck M, Elliott P, et al.; Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009;374:1986-96.
- 25 Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, et al. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;92:28-30.
- 26 Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006;118:924-32.
- 27 Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr*. 2010;156:832-7.
- 28 Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, et al.; on behalf of the FOS Investigators. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet*. 2011. [Epub ahead of print]
- 29 Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, et al. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:572-9.
- 30 Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2010;12:703-12.
- 31 Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1547-57.
- 32 Wraith JE, Tytki-Szymanska A, Guffon N, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*. 2008;152:563-70.
- 33 Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int*. 2006;69:1216-21.
- 34 Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119:524-9.
- 35 Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul 29. [Epub ahead of print].
- 36 Whybra C, Miebach E, Mengel E, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Gen Med*. 2009;11:441-9.

- 37 Hughes DA, Romero MAB, Hollak CEM, et al. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS - the Fabry Outcome Survey. *Mol Gen Met.* 2011;103:207-14.
- 38 Replagal. Samenvatting van de productkenmerken.  
[www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000369/WC500053612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf).
- 39 Fabrazyme. Samenvatting van de productkenmerken.  
[www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000370/WC500020547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf).

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2012.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19K van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **CFH-advies**

##### agalsidase alfa en bèta

Bij de ziekte van Fabry (onvoldoende activiteit van het enzym  $\alpha$ -galactosidase) leidt stapeling van glycosfingolipiden, vooral globotriaosylceramide (Gb3), tot progressieve orgaandisfunctie. Symptomatische behandeling bestaat uit onder andere nierdialyse en -transplantatie bij nierinsufficiëntie, behandeling van hartritmestoornissen en pijnbestrijding met carbamazepine. De CFH beveelt enzymtherapie met agalsidase alfa of agalsidase bèta aan, omdat er aanwijzingen zijn dat deze middelen effectiever zijn dan geen enzymtherapie.



**Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Weesgeneesmiddelen'**

**Rapport uitkomstenonderzoek agalsidase alfa en bèta (Replagal® en Fabrazyme®) bij de ziekte van Fabry**

**Samenvatting**

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een rapport uitkomstenonderzoek vastgesteld voor de herbeoordeling van agalsidase alfa en bèta (Replagal® en Fabrazyme®) voor continuering op de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie ziekte van Fabry enerzijds de doeltreffende toepassing van agalsidase alfa en bèta te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en bèta in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Doeltreffende toepassing:

- Vraagstelling** Inzicht verschaffen in de effectiviteit, kosten en utiliteiten van enzym replacement therapie (ERT) voor mannen en vrouwen met de ziekte van Fabry.
- Patiëntenpopulatie** Patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan  $\alpha$ -galactosidase A).
- Vergelijkende behandeling** In het uitkomstenonderzoek wordt behandeling met agalsidase alfa of bèta vergeleken met standaardbehandeling (natural history=(NH)). Data voor de vergelijkende behandeling wordt zowel prospectief als retrospectief verzameld onder de (nog) niet behandelde patiënten. Voor de verschillanalyses wordt echter alleen gebruik gemaakt van de retrospectieve data betreffende symptomatische patiënten voor het beschikbaar komen van ERT of die om andere redenen nog niet met ERT behandeld worden.
- Studie- opzet** Het Academisch Medisch Centrum Amsterdam heeft een indicatie gebaseerde patiëntenregistratie opgezet waarin zij alle informatie verzamelen over behandelde en onbehandelde patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland tussen 1999 en 2010.
- Resultaten** Op 1 maart 2011 werden 49 patiënten behandeld met agalsidase alfa en 20 patiënten met agalsidase bèta (in verschillende doseringen). De resultaten laten zien dat ondanks het gebruik van agalsidase alfa of bèta bij de behandeling van de ziekte van Fabry bij mannen progressie van verminderde nierfunctie en hartgrootte optreedt en dat wittestofafwijkingen en klinische complicaties zich blijven ontwikkelen. Bij de vrouwen die behandeld werden bleven nierfunctie en hartgrootte stabiel, terwijl er ondanks de behandeling wel een ontwikkeling was van wittestofafwijkingen en klinische complicaties. Er werd geen verschil waargenomen in de duur tot de eerste complicatie tussen beide groepen ( $p=0.69$ ), ook niet als de atypische patiënten buiten beschouwing werden gelaten ( $p=0.28$ ). De odds ratio voor het ontwikkelen van een eerste complicatie nam toe met de leeftijd (OR 1,05 (95% BI: 1.0-1,1) per jaar,  $p=0,012$ ), en nam af bij een langere ERT behandelduur (OR 0,82 (95% BI: 0,68-0,96) per jaar met ERT,  $p=0,015$ ) onafhankelijk van geslacht. ERT behandelduur bleek ook significant bij te dragen aan de ontwikkeling van een tweede complicatie (OR 0,52 (95% BI: 0,31-0,88), per jaar met ERT,  $p=0,014$ ). De kwaliteit van leven werd beter gewaardeerd in het asymptomatische stadium dan in alle daarop volgende ziektestadia. De utiliteiten dalen slechts een klein beetje bij verandering van symptomatische naar één enkele complicatie, maar de utiliteiten dalen sterk als zich meerdere complicaties voordoen. De jaarlijkse kosten van ERT behandeling zijn vele malen hoger dan de kosten van monitoren en ondersteunende zorg. De kosten van ziekenhuisopnames stijgen naarmate de patiënt zich in een meer progressief ziektestadium bevindt.

### Kosteneffectiviteitsanalyse

<b>Vraagstelling</b>	Wat is de kosteneffectiviteit van agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling bij de behandeling van de ziekte van Fabry in de Nederlandse klinische praktijk?
<b>Vergelijkende behandeling</b>	In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt agalsidase alfa of bèta vergeleken met standaard behandeling.
<b>Effectiviteit</b>	Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: aantal jaren zonder orgaanschade (data uit het uitkomstenonderzoek), kwaliteit van leven (de utiliteiten zijn bepaald in het uitkomstenonderzoek).
<b>Kosten</b>	In de base case analyse worden alleen de direct medische kosten meegenomen. De kosten zijn gebaseerd op literatuur, aannames en het uitkomstenonderzoek.
<b>Tijdshorizon</b>	De aanvrager gebruikt een levenslange tijdshorizon, in dit geval gelijk aan 70 jaar.
<b>Model</b>	De modelstructuur van de aanvrager is een Markovmodel met elf gezondheidstoestanden. De cyclusduur is 1 jaar.
<b>Resultaten KEA</b>	De kosteneffectiviteitsratio van agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling in de base- case analyse is € 3,3 miljoen per QALY. De ICER 's zijn gevoelig voor verandering van agalsidase alfa en bèta medicatiekosten, transitiekansen, utiliteiten en het wel of niet meenemen van ACE-inhibitors of ARB behandeling. ERT behandeling is het meest kosteneffectief bij mannen met de klassieke mutatie die ERT starten bij symptomen, niet behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors en een hogere utiliteitsscore hebben ten opzichte van de NH groep. ERT behandeling is het minst kosteneffectief bij vrouwen die behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors vanaf het moment dat zich symptomen voordoen.
<b><u>Eindconclusie.</u></b>	De CFH vindt dat de resultaten uit het uitkomstenonderzoek voldoende onderbouwing bieden voor de vaststelling van de kosteneffectiviteit en de doeltreffendheid van agalsidase alfa en bèta gebruik bij patiënten met de ziekte van Fabry in de Nederlandse klinische praktijk.

## 1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over continuering van opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen van agalsidase alfa en bèta (Replagal® en Fabrazyme®) voor de behandeling van de ziekte van Fabry. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de richtlijnen voor farmaco- economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor agalsidase alfa en bèta is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op t=0.<sup>1</sup> Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de CFH vastgesteld op t=0.<sup>2</sup> Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van agalsidase alfa en bèta voor de behandeling van de ziekte van Fabry in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De CFH heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling

- Resultaten: representativiteit geïncludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De CFH heeft het onderzoek naar de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio 's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van agalsidase alfa en bèta op de beleidsregel weesgeneesmiddelen te komen.

## 2. Methoden uitkomstenonderzoek

### 2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van agalsidase alfa of bèta in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in agalsidase alfa of bèta in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.<sup>2</sup> Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt agalsidase alfa of bèta in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van agalsidase alfa of bèta in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is geen duidelijke omschrijving gegeven van deze vraagstelling. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco- economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. Samenvattend luidt de doelstelling volgens de aanvrager als volgt:

- Inzicht verschaffen in de effectiviteit, kosten en utiliteiten van enzymvervangende therapie (ERT) voor mannen en vrouwen met de ziekte van Fabry.

### 2.b. Geregistreeerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor agalsidase alfa en bèta. De geregistreeerde indicatie luidt als volgend: "Agalsidase alfa en bèta zijn geïndiceerd als langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan  $\alpha$ -galactosidase A).

De handelsvergunning voor agalsidase alfa is echter verleend 'onder uitzonderlijke omstandigheden'. Deze voorwaarde is toegevoegd aangezien het een zeldzame ziekte betreft en het niet mogelijk is gebleken uitputtende informatie over het middel te verkrijgen. Elk jaar bestudeert het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) alle eventuele nieuwe informatie die beschikbaar is gekomen en past het de samenvatting productkenmerken aan.<sup>3</sup>

De handelsvergunning voor agalsidase bèta is oorspronkelijk ook verleend 'onder uitzonderlijke omstandigheden' omdat op het moment van de goedkeuring slechts beperkte informatie beschikbaar was aangezien het een zeldzame ziekte betreft. Omdat de firma de gevraagde aanvullende informatie heeft verstrekt, is op 6 februari 2008 een eind gekomen aan de 'uitzonderlijke omstandigheden' van agalsidase beta.<sup>4</sup>

### Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de agalsidase alfa en bèta indicatie die gebruikt is in het uitkomstenonderzoek.

### 2.c. Studiepopulatie

Om inzicht te krijgen in effectiviteit en veiligheid van agalsidase alfa en bèta gebruik bij patiënten met de ziekte van Fabry in de klinische praktijk heeft het Academisch Medisch Centrum (AMC) Amsterdam een indicatie gebaseerde patiëntenregistratie opgezet. In deze registratie verzamelen zij prospectieve informatie over behandelde en onbehandelde patiënten met de ziekte van Fabry in Nederland tussen 1999 en 2010. Daarnaast worden ook historische data verzameld van alle patiënten van wie een medisch dossier aanwezig was. Dus een enzym vervangingstherapie cohort (ERT) en een natuurlijk beloop cohort (NH) kunnen worden onderscheiden. Alle gegevens worden verzameld in een landelijke Fabry database. Hiervoor zijn verantwoordelijk de afdeling Interne Geneeskunde, de afdeling endocrinologie en Metabolisme en de afdeling Clinical Research Unit van het AMC. Het AMC is het enige verwijscentrum voor deze patiënten. De database kan ingezien worden door de landelijke patiëntenvereniging FSIGN. Alle patiënten met een diagnose voor de ziekte van Fabry en die bereid zijn het AMC te bezoeken worden geïncludeerd in de database. Daarnaast werd informatie verzameld van overleden patiënten en patiënten die niet bereid waren het AMC te bezoeken, indien een compleet medisch dossier aanwezig was. Verder werden de volgende subgroepen onderscheiden: behandelde en onbehandelde patiënten, mannen en vrouwen. Er worden vier categorieën patiënten onderscheiden:

- prevalentie behandelde patiënten (de patiënten die momenteel onder behandeling zijn)
- nieuw behandelde patiënten (de patiënten die starten met behandeling)
- prevalentie onbehandelde patiënten (patiënten die al een tijd worden gevolgd maar nog niet behandeld worden)
- nieuwe onbehandelde patiënten (nieuw gediagnosticeerde patiënten die nog niet behandeld worden)

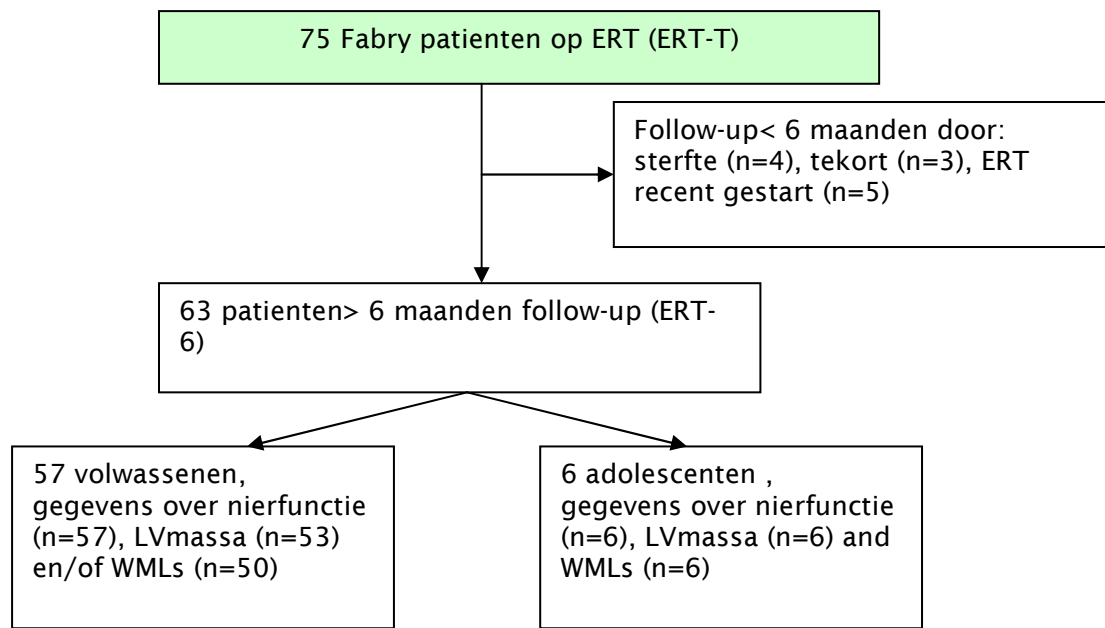
In het uitkomstenonderzoek is gebruik gemaakt van twee (deels overlappende) cohorten. In tabel 1 staat een overzicht van de verdeling van patiënten over de verschillende cohorten. Alle patiënten zijn gediagnosticeerd op basis van enzymdiagnostiek en mutatieanalyse. Het totaal aantal Fabry patiënten waarvan documentatie beschikbaar is bedraagt 142. Van deze 142 patiënten zijn er 75 op enig moment gestart met ERT behandeling. Van deze 75 patiënten zijn er van 57 volwassenen en 6 adolescenten gegevens verzameld van meer dan 6 maanden behandeling. Van deze groep zijn prospectief de gegevens in detail verzameld en gerapporteerd. Vergelijking van deze gegevens met een prospectief NH cohort is niet mogelijk, aangezien de prospectief gevolgde onbehandelde groep minder ernstig ziek is. Voor het uitkomstenonderzoek is het ontstaan van symptomen en klinisch significante complicaties vergeleken tussen patiënten met en zonder behandeling. Hierbij is een natuurlijk beloop cohort samengesteld op grond van medische gegevens uit statusonderzoek van alle 142 patiënten over de periode vóórdat ERT beschikbaar was (1999) om "bias by indication" te vermijden. Vervolgens is gekeken naar verschillen in het aantal complicaties. Omdat ERT alleen gestart wordt bij symptomatische patiënten (en patiënten met ernstige acroparesthesiën) is de analyse alleen verricht voor symptomatische patiënten. Enerzijds dus de symptomatische patiënten die startten met ERT (het symptomatische ERT cohort zonder complicatie voor start ERT, n= 58) en anderzijds de symptomatische (NH) patiënten van wie gegevens aanwezig zijn voordat ERT beschikbaar kwam of niet gestart zijn met ERT om verschillende redenen zoals persoonlijke voorkeur van de patiënt of het veranderen van de startcriteria na 2007 (n=42). Dit symptomatische NH cohort valt qua ernst van ziekte dus in dezelfde categorie als het ERT cohort (allen in het symptomatische stadium). Er is een klein verschil in samenstelling, voornamelijk omdat er meer atypische patiënten in het symptomatische NH cohort zitten.

In figuur 1 wordt een stroomdiagram gepresenteerd van de patiënten in het ERT cohort die zijn bestudeerd in de prospectieve analyse van nierfunctie, linkerventrikelmassa en wittestofafwijkingen. Figuur 2 is een stroomdiagram van alle patiënten met complete medische dossiers en de cohorten die zijn gebruikt voor de analyses over de tijd van het symptomatische stadium tot de eerste complicatie.

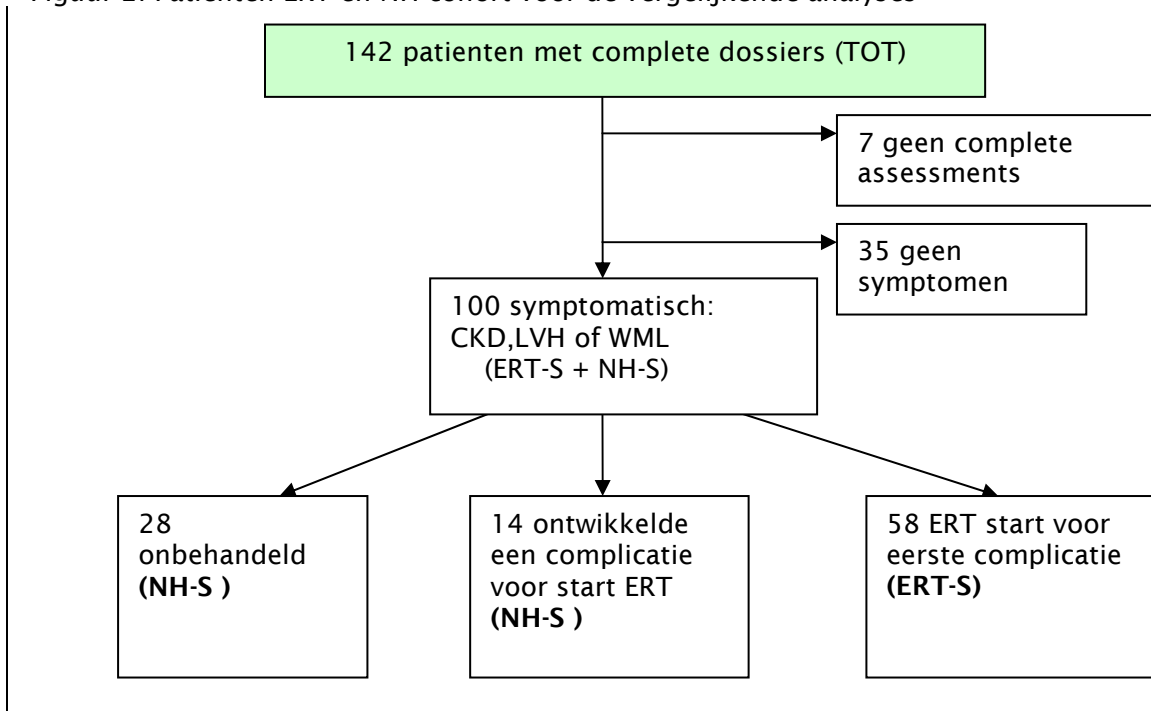
Tabel 1 Overzicht van de onderverdeling van patiënten in groepen t.b.v. de analyses

Patiënten	Aantal	Samenstelling	Analyse
Totaal aantal Fabry patiënten in Nederland (TOT)	142	116 volwassenen (110 volwassenen 6 adolescenten) 26 kinderen	
Totaal aantal volwassen Fabry patiënten met baseline data (precieze gegevens over nierfunctie, LVmassa, wittestofafwijkingen; behandeld en onbehandeld) Baseline = 6 maanden voor tot 4 weken na eerste bezoek aan AMC (TOT-BD)	99	99 met baseline data van de 116 volwassen patiënten	Beschrijven volwassen cohort
ERT cohort, totaal (ERT-T)	75	68 volwassenen, 6 adolescenten, 1 kind  63 met gegevens > 6 maanden follow-up	Beschrijven alle patiënten op ERT
ERT cohort voor beschrijving prospectief beloop; selectie van patiënten tenminste 6 maanden follow-up (ERT-6)	63	57 volwassenen (30 mannen, 27 vrouwen) en 6 adolescenten	Beschrijving en analyse gedetailleerd prospectief beloop; <u>geen controle groep</u>
ERT cohort voor uitkomstenonderzoek: alle <b>symptomatische</b> patiënten (dus ook patiënten met gegevens < 6 maanden) (ERT-S)	58	58 volwassenen van de 75 ERT patiënten die symptomatisch waren maar nog geen complicatie hadden (3 patiënten hadden alleen acroparesthesieën (niet symptomatisch volgens definitie) en 14 hadden al een complicatie voor start behandeling	Uitkomsten onderzoek: Vergeleken met NH cohort
NH cohort voor beschrijving prospectief beloop; selectie van patiënten tenminste 3 maanden follow-up (NH-P)	68 volwassenen	NB: 37 van deze patiënten startten met ERT en daarom is de totale som van het NH cohort en ERT cohort patiënten meer dan 116	Beschrijving en analyse gedetailleerd prospectief beloop; moet niet naast prospectieve ERT cohort gezet worden
NH cohort voor uitkomstenonderzoek: alle <b>symptomatische</b> patiënten met gegevens over complicaties voor ERT beschikbaar was (NH-S)	42		Uitkomstenonderzoek: Vergeleken met ERT cohort

Figuur 1: Patiënten ERT cohort voor de prospectieve analyse



Figuur 2: Patiënten ERT en NH cohort voor de vergelijkende analyses



**Conclusie:**

De CFH is van oordeel dat de studiepopulatie duidelijk beschreven is.

**2.d. Keuze vergelijkende behandeling**

In het uitkomstenonderzoek wordt behandeling met agalsidase alfa of bèta vergeleken met de standaardbehandeling. Er worden daarvoor gegevens van drie soorten patiëntengroepen verzameld: twee natuurlijke historie (NH-P en NH-S) groepen en één groep die behandeld wordt met enzymvervangende therapie (ERT-T). De data van de NH groepen werden op de volgende twee manieren verzameld:

1. retrospectieve medische gegevens van Fabry patiënten vóórdat ERT beschikbaar was (NH-S): jan.1999- dec.2001. Om ervoor te zorgen dat niet alleen de ernstige gevallen in deze

groep zaten werden ook de medische gegevens verzameld van minder ernstig aangedane familieleden met een diagnose voor de ziekte van Fabry en in deze groep geïnccludeerd.

2. prospectief werden medische gegevens verzameld van onbehandelde patiënten vanaf 2002, het moment van beschikbaar komen ERT (NH-P). Deze patiënten waren minder ernstig aangedaan omdat ze niet voor behandeling in aanmerking komen. Dit zorgt voor een bias in de vergelijking tussen de prospectieve behandelde en onbehandelde groep.

In de beschrijving van de resultaten van het uitkomstenonderzoek wordt alleen gebruik gemaakt van gegevens van de prospectieve ERT groep (ERT-S) en de retrospectieve NH groep (NH-S).

Gegevens van de prospectieve NH groep (NH-P) worden alleen gebruikt voor een gedetailleerde beschrijving van het prospectief beloop, maar deze kunnen niet naast de prospectieve ERT groep (ERT-S) worden geplaatst, omdat het patiënten betreft die niet in aanmerking komen voor ERT en dus minder aangedaan zijn.

#### Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de groep patiënten die als vergelijking fungeert (NH-S) om een uitspraak te kunnen doen over de verschillen tussen behandelde en onbehandelde groep.

#### *2.e. Uitkomstmaten*

Het zich voordoen van klinische complicaties zijn de belangrijkste klinische uitkomstmaten van het uitkomstenonderzoek:

- Cardiologische complicaties: hartritmestoornissen waarvoor ziekenhuisopname genoodzaakt is, pacemaker of ICD implantatie, myocardiaal infarct, coronaire interventie of bypass of ziekenhuisopname voor congestieve hartfalen.
- Nierfalen: gedefinieerd als CKD stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), niertransplantatie of dialyse.
- Cerebrovasculaire complicaties: een door een neuroloog gediagnosticeerde CVA.
- Dood

Gegevens over de volgende klinische eindpunten werden verzameld in het uitkomstenonderzoek:

- Hartgrootte: gemeten door cardiologisch ultrasound en cardiologische MRI
- Hartfunctie: gemeten door cardiologisch ultrasound
- Nierfunctie: gemeten door eGFR en mGFR
- Wittestofafwijkingen in de hersenen: gemeten door MRI van de hersenen

De tijd tot het zich voordoen van de eerste, tweede en derde complicatie in de NH-groep en ERT-groep werd bepaald door Kaplan-Meier curven. De curven werden vergeleken door gebruik van de log-rank toets. De bijdrage van leeftijd, geslacht en ERT behandelduur als voorspellers op de ontwikkeling van complicaties werden geanalyseerd met behulp van multiële logistische regressie. Patiënten werden vergeleken op basis van subgroepen; de aanwezigheid van symptomen, een of twee complicaties. Voor de vergelijking van continue data tussen onafhankelijke groepen werd de Mann-Whitney U-test gebruikt, voor dichotome data de Fisher's exact toets.

De kwaliteit van leven werd in kaart gebracht op basis van de SF-36 en EQ-5D vragenlijsten. Zowel medische als niet medische kosten werden bepaald op basis van zorggebruik gemeten met vragenlijsten.

#### Discussie:

Op t=0 werd gesteld dat de primaire uitkomstmaat van het uitkomstenonderzoek zou zijn het aantal levensjaren uitstel of uitblijven van eindorgaanschade. Deze eindorgaanschade wordt zichtbaar doordat patiënten nierfunctievervangende therapie gebruiken of ernstig hartfalen hebben. Daarnaast zou specifiek onderzoek worden gedaan naar nierfunctie, hartfunctie, hersenfunctie en bijwerkingen van de enzymtherapie. In het dossier worden deze uitkomstmaten niet zo specifiek genoemd. Er wordt nu aangenomen dat eindorgaanschade gelijk staat aan het optreden van een of meerdere van bovenstaande genoemde complicaties aan hart, nieren of hersenen.

#### Conclusie:

De CFH gaat akkoord met de uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek, indien de genoemde complicaties gelijk zijn aan de definitie van eindorgaanschade.

## 2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn de ziektespecifieke en kostengegevens van agalsidase alfa en bèta prospectief en retrospectief verzameld.

De baseline gegevens van de prospectieve NH groep (NH-P) werden verzameld op het moment dat het eerste onderzoek plaatsvond in het AMC. De baseline gegevens van de ERT groep (ERT-6) werden verzameld van het moment dat het dichtste bij de start van behandeling ligt, maximaal 6 maanden voor de start of maximaal 4 weken na start van de behandeling. Op baseline zijn de volgende gegevens verzameld:

- enzymactiviteit
- mutatie analyse
- een volledige ziektegeschiedenis waaronder de huidige symptomen, eerdere events, familiegeschiedenis, co- morbiditeit en fysiek onderzoek.
- ernst van pijn (BPI vragenlijst)
- kwaliteit van leven (SF-36 en EQ-5D vragenlijst)

Daarnaast worden op baseline de volgende metingen verricht:

- nierfunctie bepaling: geschatte glomerular filtration rate (eGFR), micro- en proteïnurie
- elektrocardiogram
- cardiaal ultrasound
- cardiologische MRI
- MRI van de hersenen
- audiogram
- gemeten GFR bij patiënten die ERT starten

De biochemische maten betreffen:

- stapelingsmateriaal: lysoGb3 en Gb3
- antistofvorming tegen het enzym

De gegevensverzameling tijdens follow-up is vrijwel gelijk aan de gegevens verzameld op baseline. Een medische geschiedenis, fysiek onderzoek, en bloed en urine onderzoek vond in de ERT groep elke 3 tot 6 maanden plaats en jaarlijks in de onbehandelde groep. De BPI en SF-36 vragenlijst werden elke 6 maanden ingevuld. De EQ-5D vragenlijst werd elke 3 maanden ingevuld. De metingen zoals genoemd bij baseline werden jaarlijks uitgevoerd bij de ERT patiënten en om de twee jaar bij de onbehandelde patiënten. De intramurale medische kosten werden bepaald op basis van de AMC database. De extramurale medische kosten en de indirecte kosten werden verzameld met de aangepaste Gezondheid en Werk vragenlijst. Voorgaande is conform wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

Bij de start van ERT werden de infusies gegeven in het ziekenhuis gebaseerd op een algoritme om het verschil tussen vrouwen en mannen in kaart te brengen. Vrouwen kregen hun eerste drie tot vijf infusies onder strikt toezicht in het AMC. Daarna kon behandeling voortgezet worden in een perifeer ziekenhuis of thuis. Mannen werden op zijn minst zes maanden (agalsidase alfa) of tot zes maanden (agalsidase bèta) behandeld in het ziekenhuis, om mogelijke antistofvorming te observeren. Indien zich antistofvorming voordeed werd extra ERT medicatie gegeven (dexamethasone 5 mg) en/of een aangepast aantal infusies. Na zes maanden kunnen mannen ook thuis behandeld worden.

### Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gegevensverzameling.

## 3. Resultaten uitkomstenonderzoek

### 3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

Zoals beschreven in paragraaf 2. c en 2.d wordt in het uitkomstenonderzoek gekeken naar twee patiëntcohorten: de symptomatische patiënten uit het retrospectieve NH cohort tot aan het moment dat ERT beschikbaar komt (NH-S), en het prospectieve ERT cohort (dus ook symptomatische patiënten, ERT-S):

- het NH cohort voor uitkomstenonderzoek: 42 patiënten (retrospectief, NH-S).
- het prospectief ERT cohort: gegevens over het ziektebeloop tijdens behandeling met agalsidase alfa of bèta (jan 2002-juli 2010) werden verzameld bij 75 patiënten (ERT-T), waarvan 3 niet symptomatisch waren (alleen acroparesthesieën) en 14 al een complicatie hadden voor start ERT



behandeling. In het uitkomstenonderzoek worden voor het ERT cohort dus 58 patiënten (ERT-S) bestudeerd (75 minus 3 minus 14). Zij waren symptomatisch maar hadden nog geen complicatie. Zie ook tabel 1 en figuur 1 en 2 voor de verdeling van patiënten over de verschillende groepen. De patiëntkenmerken van het prospectieve ERT cohort (ERT-6) staan in tabel 2 weergegeven. Gegevens van het retrospectieve patiënten cohort worden alleen gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse zoals beschreven in de volgende hoofdstukken en voor de vershilanalyses betreffende het zich voordoen van klinische complicaties. Alle analyses worden gedaan voor mannen en vrouwen apart. De ziekte komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen, maar vrouwen vertonen doorgaans 10 jaar later symptomen dan mannen.<sup>5-7</sup>

De verdeling van de verschillende ziektestadia op baseline van dit Nederlandse Fabry cohort is vergelijkbaar met historische data uit andere grote Fabry cohorten, behalve wat betreft nierziekte.<sup>5-7</sup> Deze is wat lager bij mannen in het Nederlandse NH cohort ten opzichte van andere Fabry registraties.<sup>7,8</sup>

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij inclusie van het ERT cohort met meer dan 6 maanden follow-up (ERT-6)

Baseline (voor start ERT)	Mannen ERT	Vrouwen ERT	Adolescenten ERT
N (totaal 75; 63 met data)	30	27	6 (2M)
Agalsidase alfa	9	10	4
Agalsidase beta	21	17	2
Leeftijd start ERT, gem. ± SD	38.9 ± 14.3	46.8 ± 12.3	16.6 ± 0.7
mediaan (range)	40.2 (18.0-65.3)	47.2 (20.8-71.5)	16.6 (15.9-17.7)
ACE-ARB (%)	8 (26.7)	10 (37.0)	0 (0)
Hypertensie	8 (26.7)	5 (18.5)	0 (0)
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	88.5 ± 40.6	86.6 ± 31.3	150.4 ± 42.8
CKD 1-5 (%)	23 (76.7)	21 (77.8)	3 (50)
LVH (%)	13/23 (50.0)	13/23 (56.5)	0/4 (0)
WML (%)	12/24 (50)	21/27 (77.8)	2/6 (33.3)
Dialyse (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niertransplantatie (%)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
Hart complicatie* (%)	4 (13.3)	1 (3.7)	0 (0)
CVA (%)	2 (6.7)	1 (3.7)	0 (0)

\* medisch verleden met boezemfibrilleren, enig andere hartritme stoornis waarvoor ziekenhuisopname genoodzaakt was, pacemaker of ICD implantaat, hartdecompensatie waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was, myocardinfarct, percutane coronaire interventie of coronaire arteriële bypass graft.

### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de onderzochte studiepopulatie voldoende inzichtelijk gemaakt is.

### 3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

De dosering is in principe volgens de 1B-tekst, dus 0,2 mg/kg/ 2 weken voor agalsidase alfa en 1,0 mg/kg/ 2 weken voor agalsidase bèta. Op 1 maart 2011 was het aantal behandelde patiënten zoals weergegeven in tabel 3. Vervolgens zijn verschillende patiënten van behandeling veranderd om diverse redenen (tabel 3). Dit aantal van 69 patiënten (49+5+4+11) verschilt van de in paragraaf 3.a genoemde 75 patiënten (ERT-T) omdat de inclusie van het uitkomstenonderzoek liep tot augustus 2010. Na die tijd zijn nog patiënten overleden of om andere redenen gestopt met ERT, vandaar de prevalentie van 69 patiënten op 1 maart 2011.

In mei 2009 zijn de startcriteria van ERT herzien. Twee extra criteria om te veranderen van agalsidase alfa naar bèta zijn aan het protocol toegevoegd, te weten: toename van hartmassa (>10%) te zien op een hart MRI of >20% te zien op een echocardiografie en aanwezige proteïnurie ondanks optimale ACE inhibitor of ARB behandeling. Behandeling met ERT wordt alleen gestart als voldaan is aan strikte criteria, een volledige diagnose en een aantal vroegtijdige symptomen van de ziekte van Fabry moeten aan te tonen zijn. Agalsidase alfa en bèta worden even vaak voorgeschreven. In het verleden werd agalsidase alfa een tijdje vaker voorgeschreven vanwege een

tekort aan agalsidase bèta. Daarom dient opgemerkt te worden dat de analyses van de AMC data zijn verricht tot aan het tekort: dat wil zeggen van de 35 patiënten die van dosis en- of middel veranderden in 2009, zijn de data meegenomen tot het moment van het tekort. Van de overige patiënten was de inclusie tot augustus 2010 en datalock december 2010.

*Tabel 3 Gebruik van agalsidase alfa en bèta in de klinische praktijk in 2011*

<b>Geneesmiddel en dosering</b>	<b>Aantal patiënten 2011</b>	<b>Reden</b>
Agalsidase alfa 0,2 mg/ kg/ 2 weken	49	
Agalsidase bèta 1,0 mg/ kg/ 2 weken	5	
Agalsidase bèta 0,2 mg/ kg/ 2 weken	4	- continuering lage dosis op verzoek patiënt na deelname studie van Vedder e.a. <sup>9</sup>
Agalsidase bèta 0,5 mg/kg/4 weken	11	
<i>Overzicht van het aantal switches in de periode 2001-2011</i>		
Switch van agalsidase bèta 0,2 mg naar 1,0 mg	9	- falen behandeling
Switch van agalsidase alfa naar bèta	6	- falen behandeling
Switch van agalsidase bèta naar alfa	20	- tijdelijk tekort aan agalsidase bèta
Switch van agalsidase bèta 1,0 mg naar 0,5 mg/4 weken	15 (daarna 4 naar 1,0)	- tijdelijk tekort aan agalsidase bèta

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat informatie over het werkelijk gebruik van agalsidase alfa en bèta in de klinische praktijk voldoende uitgewerkt is.

#### *3.c. Klinische effectiviteit*

De resultaten betreffende de klinische eindpunten nierfunctie, hartgrootte en wittestofafwijkingen in de hersenen worden voor de ERT groep (ERT-6) weergegeven in tabel 4. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen, maar niet tussen behandeling met agalsidase alfa of bèta.

Bij mannen in de ERT groep was er ondanks behandeling progressie van verminderde nierfunctie en hartgrootte, en een ontwikkeling van witte stofafwijkingen en klinische complicaties. Bij de vrouwen in de ERT groep bleven de nierfunctie en hartgrootte stabiel, terwijl er ondanks de behandeling wel een ontwikkeling was van wittestofafwijkingen en klinische complicaties. De (mogelijk beschermende) invloed van het gebruik van ACE-inhibitoren en AT-2 receptor blokkers bij de ziekte van Fabry is nog onduidelijk.

*Tabel 4. Klinische follow-up bevindingen van behandeling met agalsidase alfa of bèta bij Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry (ERT-6)*

	<i>Mannen</i> n=30	<i>vrouwen</i> n=27
<b>Nierfunctie</b>		
Uitgangswaarde mediane glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ± SE	88,5±40,6	86,6±31.3
Gemiddelde verandering glomerulaire filtratiesnelheid in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (SE) [p]	-3,4 (0,2) [<0,001]	-0,8 (0,3) [0,001]
<b>Hartgrootte</b>	n=27	n=26
Uitgangswaarde mediane linkerventrikelmassa in gr/ m <sup>2</sup>	48,7 (28,6-77,3)	48.1 (25.4-120.0)
Linkerventrikelmassa: gem.verandering/jaar in gr/m <sup>2</sup> (SE) [p] †	+1,2 (0,3) [<0,001]	-0,3 (0,4) [0,52]
<b>Witte stofafwijkingen</b>	n=25	n=25
Aantal patiënten (%) met witte stofafwijkingen at baseline	11/20 (55)	20 (80)
Aantal patiënten (%) met nieuwe witte stofafwijkingen‡	12 (48)	7 (28)

p = p-waarde voor het verschil met de uitgangswaarde.

†Er was geen statistisch significant verschil in ziektebeloop tussen patiëntgroepen met resp. zonder linkerventrikelhypertrofie op de 1e echografie.

‡Er was geen statistisch significant verschil in ziektebeloop tussen patiëntgroepen met resp. zonder witte stofafwijkingen op de 1e MRI.

Verder werd gekeken naar de (duur tot) ontwikkeling van eerste, tweede en derde complicaties (nierfalen, hartfalen of CVA) in de ERT groep en in de historische controlegroep. Een eerste complicatie ontwikkelde zich bij 34 van de 100 symptomatische patiënten (34%). Negentien patiënten werden nog niet behandeld op het moment van ontwikkeling van de eerste complicatie. Vijftien patiënten in de ERT groep ontwikkelden een eerste complicatie na een mediane behandelduur van 3.2 (range 0.7-7.6) jaar. Er werd geen verschil waargenomen in de duur tot de eerste complicatie tussen beide groepen ( $p=0.69$ ). Ook als de atypische patiënten buiten beschouwing werden gelaten was er geen verschil ( $p=0.28$ ). Leeftijd, geslacht en ERT behandelduur dragen alle drie bij als voorspellende waarde op een eerste complicatie in zowel de NH als ERT groep. De odd's voor het ontwikkelen van de eerste complicatie neemt toe met de leeftijd (OR 1.05 (95% BI: 1.0-1.1) per jaar,  $p=0.012$ ), en neemt af bij een langere behandelduur (OR 0.82 (95% BI: 0.68-0.96) per jaar met ERT,  $p=0.015$ ) onafhankelijk van geslacht. De exclusie van de atypische patiënten resulteerde in een gunstiger effect voor ERT behandelduur (OR 0.71, (95% BI: 0.58-0.87),  $p=0.001$ ).

Daarnaast werd een aanvullende analyse gedaan in 33 patiënten die een eerste complicatie ontwikkelden. In deze patiënten werd de ontwikkeling van een tweede complicatie aan een ander orgaan (of sterfte) onderzocht. Van deze 33 patiënten werden 27 patiënten behandeld met ERT voor de mediane duur van 2.3 jaar (0.1-8.5) tot aan de tweede complicatie. Van de 6 patiënten in de NH- groep ontwikkelden 5 patiënten een tweede complicatie. Van de 27 patiënten in de ERT- groep ontwikkelden 9 patiënten een tweede complicatie. ERT behandelduur bleek significant bij te dragen aan de ontwikkeling van een tweede complicatie ( $p=0.014$ ). De exclusie van de atypische patiënten veranderde deze conclusie niet. Van de 9 patiënten die na de tweede complicatie nog in leven waren ontwikkelden 4 patiënten (2 ERT en 2 NH) een derde complicatie of stierven, binnen 6 jaar.

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de klinische effecten van de ERT groep versus de NH groep voldoende zijn uitgewerkt.

#### *3.d. Kwaliteit van leven*

Kwaliteit van leven is in het uitkomstenonderzoek op twee manieren gemeten, met de EQ-5D vragenlijst en met de SF-36 vragenlijst.

De EQ-5D is gemeten als input voor de kosteneffectiviteitsanalyse en wordt hier kort beschreven en in het volgende hoofdstuk uitvoeriger uiteengezet. Alle patiënten werden gevraagd de vragenlijst op baseline in te vullen en vervolgens steeds na 3 maanden. De vragenlijst kon ingevuld worden bij polikliniekbezoeken of werd per post opgestuurd. Gedurende de studie werd een internetapplicatie gestart waarmee de vragenlijst ook via internet kon worden ingevuld. Ongeveer 75% van de patiënten maakte gebruik van deze mogelijkheid. In de prospectieve NH groep (NH-P) was de utiliteitswaarde  $0,84\pm 0,19$  en in de ERT groep  $0,72\pm 0,21$  ( $n=61$ ). De verschillen kunnen verklaard worden door het verschil in ziektestadium waar beide groepen zich in bevinden. Er is bij de schatting van utiliteiten geen verschil gemaakt tussen patiënten die agalsidase alfa of bèta kregen. De utiliteitscore van de ERT groep (ERT-6) is vergelijkbaar met een studie over EQ-5D bij patiënten na een jaar behandeling met agalsidase alfa:  $0,74\pm 0,26$ .<sup>10</sup> In het uitkomstenonderzoek werd het effect van ERT behandeling op de algemene kwaliteit van leven gemeten met behulp van de gestandaardiseerde fysieke en psychische scores van de SF-36 vragenlijst. In tabel 5 staan de resultaten beschreven. De totale prospectieve NH groep (NH-P) bleek zich fysiek beter te voelen dan de ERT groep (ERT-T) ( $p<0,001$ ). De mentale toestand echter was vergelijkbaar ( $p=0,4$ ). De mannen in de prospectieve NH groep (NH-P) bleken zich fysiek ook beter te voelen dan de mannen in de ERT groep (ERT-T) ( $p=0,023$ ). De mentale gesteldheid was voor mannen van beide groepen gelijk ( $p=0,946$ ). Ook de vrouwen van de prospectieve NH groep (NH-P) voelden zich fysiek beter dan de vrouwen van de ERT groep (ERT-T) ( $p=0,002$ ). En ook voor vrouwen bleek de mentale gesteldheid in beide groepen gelijk ( $p=0,057$ ).

Deze resultaten onderschrijven het verschil in ernst van ziekte tussen beide groepen. De prospectieve NH groep (NH-P) betreft een minder aangedane patiëntenpopulatie. Deze informatie is daarom alleen maar bruikbaar voor het in kaart brengen van de kwaliteit van leven van mildere onbehandelde patiënten versus ernstig aangedane behandelde patiënten en er kunnen geen

conclusies worden getrokken omtrent het effect van ERT behandeling op kwaliteit van leven op basis van SF-36 scores.

#### Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de beschreven kwaliteit van leven resultaten.

De CFH sluit zich aan bij de conclusie dat op basis van de SF-36 resultaten geen uitspraak kan worden gedaan over het effect van ERT op de kwaliteit van leven omdat beide groepen verschillende patiënten betreffen qua ziekte-ernst, want de aanvrager beschrijft geen verandering in kwaliteit van leven data vanaf baseline in de ERT-groep.

*Tabel 5. Resultaten kwaliteit van leven (SF-36) door behandeling met agalsidase alfa en bèta bij Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry, vergeleken met een onbehandelde groep*

	Wel Enzymtherapie (ERT-T)			Geen enzymtherapie (NH-P)		
	Totaal (n=68)	Mannen (n=33)	Vrouwen (n=35)	Totaal (n=47)	Mannen (n=12)	Vrouwen (n=35)
Gemiddelde score fysieke component SF-36 (SD)	40,4 (10)	39,7 (10,4)	41,0 (9,7)	48,5 (9,9)	47,8 (9,7)	48,8 (10,1)
Gemiddelde score mentale component SF-36 (SD)	48,3 (8,3)	51,1 (8,1)	45,7 (7,8)	49,6 (7,9)	50,9 (9,6)	49,2 (7,3)

SD = standaarddeviatie

#### 3.e. Kosten

Zowel direct medische kosten als indirect niet-medische kosten zijn door de aanvrager meegenomen. Medische kosten betreffen behandelkosten (ERT), consultaties specialisten, opnames, dagbehandeling, diagnostische en therapeutische procedures en extramurale zorg (o.a. huisartsbezoek, fysiotherapeut, psycholoog etc.). De indirect niet-medische kosten betreffen de kosten die gepaard gaan met werkverzuim vanwege de ziekte. Zorggebruik van intramurale en polikliniek bezoeken in het AMC zijn verzameld over de periode februari 2004 tot november 2010 uit het ziekenhuisinformatiesysteem. Gegevens over zorggebruik buiten het ziekenhuis en ziekteverzuim werden verzameld door 3 maandelijks vragenlijsten tussen november 2008 en december 2010. Alle kosten werden omgezet naar het basisjaar 2009.

Voor de schatting van de kosten van ERT behandeling werd uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg. Als de kosten per patiënt per jaar van agalsidase alfa versus agalsidase bèta zoals berekend in het feitelijk kostenbeslag (€198.744 versus €194.740) worden omgezet naar het jaar 2009 en gecorrigeerd voor het tekort aan agalsidase bèta worden de kosten per patiënt per jaar van agalsidase alfa geschat op €200.503 en €199.452 per patiënt per jaar voor agalsidase bèta. In het dossier wordt gesteld dat de kosten per patiënt per jaar voor agalsidase bèta gelijk zijn aan die genoemd in het feitelijk kostenbeslag (€201,346). In het feitelijk kostenbeslag wordt echter een andere schatting genoemd (€ 194,457,12). Onduidelijk is welke schatting juist is.

In figuur A van het dossier wordt het totale intramurale zorggebruik van AMC in de jaren 2004 t/m 2010 uiteengezet per ziektestadium (symptomatisch, asymptomatisch, één complicatie, meerdere complicaties). Door de AMC kostprijzen aan dit zorggebruik te koppelen worden de totale intramurale medische kosten (exclusief de ERT kosten) geschat op €1.001.529. In figuur B van het dossier staat de verdeling van de kosten per ziektestadium weergegeven.

In tabel 6 staat het zorggebruik per patiënt per jaar weergegeven per ziektestadium waar de patiënt zich in bevindt.

*Tabel 6. Zorggebruik van Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry, per ziektestadium per patiënt per jaar (TOT groep)*

	Asymptomatisch (n = 19-21)	Symptomatisch (n = 55-71)	Eén complicatie (n=18)	Meer complicaties (n=4-5)	Totaal (n= 98- 114)
Aantal procedures uitgevoerd in AMC (exclusief ERT)	54.4	96.5	117.9	138.1	93.6
Aantal	0	0.11	4.98	3.73	1.17

verpleegdagen niet  
in AMC

Bezoeken aan extramuraal zorgverleners	13	12.6	26.4	13.9	15.3
--	----	------	------	------	------

Het zorggebruik wordt vermenigvuldigd met de Nederlandse standaard kostprijzen, AMC kostprijzen en prijzen uit Nederlandse literatuur. De lijst met eenheidsprijzen staan vermeld in het kosteneffectiviteitsoverzicht van het dossier.

In tabel 7 staan de kosten per patiënt per jaar. Vanzelfsprekend nemen de kosten toe indien de gezondheid verslechterd. Verder is te zien dat deze kosten minimaal zijn in vergelijking met de ERT behandelkosten.

Tabel 7. Kosten (in 2009 €) van agalsidase alfa en bèta behandeling en geen behandeling bij Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry, per ziektestadium per patiënt per jaar (TOT groep)

	Asymptotisch (n = 19-21)	Symptomatisch (n = 55-71)	Eén complicatie (n=18)	Meer complicaties (n=4-5)	Totaal (n= 98- 114)
AMC ziekenhuisopnames (exclusief ERT)	€ 1.334	€ 3.167	€3.073	€6.466	€2.930
Intramurale zorg niet in AMC	€ 0	€ 50	€2.852	€3.087	€710
Extramurale zorg	€654	€516	€910	€469	€613
Productiviteitsverlies (95% BI)	€ 258 (€64-€502)	€ 6.001 (€2.986- €9.272)	€7.166 (€2.168- €14.197)	€28.436 (€0- €47.393)	€6.246 (€3.838- €9.402)

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat het zorggebruik en de kostprijzen voldoende inzichtelijk zijn gemaakt.

## 4. Methodes kosteneffectiviteitsonderzoek

### 4.a. Analyse techniek

In de farmaco- economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse waarbij ERT behandeling vergeleken wordt met geen ERT- behandeling. Kosteneffectiviteit wordt weergegeven door de kosten per jaar zonder eindorgaan falen en de kostenutiliteit als kosten per QALY. Deze analysetechniek komt overeen met wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

### 4.b. Studieperspectief

De aanvrager geeft aan dat in de base- case analyse uitgegaan wordt van het maatschappelijk perspectief, waarin zij zowel de directe medische als de niet-medische kosten meeneemt. Het blijkt echter dat de indirecte niet-medische kosten enkel in een gevoeligheidsanalyse zijn meegenomen en niet in de base-case analyse. Het werkelijk gebruikte perspectief is dus vanuit de gezondheidszorg omdat alleen de direct medische kosten worden meegenomen. De gezondheidswinst wordt uitgedrukt in QALY's die gebaseerd zijn op de preferenties van de algemene bevolking voor de verschillende ziektestadia.

#### Conclusie:

De CFH kan zich vinden in het gebruikte perspectief.

#### 4.c. *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager vergelijkt in de kosteneffectiviteitsanalyse agalsidase alfa of bèta met geen behandeling oftewel ondersteunende zorg. Ondersteunende zorg betreft adequate behandeling van pijn, hypertensie, antiplatelet therapie voor hart- of nierfalen, en ACE/ARB behandeling van proteïnurie. Op t=0 werd voorgesteld om in een subgroepanalyse agalsidase alfa en bèta te onderscheiden en daarin te kijken naar de verschillen tussen beide middelen. De aanvrager heeft dit niet gedaan omdat zij van mening is dat uitgaande van de literatuur het ene middel niet te prefereren is boven het andere.<sup>9,11</sup> De effectiviteit van beide middelen is klein in vergelijking met het natuurlijk beloop van de ziekte. Daarom en vanwege het variabele en chronische karakter van de ziekte zouden grote aantallen patiënten bestudeerd moeten worden wil men tot een conclusie komen over superioriteit van het ene middel boven het andere, bij gelijke doseringen of bij verschillende doseringen. AMC heeft besloten in de kosteneffectiviteitsanalyse beide middelen samen te nemen om zo de power te vergroten.

#### Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

De CFH kan zich vinden in de beslissing om enzymvervangende therapie als interventie groep te bestuderen in plaats van agalsidase alfa en bèta als aparte groepen vanwege onvoldoende bewezen verschil in effectiviteit.

#### 4.d. *Tijdshorizon*

In de base- case analyse van de aanvrager wordt uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. In de Vraagstelling Doelmatigheidstoets werd de tijdshorizon niet gedefinieerd.

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat een levenslange tijdshorizon hier op zijn plaats is, gezien het chronische karakter van de aandoening.

#### 4.e. *Studiepopulatie*

De ERT studiepopulatie in het farmaco- economische model betreffen alle symptomatische patiënten uit het Nederlandse Fabry Studie cohort van het AMC die bij start met ERT nog geen complicatie hadden ontwikkeld (n=58 ERT-S). Voor het natuurlijk beloop cohort kwamen alle symptomatische patiënten in aanmerking voor het beschikbaar komen van ERT of die niet gestart zijn met ERT om verschillende redenen (n=42 NH-S). Dus vrouwen en mannen met de ziekte van Fabry en welke mutatie dan ook en symptomatisch zijn werden geanalyseerd. Zie hiervoor ook de beschrijving in paragraaf 2.c betreffende de studiepopulatie van het uitkomstenonderzoek. In de base-case analyse wordt ervan uitgegaan (net als in de realiteit) dat alleen gestart wordt met ERT behandeling als er symptomen zijn. In scenario-analyses is wel gekeken naar vroegere behandeling en daarvoor zijn de gegevens van kinderen (n=26) en jongeren (n=10) meegenomen. Voor kosten en utiliteit schattingen zijn alleen gegevens van volwassen patiënten gebruikt omdat hiervoor vragenlijsten ingevuld moesten worden. Voor de schatting van jaarlijkse overgangskansen werden dus de gegevens van zowel volwassenen als kinderen gebruikt.

Patiënten zonder symptomen (zoals geformuleerd in de richtlijnen) werden niet behandeld, met uitzondering van 4 patiënten (2 vrouwen en 2 mannen) die alleen acroparesthesieën (periodieke pijn aanvallen in handpalmen en voetzolen) hadden. Er was slechts beperkte data van patiënten die geen symptomen op baseline hadden maar symptomen kregen gedurende follow-up (n=7, 2 mannen en 5 vrouwen).

In tabel 8 staan de patiëntkenmerken op baseline beschreven. Voor het bepalen van de kans op complicaties werd de hele symptomatische groep patiënten meegenomen inclusief de patiënten die al eerder een complicatie hadden meegemaakt. In de NH groep had 30,9% van de patiënten een R112H en P60L mutatie (een mildere vorm van de aandoening) tegenover 5,2% in de ERT groep. Dit was het enige punt waarop de twee groepen significant verschillend waren.

*Tabel 8 Baseline patiëntkenmerken tijdens eerste bezoek AMC van symptomatische patiënten (n=100) die startten met ERT (n=58, ERT-S) en de NH groep (n=42, NH-S) voor de schatting van behandeldeffect*

	NH groep (%)	ERT groep (%)	p-waarde
N	42	58	
Man (%)	21 (50)	27 (46,6)	0,74
Atypisch/ R112H en P60L mutatie	13 (30,9)	3 (5,2)	0.001
ACE/ARB bij diagnose	8 (19.0)	15 (25.9)	0.43
Slechts 1 symptoom bij diagnose	16 (38,1)	30 (51,7)	0.58
Meerdere symptomen of complicaties vóór start met ERT (ERT nog niet beschikbaar/ voor diagnose)	26 (61.9)	26 (44.8)	0.58

Naast de data uit het Nederlandse Fabry cohort zijn voor de validatie van de overgangskansen ook gegevens uit een door AMC uitgevoerd review gebruikt. Dit review is door de aanvrager als appendix aan het dossier toegevoegd.

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat voldoende inzicht is gegeven in de studiepopulatie die is onderzocht in de kosteneffectiviteitanalyse.

#### *4.f. Uitkomstmaten*

##### Aantal jaren vrij van orgaanschade

Eindorgaanschade wordt gedefinieerd als de ontwikkeling van een complicatie: nierfalen, noodzakelijke dialyse of niertransplantatie, hartfalen of een beroerte. De proporties behandelde en onbehandelde patiënten dat geen complicaties ontwikkelde is gebaseerd op de overgangskansen zoals beschreven in paragraaf 4.j. over inputparameters. De jaren zonder orgaanschade wordt dan berekend door de optelsom van deze proporties binnen elke cyclus (asymptotisch en symptomatisch) en vervolgens over alle volgende cycli.

##### Kwaliteit van leven (utiliteiten) en QALY 's

Kwaliteit van leven is bepaald op basis van de SF-36 vragenlijst. De utiliteiten voor het bepalen van de QALYs in het Markovmodel zijn bepaald op basis van de EQ-5D vragenlijst. De EQ-5D vragenlijst werd elk kwartaal ingevuld. Het percentage missende waarden in de Fabry database bleek lager dan 0,5%. De EQ-5D scoringsprofielen tijdens elke meting werden gewaardeerd met behulp van bestaande algoritmes gebaseerd op interviews met niet-geinstitutionaliseerde volwassenen in de UK in de base-case analyse<sup>12</sup> of de Nederlandse bevolking<sup>13</sup> in een gevoeligheidsanalyse. Deze algoritmes zijn gebaseerd op time-trade-off technieken om preferenties voor verschillende gezondheidstoestanden van de algemene bevolking in kaart te brengen. De resulterende utiliteiten werden gemiddeld per patiënt per gezondheidstoestand en vervolgens, per gezondheidstoestand over patiënten. Het effect van ERT in termen van QALY 's werd bepaald door het cumulatieve aantal QALY 's berekend over de tijd tussen behandelde en onbehandelde patiënten te vergelijken.

##### Kosten

Directe en indirecte medische kosten worden bepaald op basis van AMC gegevens en vragenlijsten. De indirecte niet-medische kosten worden bepaald op basis van vragenlijsten. De directe niet-medische kosten (bijv. reiskosten en informele zorgkosten) worden buiten beschouwing gelaten vanwege hun minimale bijdrage aan de totale kosten.

Vanwege het ontbreken van een voor Nederland gevalideerde specifieke kwaliteit van leven vragenlijst voor Fabry patiënten is dit als uitkomstmaat buiten beschouwing gelaten.

Vanwege het kleine patiëntenaantal in het Nederlandse uitkomstenonderzoek werden twee aannames/ simplificaties gedaan.

- Het aantal QALY 's dat werd bepaald voor de gemiddelde patiënt per cyclus per gezondheidstoestand werd gelijk gesteld voor zowel behandelde als onbehandelde patiënten en voor vrouwen en mannen.
- De kosten die gemaakt worden per gemiddelde patiënt per cyclus per gezondheidstoestand zijn ook gelijk voor behandelde en onbehandelde patiënten en voor vrouwen en mannen, met uitzondering van de ERT kosten.

Deze aannames werden gedaan om indicatie bias te minimaliseren. De verschillen tussen behandelde en onbehandelde patiënten worden bepaald door de verschillende overgangskansen en de ERT medicatiekosten.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen uitkomstmaten.

*4.g. Kosten*

Zorggebruik van ziekenhuiszorg in het AMC werd verzameld van februari 2004 tot november 2010 uit het lokale ziekenhuis informatie systeem. Gegevens over andere medische zorg en werkverzuim werden verzameld door middel van 3 maandelijks vragenlijsten van november 2008 tot december 2010. Alle kostprijzen werden omgezet naar basisjaar 2009. Alle kosten werden bepaald door gegevens uit het uitkomstenonderzoek behalve de kosten van nierdialyse en niertransplantatie (€60.000 op basis van van den Ham 2006, referentie ontbreekt!).

Het zorggebruik gemeten met de vragenlijsten werd vermenigvuldigd met de betreffende kostprijzen uit de kostenhandleiding<sup>14</sup>, het zorggebruik gemeten met het AMC informatiesysteem werden vermenigvuldigd met AMC kostprijzen.<sup>15</sup> De totale kosten werden gemiddeld per patiënt per gezondheidstoestand per jaar om zo te komen tot de gemiddelde jaarlijkse AMC kosten per gezondheidstoestand. Alle andere kosten (vermenigvuldiging zorggebruik met kostprijzen) uit de vragenlijsten werden ook gemiddeld per patiënt per gezondheidstoestand, vermenigvuldigd met vier om tot jaarlijkse kosten te komen en vervolgens werd dit gemiddeld per gezondheidstoestand over alle patiënten.

De gemiddelde jaarlijkse medicatiekosten van ERT per patiënt werden van te voren vastgesteld voor een patiënt van 70 kg. en was gelijk voor alle stadia van de ziekte.

De exacte waarden van zorggebruik en kosten werden al eerder uiteengezet in paragraaf 3.e over kosten resulterend uit het uitkomstenonderzoek.

De kosten van productiviteitsverlies werden als volgt berekend volgens de human capital methode:

- het totale gemiddelde aantal uren per werkdag en totaal gemiddeld aantal werkdagen per week voor patiënten met betaald werk werd berekend.
- Voor elke patiënt met betaald werk werd het gemiddeld aantal dagen ziekteverzuim in dagen bepaald
- Het gemiddeld aantal dagen werd vermenigvuldigd met 26 en met het gemiddeld aantal uren per werkdag voor patiënten met een betaalde baan om tot de jaarlijkse gemiddelde productiviteitsverlies per patiënt per gezondheidstoestand te komen
- Voor arbeidsongeschikte patiënten vanwege de ziekte van Fabry werd een jaarlijks aantal uren geschat op basis van totaal aantal uren per werkdag en totaal aantal werkdagen per week voor patiënten met een betaalde baan.
- Voor patiënten die geen werk hebben vanwege andere redenen dan de ziekte van Fabry werd een productiviteitsverlies van 0 aangenomen.
- De gemiddelde jaarlijkse uren productiviteitsverlies werden vermenigvuldigd met de kostprijs onafhankelijk van geslacht en leeftijd volgens de kostenhandleiding (€30 per uur).<sup>14</sup>

Er is niet gekozen voor de in Nederland veelal gebruikte frictiekosten methode omdat dit volgens de aanvrager hier niet de juiste methode is gezien de beperkingen van de begrensde frictieperiode en de extrapolatie daarvan naar een levenslange tijdshorizon. De kosten van productiviteitsverlies werden niet meegenomen in de base-case analyse maar enkel bestudeerd in een gevoeligheidsanalyse.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de methode van kostenschatting goed beschreven is en dat voldoende inzichtelijk is gemaakt welke kosten als input voor het model gebruikt zijn.

De CFH is van oordeel dat het gebruik van human capital methode in plaats van de in Nederland veelal gebruikte frictiekostenmethode niet goed beargumenteerd is. De CFH is verder van oordeel dat de productiviteitskosten in de base-case analyse meegenomen hadden moeten worden.



#### 4.h. Discontering

De kosten worden gediscoteerd met 4% en de effecten met 1.5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering.

#### 4.i. Modelstructuur

AMC gebruikt modellering voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van ERT versus geen behandeling omdat de kosten en effecten op basis van het uitkomstenonderzoek indicatie bias zullen bevatten. De patiënten in de NH groep zullen jongeren en gezondere patiënten betreffen dan de patiënten in de ERT groep. De retrospectieve dataverzameling (incidentie van symptomen, complicaties en dood) geven de mogelijkheid een geboorte cohort te simuleren met een markovmodel om zo de invloed van indicatie bias te vermijden.

De modelstructuur van de aanvrager is een markovmodel met een levenslange tijdschizont startend vanaf geboorte (asymptotisch) tot dood of 70 jaar (wat zich als eerste voordoet).

De volgende 11 gezondheidstoestanden worden onderscheiden:

- Geen symptomen (geen linkerventrikel hypotrofie, chronisch nierfalen of wittestofafwijkingen)
- Acroparesthesie
- Symptomen (linkerventrikel hypotrofie, chronisch nierfalen fase 1-4, of wittestofafwijkingen)
- Eindstadium nierfalen (chronisch nierfalen fase 5, dialyse of transplantatie)
- Cardiovasculaire complicatie(s)
- Cerebrovasculaire accident (beroerte, diagnose door neuroloog)
- Eindstadium nierfalen en cardiovasculaire complicatie(s)
- Eindstadium nierfalen en CVA
- Cardiovasculaire complicatie(s) en CVA
- Eindstadium nierfalen en cardiovasculaire complicatie(s) en CVA
- Sterfte

De volgende aannames met betrekking tot overgang tussen de gezondheidstoestanden zijn gedaan:

- patiënten gaan van “geen symptomen” naar “acroparesthesie” of “symptomen”
- patiënten gaan van “symptomen” naar de enkele complicatie toestanden
- patiënten gaan van de enkele complicatie naar dubbele complicatie toestanden
- patiënten gaan van de dubbele complicatie toestanden naar de drievoudige complicatie toestanden
- in alle toestanden kunnen patiënten sterven
- patiënten met eindstadium nierfalen kunnen weer terug gaan naar de toestand “symptomen” als ze een niertransplantatie hebben ondergaan

De effectparameter jaren zonder orgaanschade komt overeen met het aantal jaren in de toestanden “geen symptomen”, “acroparesthesie” en “symptomen”. De cyclusduur is 1 jaar. In de base case analyse komen patiënten (mannen en vrouwen) in het model vanaf geboorte, en ERT wordt gestart zodra zich symptomen voordoen. In figuur 1 staat een deel van het model schematisch weergegeven. De validiteit van de gebruikte overgangskansen is geëvalueerd door de modelresultaten te vergelijken met gegevens uit de literatuur zoals uitgebreid beschreven in appendix 3.8 van het dossier. De plausibiliteit van ziekte progressie en patiënten verdelingen over de gezondheidstoestanden is geëvalueerd door een drietal lokale experts (C Hollak, G Linthorst, S Rombach).

#### Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen modelstructuur.

#### 4.j. Inputparameters

De transitiekansen zoals gebruikt in het Markovmodel zijn gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. In tabellen 9a tot en met 9c staan de jaarlijkse transitiekansen weergegeven. Multipole logistische regressie is gebruikt om de kans op eerste, tweede en derde complicaties te schatten met ERT behandelduur, leeftijd en geslacht als voorspellende variabelen. In eerste instantie is een multipole logistische regressie analyse van het krijgen van een complicatie verricht waarbij ERT behandeling als een dichotome variabele werd toegevoegd. Echter, het wel of niet

behandeld worden met ERT bleek in dit geval niet bij te dragen aan de voorspelling voor het krijgen van een complicatie. Aangezien de ziekte van Fabry een chronische ziekte is waarbij er stapeling optreedt van sfingolipiden werd de hypothese overwogen of langdurig moet worden behandeld alvorens een effect op lange termijn zichtbaar wordt. Hoewel het gebruikelijker is om dan Cox-regressie te gebruiken met ERT behandelduur als één van de predictoren van de tijd tot het optreden van een complicatie als uitkomstmaat, werd niet voldaan aan de assumptie van proportional hazards in het Cox regressie model. Daarop is ERT behandelduur wel als predictor gehandhaafd, maar is opnieuw logistische regressie toegepast met het verkrijgen van een complicatie als uitkomstmaat. Inderdaad bleek dat ERT duur bijdroeg aan de predictie van het ontstaan van complicaties.

Het regressie model genereerde de kans om in een bepaalde gezondheidstoestand te verkeren voor mannen of vrouwen op een bepaalde leeftijd en een bepaalde ERT behandelduur. Er werden vervolgens constante jaarlijkse kansen geschat onafhankelijk van leeftijd en ERT duur. Dit omdat een markovmodel geen geheugen heeft betreffende de ziektegeschiedenis van een patiënt, en patiënten op verschillende leeftijden en met verschillende ziekteduur in een nieuw ziektestadium komen. Voor de NH (onbehandelde) groep werd de tijd tot de volgende gezondheidstoestand bepaald door middel van een Kaplan-Meier analyse met behulp van de retrospectieve data uit het uitkomstenonderzoek over het natuurlijk beloop van de ziekte. Allereerst is de overgangskans van een symptoom naar een eerste complicatie bepaald of van eerste naar een tweede complicatie. Daarna is deze kans vermenigvuldigd met de proportie van een bepaalde complicatie in het Nederlandse Fabry cohort, voor mannen en vrouwen apart. Bijvoorbeeld: 22 mannen met symptomen ontwikkelden een complicatie: 3/22 ESRD, 13/22 cardiale complicaties, 5/22 CVA, 1/22 overlijden. Deze proporties zijn vermenigvuldigd met de kans op een eerste complicatie voor mannen.

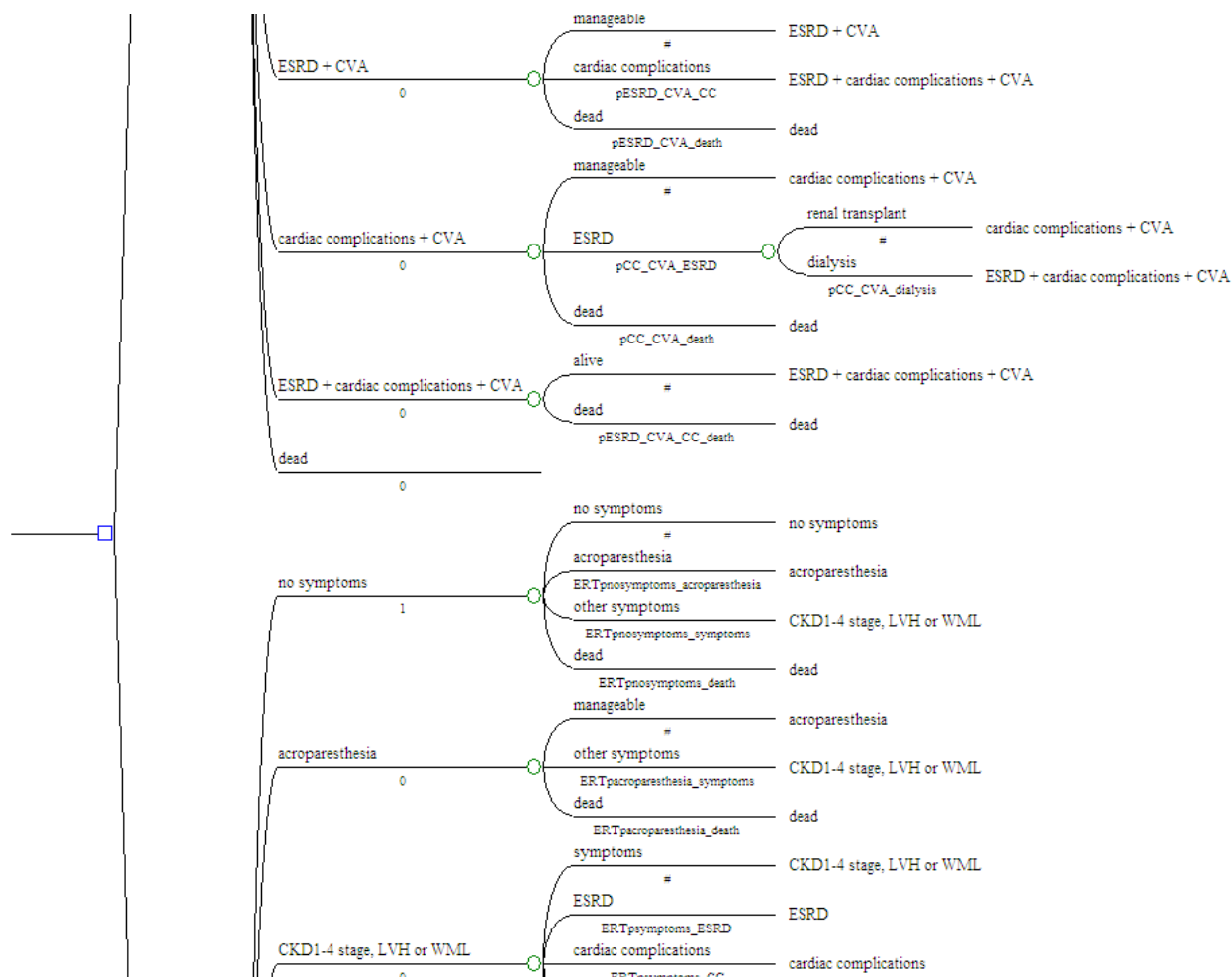
Voor de berekening van behandelingseffect op het ziektebeloop bij start ERT behandeling, werd de mediane behandelduur binnen elke toestand berekend en de odd's ratio werd vervolgens gebruikt om de relatieve risico reductie gedurende die periode te berekenen. De jaarlijkse risico reductie werd dan berekend met de Markov cyclus correctie factor volgens Brigg's & Sculpher.<sup>16</sup> De jaarlijkse kans bij start ERT behandeling is dan de jaarlijkse kans in dezelfde toestand vermenigvuldigd met 1-relatieve risicoreductie.

De kans op overlijden is berekend zoals ook de kans op een van de andere complicaties is berekend. Omdat ook in de gezonde populatie de kans op sterfte met de leeftijd toeneemt, is de kans op overlijden vergeleken met die van de Nederlandse bevolking. Indien de sterftetekans in een bepaalde cyclus (oftewel leeftijd) van het Markov model lager werd dan verwacht op basis van gegevens beschikbaar via CBS, bijvoorbeeld bij jonge patiënten of als gevolg van de behandeling, werd de kans op overlijden (1-kans op overleven) volgens het CBS aangehouden (www.cbs.nl, overlevingskansen, January24th 2011).

De kosten die als input voor het model zijn gebruikt werden reeds beschreven in tabel 7 in paragraaf 3.e. In tabel 10 staan de utiliteiten die zijn gebruikt als input van het model. Zoals al eerder beschreven zijn voor de base-case analyse de UK EQ-5D scoringsprofielen gebruikt. De Nederlandse utiliteiten zijn in gevoeligheidsanalyses onderzocht.

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de inputparameters voldoende uitgewerkt zijn, echter de Nederlandse EQ-5D scoringsprofielen hadden in de base-case analyse gebruikt moeten worden.



Figuur 1 Een snapshot van de modelstructuur

Tabel 9a. Jaarlijkse beta-distributed overgangskansen voor onbehandelde en behandelde mannen

Transitie	Jaarlijkse kans NH mannen	95% BI	Jaarlijkse kans ERT mannen	95% BI
Geen symptomen > Acroparesthesie	0.0830	0.0027-0.2852	0.0830	0.0035-0.2642
Acroparesthesie > symptomen	0.0711	0.0019-0.2354	0.0711	0.0020-0.2409
Acroparesthesie > sterfte	CBS	CBS	CBS	CBS
Geen symptomen > symptomen	0.0391	0.0008-0.1432	0.0391	0.0008-0.1432
Symptomen > ESRD	0.0020	0.0000-0.0076	0.0017	0.0000-0.0059
Symptomen > CC	0.0097	0.0003-0.0354	0.0085	0.0002-0.0324
Symptomen > CVA	0.0034	0.0001-0.0127	0.0029	0.0001-0.0108
Symptomen > Sterfte	0.0006	0.0000-0.0021	0.0006	0.0000-0.0022

CBS: mortaliteitsdata gebaseerd op de algemene populatie werden gebruikt voor dit ziektestadium

Tabel 9b. Jaarlijkse beta-distributed overgangskansen voor onbehandelde en behandelde vrouwen

Transitie	Jaarlijkse kans NH vrouwen	95% BI	Jaarlijkse kans ERT vrouwen	95% BI
Geen symptomen > Acroparesthesie	0.0472	0.0008-0.1662	0.0472	0.0012-0.1620
Acroparesthesie > symptomen	0.1018	0.0025-0.3781	0.1018	0.0028-0.3216
Acroparesthesie > sterfte	CBS	CBS	CBS	CBS
Geen symptomen > symptomen	0.0391	0.0009-0.1341	0.0391	0.0009-0.1251
Symptomen > ESRD	0.0018	0,0000-0.0072	0.0016	0.0000-0.0065
Symptomen > CC	0.0071	0.0001-0.0275	0.0062	0.0002-0.0268
Symptomen > CVA	0.0027	0.0001-0.0097	0.0024	0.0001-0.0093

Symptomen > sterfte	CBS	CBS	CBS	CBS
---------------------	-----	-----	-----	-----

CBS: mortaliteitsdata gebaseerd op de algemene population werd gebruikt voor dit ziektestadium

*Tabel 9c. Jaarlijkse beta-distributed overgangskansen voor onbehandelde en behandelde mannen en vrouwen*

Transitie	Jaarlijkse kans NH	95% BI	Jaarlijkse kans ERT	95% BI
ESRD > CC	0.0133	0.0004-0.0462	0.0086	0.0002-0.0316
ESRD > CVA	0.0098	0.0002-0.0344	0.0063	0.0002-0.0260
ESRD > sterfte	0.0169	0.0004-0.0648	0.0109	0.0003-0.0425
CC > ESRD	0.0077	0.0003-0.0316	0.0050	0.0001-0.0186
CC > CVA	0.0118	0.0006-0.0526	0.0077	0.0002-0.0285
CC > sterfte	0.0206	0.0008-0.0706	0.0134	0.0003-0.0519
CVA > ESRD	0.0070	0.0002-0.0266	0.0045	0.0001-0.0168
CVA > CC	0.0146	0.0003-0.0620	0.0094	0.0002-0.0321
CVA > sterfte	0.0186	0.0005-0.0655	0.0120	0.0003-0.0397
2 complicaties > 3 <sup>e</sup> C	0.1379	0.0167-0.3565	0.1379	0.0216-0.3506
2 complicaties > sterfte	0.4068	0.1438-0.7065	0.4068	0.1512-0.7009
3 complicaties > sterfte	0.4068	0.1228-0.6943	0.4068	0.1327-0.6961

*Tabel 10 Utiliteiten per ziektestadium en per populatie*

	N	Land	Gemiddelde utiliteit	Bias corrected and accelerated 95% lower confidence limit (BCaLCL)	Bias corrected and accelerated 95% upper confidence limit (BCaUCL)
Asymptotisch	19	UK	0.874	0.804	0.934
		NL	0.889	0.824	0.945
Symptomatisch	55	UK	0.762	0.699	0.822
		NL	0.797	0.738	0.849
Een complicatie	18	UK	0.744	0.658	0.821
		NL	0.780	0.705	0.847
Meer complicaties	5	UK	0.584	0.378	0.790
		NL	0.660	0.474	0.840
Totaal	97	UK	0.772	0.729	0.815
		NL	0.805	0.765	0.844

#### 4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- De keuze van disconteringspercentage (geen discontering versus disconteren van effecten 1,5% en kosten 4%)
- De kosten van ERT behandeling per jaar (minus €50.000)

Het is alleen interessant om univariate gevoeligheidsanalyses uit te voeren voor parameters die tussen beide groepen verschillen, de kosten van ERT behandeling bijvoorbeeld. De onzekerheid rond de overgangskansen wordt verder bestudeerd in een probabilistische gevoeligheidsanalyse.

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat voldoende univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd.

#### 4.l. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager deed probabilistische gevoeligheidsanalyses om de onzekerheid omtrent de transitiekansen te bepalen met behulp van Monte Carlo simulaties (gebaseerd op bètaverdelingen gedefinieerd door alpha en bèta die de kans op complicaties weergeven). Voor elk van de 1.000 runs in de simulatie, werd de net cost benefit van ERT versus geen ERT bepaald, gegeven willingness to pay levels van 20.000 tot 10.000.000 euro per QALY.

Om het relatieve belang van de onzekerheden rondom de verschillende overgangskansen in de basisanalyse met het Markov model nader toe te lichten, heeft de aanvrager een aanvullende ‘backward stepwise’ logistische regressieanalyse uitgevoerd met alle probabilistische overgangskansen als predictoren en de gedichotomiseerde netto monetaire opbrengsten uit het Markov model als afhankelijke variabele, op basis van een Monte Carlo simulatie met 1000 runs (van telkens 10 trekkingen uit alle verdelingen per run).

De gedichotomiseerde netto monetaire opbrengst is bepaald door

- i) het verschil in kosten tijdens het leven tussen behandelde en onbehandelde patiënten af te trekken van het product van het verschil in QALY’s tijdens het leven enerzijds en de willingness-to-pay per QALY (WTP) anderzijds (delta QALY \*WTP minus delta kosten) en
- ii) het resultaat te dichotomiseren door aan de positieve respectievelijk negatieve opbrengsten een 1 dan wel 0 toe te kennen. Een 1 betekent in dat geval dat de behandeling met ERT bij de gegeven WTP doelmatig is.

**Conclusie:**

De CFH kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses.

**4.m. Scenario analyses**

De volgende scenario analyses werden uitgevoerd:

- 1) startleeftijd ERT wordt op 40 jaar gezet. In het uitkomstenonderzoek was de gemiddelde leeftijd bij start ERT 40.6 jaar voor zowel mannen als vrouwen. Men verwacht echter dat door een grotere bewustwording de leeftijd van diagnose steeds eerder zal zijn. Daarom is in de base- case analyse aangenomen dat gestart wordt met behandeling zodra er symptomen zijn.
- 2) lagere kwaliteit van leven gedurende natuurlijk beloop. Dit is gebaseerd op de literatuur<sup>10</sup>, waar de utiliteit bij onbehandelde patiënten 0,1 lager lag dan de behandelde groep (0,64 versus 0,74).
- 3) alleen inclusie van patiënten met de klassieke mutatie. Patiënten met de atypische mutatie hebben een langzamere progressie dan de klassieke mutatie.<sup>17</sup> De jaarlijkse kansen werden bepaald door de atypische patiënten eruit te laten.
- 4) het natuurlijk beloop van de ziekte indien alle patiënten behandeld worden met ACE-inhibitoren of Angiotensine-receptor blockers (ARB).
- 5) De ernstig zieke patiënten (met 2 complicaties) worden niet behandeld met ERT.
- 6) Inclusie indirecte niet-medische kosten.

**Conclusie:**

De CFH kan zich vinden in de gekozen scenario- analyses.

**5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek**

**5.a Incrementele en totale effecten**

In figuur C van het dossier presenteert de aanvrager de kansen (om in elke gezondheidstoestand te verkeren) gedurende de tijd (70 jaar) voor de NH en ERT groep en voor mannen en vrouwen afzonderlijk. Hieruit valt af te leiden dat de verschillen in effect tussen behandelen en niet behandelen minimaal zijn omdat de curven niet veel van elkaar verschillen. In tabel 11 worden de effecten gepresenteerd in de vorm van aantal jaren zonder orgaanschade en QALY 's van de twee behandelarmen. Behandeling met agalsidase alfa of bèta leidt tot 0,7 extra jaren zonder orgaanschade (0,8 bij mannen en 0,6 bij vrouwen) en 0,7 extra QALY 's (0,8 bij mannen en 0,7 bij vrouwen) bij discontering. Daarnaast zijn de aantallen ook weergegeven zonder discontering.

*Tabel 11 Incrementele effecten van behandeling met agalsidase alfa of bèta versus standaard behandeling*

	Discontering 1.5%			Discontering 0%		
	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil
<b>Mannen+vrouwen</b>						
Jaren zonder orgaanschade	36,9	36,1	0,7	56,5	55,0	1,5
QALY 's	32,1	31,3	0,7	50,2	48,6	1,6
<b>Mannen</b>						

Jaren zonder orgaanschade	36,2	35,4	0,8	55,1	53,5	1,6
QALY 's	31,7	30,9	0,8	49,5	47,8	1,7
<b>Vrouwen</b>						
Jaren zonder orgaanschade	37,7	37,1	0,6	58,2	56,9	1,3
QALY 's	32,6	31,9	0,7	51,1	49,7	1,4

**Conclusie:**

De CFH is van oordeel dat de incrementele en totale effecten goed zijn uitgewerkt.

**5.b Incrementele en totale kosten**

In Figuur A en B van het dossier staat het totale zorggebruik per ziektestadium gepresenteerd. De kosten en het zorggebruik is niet per behandelgroep geschat maar per ziektestadium. Tabel 12 beschrijft de totale en incrementele kosten van standaard behandeling ten opzichte van behandeling met agalsidase alfa of bèta. Bij een disconteringspercentage van 4% blijkt dat agalsidase alfa of bèta behandeling leidt tot €2.420.956 meer kosten dan standaardbehandeling over een periode van 70 jaar. Bij geen discontering is dat verschil bijna €10 miljoen.

*Tabel 10 Incrementele en totale kosten van behandeling met agalsidase alfa en beta versus standaard behandeling*

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil	Agalsidase alfa of bèta	Standaard behandeling	Vershil
Mannen+vrouwen	€ 2.504.727	€ 83.772	€ 2.420.956	€ 9.918.352	€ 270.964	€ 9.647.388
Mannen	€ 2.433.824	€ 85.305	€ 2.348.519	€ 9.615.920	€ 272.892	€ 9.343.082
Vrouwen	€ 2.516.273	€ 81.624	€ 2.434.649	€ 10.056.623	€ 267.517	€ 9.789.106

**Conclusie:**

De CFH is van oordeel dat de incrementele en totale kosten goed zijn uitgewerkt.

**5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's**

*Tabel 11 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling*

ICER	Discontering	Geen discontering
<b>Mannen+vrouwen</b>		
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€ 3.318.239	€ 6.560.885
Incrementele kosten per QALY	€ 3.282.252	€ 6.065.529
<b>Mannen</b>		
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€ 2.982.022	€ 5.917.091
Incrementele kosten per QALY	€ 2.947.380	€ 5.451.797
<b>Vrouwen</b>		
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€ 3.797.767	€ 7.527.013
Incrementele kosten per QALY	€ 3.742.702	€ 6.955.612

De kosteneffectiviteitsratio van agalsidase alfa of bèta behandeling ten opzichte van standaardbehandeling is € 3.3 miljoen per QALY (tabel 11).

**5.d Univariate gevoeligheidsanalyses**

In de univariate gevoeligheidsanalyse is bekeken wat de invloed is van een 25% verlaging (=€50.000) van de ERT behandelkosten op de definitieve resultaten. Deze parameter blijkt van grote invloed, want de ICER verlaagt ook met 25% (naar € 2.43 miljoen per QALY met discontering).

**Conclusie:**

De CFH is van oordeel dat de gevoeligheidsanalyses voldoende zijn uitgevoerd.

De CFH is van oordeel dat de ERT behandelkosten de belangrijkste driver zijn voor de hoogte van de ICER, zeker gezien het feit dat alle andere kosten gerelateerd zijn aan ziektestadium en de overgangskansen tussen beide behandelingen niet veel verschillen.

**5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses**

Uit de cost-effectiveness acceptability curves zoals gepresenteerd in Figuur D van het dossier blijkt de onzekerheid rondom de overgangskansen na Monte-Carlo simulatie. De kans dat ERT kosteneffectief is bij een willingness to pay van € 500.000 per QALY is minder dan 20%. Bij een drempelwaarde van €10 miljoen per QALY is de kans dat ERT kosteneffectief is 44%. De resultaten zijn erg gevoelig voor de inputwaarden van transitiekansen want op basis van de bèta-verdelingen is de kans 50% dat ERT kosteneffectief is bij een drempelwaarde van €37,5 miljoen.

Uit de aanvullende 'backward stepwise' logistische regressieanalyse komt naar voren dat de onzekerheden rondom de overgangskansen pas van invloed zijn ( $p < 0.001$ ) op de beslissing of ERT als doelmatig kan worden aangemerkt vanaf WTP-waarden van ongeveer 1 miljoen euro per QALY of hoger. Met andere woorden, het model is ongevoelig voor de onzekere overgangskansen voor de gangbare WTP-waarden per QALY.

**Conclusie:**

De CFH is van oordeel dat de aanvrager de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse voldoende heeft beschreven.

**5.f. Scenario analyses**

*Tabel 12 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling resulterend uit scenario- analyses (in miljoenen euro's)*

ICER	Base-case (met discounting)	S1: start ERT bij 40 jaar	S2: lagere KvL tijdens NH	S3: alleen klassieke mutatie	S4: ACE-ARB tijdens NH	S5: geen ERT indien 2 complicaties	S6: inclusie indirecte kosten
<b>Mannen+vrouwen</b>							
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€3,3	€ 3.7	-	€ 3.3	€ 293	€ 3,3	€ 3,3
Incrementele kosten per QALY	€3,3	€ 2.2	€ 0.5	€ 3.0	€ 12	€ 3,3	€ 3,3
<b>Mannen</b>							
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€3,0	€ 3.1	-	€ 2.9	€ 230	€ 3,0	€ 3,0
Incrementele kosten per QALY	€3,0	€ 2.1	€ 0.5	€ 2.7	€ 7.6	€ 3,0	€ 3,0
<b>Vrouwen</b>							
Incrementele kosten per jaar zonder orgaanschade	€3,8	€ 4.1	-	€ 3.7	€ 385	€ 3,8	€ 3,8
Incrementele kosten per QALY	€3,7	€ 2.4	€ 0.5	€ 3.5	€ 22	€ 3,7	€ 3,8

In tabel 12 worden de resultaten van de verschillende scenario- analyses beschreven. Scenario 5 en 6 zijn echter nog niet eerder beschreven en het scenario om naar de AMC patiënten populatie van december 2010 te kijken ontbreekt ook. In alle scenario's blijft de ICER tussen de 2 en 4 miljoen euro per QALY liggen behalve bij scenario 2 en 4. Als zoals in scenario 2 de utiliteiten worden verlaagd voor de natuurlijk beoogde groep dan dalen de ICER's naar circa 0,5 miljoen euro. Uit scenario 4 blijkt ERT minder waarde te hebben als patiënten al ACE-inhibitoren of ARB gebruiken want dan daalt het aantal gewonnen jaren zonder orgaanschade naar 0,017 ten opzichte van 1,5 in de base-case analyse. Dit scenario dient echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden omdat de risicoreductie is gebaseerd op hazard ratios die bepaald zijn bij andere groepen

patiënten met cardiovasculair risico. Voor deze analyse is het effect van ACE/ARB op ziekteprogressie in deze patiëntengroep geëxtrapoleerd naar patiënten met de ziekte van Fabry. Of de risico-reductie van behandeling ACE/ARB bij patiënten met de ziekte van Fabry eenzelfde risico-reductie geeft als bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico is niet bekend. Studies naar het effect van ACE-ARB bij de ziekte van Fabry dienen dit te bevestigen.

ERT behandeling is het meest kosteneffectief bij mannen met de klassieke mutatie, zonder ACE-AT2 behandeling en een hogere utiliteitsscore ten opzichte van de NH groep en die ERT starten bij symptomen. ERT behandeling is het minst kosteneffectief bij vrouwen die behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors vanaf het moment dat zich symptomen voordoen.

#### Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de resultaten over scenario- analyses voldoende uitgewerkt zijn.

## 6. Overwegingen en conclusie

Het AMC claimt dat het gebruik van agalsidase alfa of bèta bij de behandeling van de ziekte van Fabry de progressie naar eerste en tweede complicaties (gerelateerd aan falen van nieren, hart en hersenen) vertraagt in vergelijking met geen behandeling. In het vroege symptomatische stadium kan ERT behandeling de progressie van linkerventrikelmassa bij mannen verbeteren en kan behandeling bijdragen aan een stabilisatie van nierfunctie en linkerventrikelmassa bij vrouwen. De resultaten laten zien dat ondanks het gebruik van agalsidase alfa of bèta bij de behandeling van de ziekte van Fabry bij mannen progressie van verminderde nierfunctie en hartgrootte optreedt en dat wittestofafwijkingen en klinische complicaties zich blijven ontwikkelen. Bij de vrouwen die behandeld werden bleven nierfunctie en hartgrootte stabiel, terwijl er ondanks de behandeling wel een ontwikkeling was van wittestofafwijkingen en klinische complicaties. Er werd geen verschil waargenomen in de duur tot de eerste complicatie tussen beide groepen ( $p=0.69$ ), ook niet als de atypische patiënten buiten beschouwing werden gelaten ( $p=0.28$ ). De odds ratio voor het ontwikkelen van een eerste complicatie nam toe met de leeftijd (OR 1,05 (95% BI: 1.0- 1,1) per jaar,  $p=0,012$ ), en nam af bij een langere ERT behandelduur (OR 0,82 (95% BI: 0,68-0,96) per jaar met ERT,  $p=0,015$ ) onafhankelijk van geslacht. ERT behandelduur bleek ook significant bij te dragen aan de ontwikkeling van een tweede complicatie (OR 0,52 (95% BI: 0,31-0,88), per jaar met ERT,  $p=0,014$ ). De kwaliteit van leven wordt beter gewaardeerd in het asymptomatisch stadium dan in alle daarop volgende ziektestadia. De utiliteiten dalen slechts een klein beetje bij verandering van symptomatische naar een enkele complicatie, maar de utiliteiten dalen sterk als zich meerdere complicaties voordoen. De jaarlijkse kosten van ERT behandeling zijn vele malen hoger dan de kosten van monitoring en ondersteunende zorg. De kosten van ziekenhuisopnames stijgen naarmate de patiënt zich in een meer progressief ziektestadium bevindt.

De CFH concludeert dat de doeltreffendheid van het gebruik van agalsidase alfa of bèta voor de behandeling van de ziekte van Fabry in de klinische praktijk voldoende door de aanvrager onderbouwd is.

Het AMC claimt dat agalsidase alfa en bèta slechts een kleine gezondheidswinst laten zien in een cohort van geboorte tot 70 jaar waarbij patiënten met ERT starten zodra zich symptomen voordoen. De extra jaren zonder orgaanschade is 1,5. Omdat ERT een kostbare behandeling is resulteert dit in ICER's van miljoenen euro's. Er is niet gekeken naar een verschil tussen behandeling met agalsidase alfa en bèta omdat hier nog te weinig over bekend is. Vanwege de hoge kosten die gepaard gaan met deze behandeling is het van belang het gebruik te beperken tot die groepen die er het meeste baat bij hebben.

De kosteneffectiviteitsratio van agalsidase alfa of bèta versus standaardbehandeling in de base-case analyse is € 3,3 miljoen per QALY. De ICER 's zijn gevoelig voor verandering van agalsidase alfa en bèta medicatiekosten, transitiekansen, utiliteiten en het wel of niet meenemen van ACE-inhibitors of ARB behandeling. ERT behandeling is het meest kosteneffectief bij mannen met de klassieke mutatie die ERT starten bij symptomen, niet behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors en een hogere utiliteitsscore hebben ten opzichte van de NH groep. ERT behandeling is het minst kosteneffectief bij vrouwen die behandeld worden met ACE-AT2 inhibitors vanaf het moment dat zich symptomen voordoen.

De CFH concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager voldoende onderbouwd is.



Oordeel CFH over claim van de aanvrager:

De CFH vindt dat de resultaten uit het uitkomstenonderzoek voldoende onderbouwing bieden voor de vaststelling van de kosteneffectiviteit en de doeltreffendheid van agalsidase alfa en bèta gebruik bij patiënten met de ziekte van Fabry in de Nederlandse klinische praktijk.

## 7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme®) bij de indicatie ziekte van Fabry: herziene versie. Diemen: CVZ; 2007.
2. Vraagstelling doelmatigheidstoets agalsidase alfa en beta versie CFH 23-6-06, CVZ
3. Replagal. Samenvatting van de productkenmerken.  
[www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000369/WC500053612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf).
4. Fabrazyme. Samenvatting van de productkenmerken.  
[www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000370/WC500020547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf).
5. Wilcox,W.R., Oliveira,J.P., Hopkin,R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol.Genet.Metab* 2008, 93, 112-128.
6. Sims,K., Politei,J., Banikazemi,M. et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009, 40, 788-794.
7. Schiffmann,R., Warnock,D.G., Banikazemi,M. et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol.Dial.Transplant.*2009, 24, 2102-2111.
8. Ortiz,A., Cianciaruso,B., Cizmarik,M. et al. Endstage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2010, 25, 769-775.
9. Vedder,A.C., Linthorst,G.E., Houge,G., et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS.One.* 2007, 2, e598.
10. Hoffmann,B., Garcia de,L.A., Mehta,A. et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J.Med.Genet.* 2005, 42, 247-252.
11. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab.* 2010;99:367-73.
12. Dolan,P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med.Care* 1997, 35, 1095- 1108.
13. Lamers L.M., Stalmeier.P.F.M., McDonnell J. et al. Kwaliteit van leven in economische evaluaties: het Nederlands EQ-5D-tarief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005, 9 juli; 149(28), 1574-8.
14. kostenhandleiding
15. Asselman. *Kostprijzen in ziekenhuizen.* 2008. Bohn Stafleu van Loghum. Ref Type: Generic
16. Briggs,A. & Sculpher,M. (1998) An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.*, 13, 397-409.
17. Aerts,J.M., Groener,J.E., Kuiper,S. et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2008, 105, 2812-2817.

**Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Weesgeneesmiddelen'**

**Feitelijk kostenbeslag rapport agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de indicatie ziekte van Fabry**

**1. Inleiding**

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de werkelijke kosten van agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen vastgelegde kosten criterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waarde bepaling, het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse de basis voor het besluit over continuering van opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen) en, in geval van een weesgeneesmiddel, het aantal academische ziekenhuizen waar behandeling plaatsvindt en het aantal patiënten per behandelend academisch ziekenhuis. Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moest worden opgenomen.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de continuering van opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

**2. Uitgangspunten**

*2.1 Indicatie*

Agalsidase alfa en bèta zijn geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan  $\alpha$ -galactosidase A).

Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen

Agalsidase alfa en bèta worden per 1 februari 2002 vergoed vanuit een subsidieregeling voor weesgeneesmiddelen aangezien de therapeutische waarde en doelmatigheid nog niet geheel duidelijk waren. Het doel van deze subsidie was dan ook om de therapeutische waarde en de doelmatigheid van de behandeling in de praktijk te onderzoeken terwijl tegelijkertijd de betreffende patiënten behandeld konden worden met het enig voor deze ziekte beschikbare middel.<sup>1</sup> Agalsidase alfa en bèta zijn in juni 2007 voorlopig opgenomen in de NZa beleidsregel Weesgeneesmiddelen (100% vergoeding). Op t=0 is voor agalsidase alfa een meerwaarde vastgesteld bij de behandeling van de ziekte van Fabry ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Op t=0 is voor agalsidase bèta ook een meerwaarde vastgesteld bij de behandeling van de ziekte van Fabry ten opzichte van een behandeling zonder enzymtherapie. Er waren op t=0 nog onvoldoende gegevens om een uitspraak te kunnen doen over eventuele verschillen in werkzaamheid/effectiviteit tussen agalsidase alfa en bèta of over de juiste onderhoudsdosering.

*2.2 Aantal patiënten*

Voor een bepaling van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar (=2010) van de voorlopige opname is behandeld wordt gebruik gemaakt van data van het AMC, die het expertise centrum heeft waar de Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry worden behandeld. Het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam is het enige ziekenhuis dat de indicatie stelt voor behandeling met agalsidase alfa en bèta. Daar wordt de behandeling opgestart en de follow-up verricht. Het aantal Nederlandse patiënten met de ziekte van Fabry die in 2007 behandeld werden met agalsidase alfa of bèta was 46.<sup>1</sup> Hiervan werden 14 patiënten behandeld met agalsidase alfa, 8 patiënten

## 2011087611 agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase beta (Fabrazyme) feitelijk kostenbeslag

met agalsidase bèta 0,2mg/kg en 24 patiënten werden behandeld met agalsidase bèta 1,0 mg/kg. Uit de AMC data (tabellen toegevoegd aan het dossier) blijken op 1 maart 2011 **49 patiënten** initieel met agalsidase alfa behandeld te worden (waarvan 2 patiënten jonger dan 18 jaar) en **21 patiënten** werden initieel met agalsidase bèta behandeld. De aanzienlijke stijging in aantal patiënten komt enerzijds doordat in 2010 via een nieuwe patiënt uit een grote familie veel nieuwe patiënten zijn gediagnosticeerd. Anderzijds is er meer aandacht gekomen voor de ziekte van Fabry en voor het AMC als verwijscentrum voor de ziekte van Fabry. Voor het feitelijk kostenbeslag zijn het aantal patiënten op t=3 van belang (dus juni 2010). Volgens de AMC data werden op 30 maart 2010, **63 patiënten** (inclusief 2 patiënten jonger dan 18 jaar) met agalsidase alfa of bèta behandeld. Een onderscheid tussen beide middelen wordt hierbij niet gemaakt. De behandelindicatie enzymtherapie zijn dezelfde voor agalsidase alfa en agalsidase bèta. De keuze wordt bepaald door voorkeur van de patiënt, gebruiksgemak, antistofvorming en biochemische respons. Een aantal patiënten is tussentijds van middel geswitcht vanwege nieuwe resultaten uit klinische trials of een wereldwijd tekort aan agalsidase bèta (eind juli 2009). Voor dit tekort bleek het aantal patiënten dat behandeld werd met agalsidase alfa 'slechts' **19** te zijn.

### *Dosering en duur van het gebruik*

De standaard dosering van agalsidase alfa is 0,2 mg per kg. lichaamsgewicht per 2 weken als intraveneuze infusie. De standaard dosering van agalsidase bèta is 1 mg per kg. lichaamsgewicht per 2 weken als intraveneuze infusie. Beide middelen zijn bedoeld als levenslange behandeling. Echter naar aanleiding van het uitkomstenonderzoek zullen de criteria in de toekomst worden aangescherpt middels door het AMC ontwikkelde stopcriteria. In die criteria wordt overwogen te stoppen met behandeling bij patiënten met klinische achteruitgang volgens deze criteria of bij wie zich eindorgaanfalen ontwikkelt of een comorbiditeit met een beperkte levensverwachting. Tot op heden werd een terughoudend beleid gevoerd bij deze patiënten maar ontbraken nog heldere criteria.

### *2.3 Kosten*

De gemiddelde A.I.P. prijs van agalsidase alfa van 3,5 mg is € 1910.

De gemiddelde A.I.P. prijs van agalsidase bèta 35 mg is €3739,56 en van agalsidase bèta 5 mg is €540.

De gemiddelde kosten per patiënt behandeld met agalsidase alfa worden geschat op **€198.744** per jaar (tabel 1). De gemiddelde kosten per patiënt behandeld met agalsidase bèta worden geschat op **€194.740** per jaar (tabel 2). Bij de berekening van deze kosten is uitgegaan van een gemiddeld gewicht van een volwassene van 70 kg. Het berekende (mediane) gewicht bij start therapie van de volwassen Fabry patiënten in het uitkomstenonderzoek is 70.5 (range 55-105) kg. Bij patiënten met fors overgewicht wordt de dosering obv mg/kg gevolgd tot een BMI van 30 kg/m<sup>2</sup>, het additionele gewicht boven een BMI van 30 wordt niet toegevoegd aan de te geven dosis.

*Tabel 1 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten agalsidase alfa per patiënt*

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per agalsidase alfa flacon	€ 1910		Informatie van Shire
Aantal mg agalsidase alfa per flacon	3,5	mg	Informatie van Shire
<b>Geneesmiddelkosten per mg</b>	<b>€ 546</b>		€ 1910/ 3,5 mg
Gemiddelde dosering per 2 weken per patiënt van 70 kg	14	mg	0,2*70
<b>Gemiddelde kosten per patiënt per jaar</b>	<b>€ 198.744</b>		€ 546 * 14 mg * 26 (frequentie)

*Tabel 2 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten agalsidase bèta per patiënt*

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per agalsidase bèta flacon	€ 3739,56		Z-Index
Aantal mg agalsidase alfa per flacon	35	mg	Z-Index
<b>Geneesmiddelkosten per mg</b>	<b>€ 107</b>		€ 3739,56/ 35 mg
Gemiddelde dosering per 2 weken per patiënt van 70 kg	70	mg	1*70
<b>Gemiddelde kosten per patiënt per jaar</b>	<b>€ 194.740</b>		€ 107 * 70 mg * 26 (frequentie)

### 3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van de omzetgegevens agalsidase alfa en bèta op basis van de netto verkoopbedragen (omzet) in 2010 zoals aangeleverd door de twee fabrikanten.

Agalsidase alfa: : 4.873 vials \* €1.910 = **€ 9.307.430.**

Agalsidase bèta: 366 vials (35 mg) \* € 3739,56= € 1.368.678.

1.016 vials (5 mg) \* € 540= € 548.640

€ 1.368.678 + € 548.640= **€ 1.917.318.**

Volgens de aanvrager komt off label gebruik van agalsidase alfa en bèta niet voor. Omdat agalsidase alfa en bèta slechts voor één indicatie geregistreerd staan en off label gebruik niet voorkomt volstaat voor het feitelijk kostenbeslag een overzicht van de omzetgegevens. De gegevens zoals hierboven beschreven betreffende agalsidase alfa zijn echter geen feitelijke omzetgegevens maar een schatting door middel van het werkelijk aantal gebruikte vials. De schattingen op basis van de NZa gegevens komen op €10 miljoen voor agalsidase alfa (tabel 3) en op €2.2 miljoen voor agalsidase bèta.

*Tabel 3 Omzetgegevens agalsidase alfa en bèta op t=3 (2010)*

Product	Omzet * €1.000*	Nacalculatie netto inkoopkosten NZa * €1.000
Agalsidase alfa	9.307	10.000
Agalsidase bèta	1.917	2.200

\* Bron: onbekend

In 2010 zou de agalsidase alfa omzet dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€9.3 en €10 miljoen** en van agalsidase bèta tussen de **€1.9 en €2.2 miljoen**. Het kostenbeslag voldoet daarmee aan het kostencriterium van € 600.000 per academisch centrum (alleen AMC).

### 4. Referenties

1. Kostenprognose agalsidase alfa (Replagal) en agalsidase bèta (Fabrazyme), 2007