

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en
Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2018052976

Datum 22 november 2018
Betreft GVS-beoordeling chenodeoxycholic acid Leadiant®

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

Onze referentie

2018052976

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 mei 2018 (CIBG-18-06295) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel chenodeoxycholic acid Leadiant® onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Geregistreerde indicatie

De volledig geregistreerde indicatie voor chenodeoxycholic acid Leadiant® is als volgt: *"Voor de behandeling van aangeboren defecten van de primaire galzuursynthese wegens deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (wat zich aandient als cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)) bij baby's, kinderen en adolescenten van 1 maand tot 18 jaar en volwassenen."*

Chenodeoxycholic acid Leadiant® is beschikbaar als harde capsules. Eén capsule bevat 250 mg chenodeoxycholzuur. De dosering voor volwassenen is drie maal per dag één capsule, totaal 750 mg per dag. Voor kinderen is de dosering 5-15 mg per kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over drie doses. Het betreft een weesgeneesmiddel.

Achtergrond

Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX) is een autosomaal recessief overervende stoornis in de galzuursynthese, berustend op een sterol-27-hydroxylase deficiëntie, waardoor de synthese van primaire galzuren geblokkeerd is met als gevolg een ernstig tekort aan chenodeoxycholzuur (CDCA).

Al sinds 1975 worden patiënten in Nederland behandeld met oraal toegediend CDCA. In Nederland was tot op heden geen geregistreerd CDCA beschikbaar voor deze indicatie en werd off label gebruik gemaakt van Xenbilox® dat uit het buitenland werd geïmporteerd. Daarvoor werden CTX-patiënten behandeld met Chenofalk®. Beide producten bevatten als werkzame stof chenodeoxycholzuur. Zowel Chenofalk® als Xenbilox® zijn niet meer verkrijgbaar op de Nederlandse markt. Recentelijk is een apotheekbereiding van CDCA capsules beschikbaar gekomen. In april 2018 heeft het Amsterdam UMC een magistrale bereiding met chenodeoxycholzuur afgeleverd aan hun eigen patiënten. Dit medicijn is in augustus, op verzoek van de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ),

weer teruggehaald door Amsterdam UMC.

De EMA heeft het weesgeneesmiddel chenodeoxycholic acid Leadiant® (CDCA Leadiant®) voor de indicatie CTX recent geregistreerd 'onder uitzonderlijke omstandigheden'. De registratie berust met name op twee retrospectieve eenarmige cohort studies waarin Xenbilox® (Nederlandse cohort) of een apotheekbereiding (Italiaanse cohort) is gebruikt. CDCA Leadiant® zelf is niet onderzocht in klinisch onderzoek.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
22 november 2018

Onze referentie
2018052976

GVS beoordeling

De fabrikant van CDCA Leadiant® heeft een aanvraag ingediend voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rvz).

Zorginstituut Nederland heeft vastgesteld dat geen ander middel voor de behandeling van cerebrotendineuze xanthomatose is opgenomen in het GVS. Chenodeoxycholzuur is daarom niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel dat opgenomen is in het GVS. Bekeken moet worden of dit product in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. De klinische data voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van CDCA is beperkt. Ondanks deze beperkingen is de registratieautoriteit toch tot een positief oordeel gekomen. De CHMP vindt dat een formele (vergelijkende) studie niet haalbaar is voor deze patiënten met CTX. Als argumenten zijn onder andere genoemd:

- Het gaat om een zeldzame aandoening met een progressief verloop. De presentatie van de symptomen kunnen verschillen afhankelijk van de ziektestadia.
- Als de symptomen te laat worden ontdekt kan dit leiden tot onomkeerbare schade, vooral aan het zenuwstelsel en aan bindweefsels. Deze schade kan niet op een later moment worden hersteld door verdere therapie.
- Het is aangetoond dat CDCA in meerdere gevallen zowel de biochemische als de klinische symptomen van deze ernstige invaliderende ziekte kan verbeteren. Het is ethisch gezien niet acceptabel om deze therapeutische effecten voor langer tijd een patiënt te onthouden.

Het Zorginstituut onderschrijft de redenering van de EMA. Verder heeft het Zorginstituut nog een aantal aanvullende overwegingen specifiek voor de Nederlandse situatie. Verschillende CDCA bevattende producten zijn sinds 1975 toegepast bij patiënten met CTX. Alle patiënten die bekend zijn met CTX, worden behandeld in of via een expertise centrum. Deze patiënten worden langdurig gemonitord. Er is geen reden om aan te nemen dat de effecten van de verschillende producten significant anders zijn. Ondanks de beperkte onderzoeksgegevens kan het toepassen van de stof chenodeoxycholzuur bij patiënten met CTX worden beschouwd als *well established use* van een bekende stof.

Op grond van bovenstaande overwegingen komt chenodeoxycholzuur in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Budget impact analyse

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten-aantallen, doseringen, marktpenetratie, therapietrouw etc. zal opname op lijst 1B van het GVS van CDCA Leadiant® bij cerebrotendineuze xanthomatose gepaard gaan met jaarlijkse meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €7,8 miljoen. Als Xenbilox® nog beschikbaar zou zijn en alle patiënten zouden met dat middel behandeld worden dan zou de budgetimpact ongeveer €2 miljoen bedragen. Als alle patiënten in de toekomst weer met de apotheekbereiding van het Amsterdam UMC behandeld zullen worden dan resulteert dat in een budgetimpact tussen de €1,1 en €1,4 miljoen. De kosten per volwassen patiënt

per jaar bedragen €153.500 bij behandeling met CDCA Leadiant® en €20.000 tot €25.000 per jaar bij behandeling met de apotheekbereiding. De kosten van Xenbilox® bedroegen circa €40.000 per volwassen patiënt per jaar. Uiteraard zijn de kosten van een geregistreerd middel altijd hoger mede vanwege de registratiekosten die ermee gemoeid zijn. Echter zal dat naar verwachting slechts een klein deel uitmaken van de totale kosten, zeker gezien het feit dat er geen nieuw onderzoek is gedaan voor CDCA-Leadiant® maar alleen gebruik gemaakt is van oude data.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
22 november 2018

Onze referentie
2018052976

Farmaco-economische analyse

Uit bovenstaande beschrijvingen komt naar voren dat de plaats van de behandeling van chenodeoxycholzuur in de Nederlandse praktijk volledig uitgekristalliseerd is en dat bij opname op bijlage 1B van CDCA-Leadiant® in de nabije toekomst, het alleen de apotheekbereiding zal vervangen. De werkzame stof van beide producten is vrijwel hetzelfde (namelijk chenodeoxycholzuur) en de CHMP heeft aangenomen dat er geen verschil in de werkzaamheid en bijwerkingen tussen verschillende producten zal zijn. Om deze redenen zal het enige farmaco-economische verschil tussen Chenodeoxycholic acid Leadiant®, de geïmporteerde producten (zoals Xenbilox®) en de apotheekbereiding een verschil in prijs zijn. Een volledige farmaco- economische analyse is daarmee in deze uitzonderlijke casus niet informatief noch relevant. Het verschil in prijs komt uit de budget impact analyse naar voren en geeft voor deze bijlage 1B aanvraag voldoende informatie. Een farmaco-economische analyse is daardoor niet door het Zorginstituut beoordeeld.

Consultatie van partijen

Tijdens de consultatie hebben de verschillende partijen gereageerd op het conceptrapport. Alle partijen zijn het eens dat de klinische effecten van CDCA uit de lang bestaande klinische praktijk onomstotelijk zijn bewezen.

CDCA als medisch specialistische zorg

Zowel de Zorgverzekeraars (ZN en de Vereniging Artsen Volksgezondheid (VAV)), de beroepsgroep (het Amsterdam UMC en expertisecentrum Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ)) als de patiëntenvereniging (VKS) vragen u in overweging te nemen om CDCA Leadiant® niet als GVS middel maar als medisch specialistische zorg aan te merken. ZN vraagt om alle dure weesgeneesmiddelen vanuit medisch specialistische zorg te bekostigen. ZN geeft verder aan dat door extramurale verstrekking via de openbare apotheek versnippering ontstaat en er te weinig ervaring met het geneesmiddel wordt opgebouwd en patiënten uit beeld raken. Het Amsterdam UMC vindt opname in het GVS minder aantrekkelijk vanwege de problemen met vergoeding voor patiënten in Wet langdurige zorg (WLZ) instellingen/bij langdurige opname in een ziekenhuis. Volgens het Amsterdam AMC leidt decentrale distributie van geneesmiddelen tot versnippering. Dit laatste kan zich uiten in verminderde toegankelijkheid voor patiënten en verminderd onafhankelijk toezicht op veiligheid en effectiviteit. Het expertise centrum CWZ geeft aan het eens te zijn met het voorstel van Amsterdam UMC om CDCA Leadiant® niet als GVS geneesmiddel maar als medisch specialistische zorg aan te merken mede omdat enkele Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG-artsen) hebben aangegeven een enorm kostenprobleem te hebben voor de CTX patiënten die in hun instelling verblijven.

Apotheekbereiding

Zowel ZN, VKS als de beroepsgroep juichen het initiatief van het Amsterdam UMC toe om CDCA magistraal te bereiden. VKS maakt zich zorgen over de hoge prijs van CDCA-Leadiant® en noemt deze kosten zelfs een bedreiging voor de langetermijn beschikbaarheid. ZN geeft aan dat wanneer een geregistreerd geneesmiddel op de markt komt, een bereiding niet meer is toegestaan, anders dan voor de eigen patiënten. Dit leidt volgens ZN in deze casus tot een maatschappelijk ongewenste situatie.

Het Amsterdam UMC geeft aan dat het werkt aan een dossier om de punten van de IGJ te weerleggen en hoopt op korte termijn de magistrale bereiding te hervatten. Zij draagt verschillende argumenten aan en vraagt om te bevorderen dat naast of in plaats van CDCA Leadiant® de apotheekbereiding beschikbaar blijft voor de patiënt. Zij geeft aan dat deze casus model staat voor vergelijkbare casussen in de toekomst. Om die reden zou volgens Amsterdam UMC een aanbeveling om de apotheekbereiding van CDCA te handhaven van bredere maatschappelijke waarde zijn.

Advies

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt Chenodeoxycholic acid Leadiant® niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A. Op basis van de genoemde overwegingen komt CDCA Leadiant® in principe wel in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Opname van dit middel op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten voor het GVS van circa €7,8 miljoen in het eerste jaar. Opname in het GVS past binnen uw beleid om off-label gebruik te minimaliseren en aan geregistreerde producten de voorkeur te geven. Echter, daar staat tegenover dat als alle patiënten in de toekomst weer met de apotheekbereiding behandeld zullen worden, dat resulteert in een veel lagere budgetimpact namelijk tussen de €1,1 en €1,4 miljoen. De kosten per volwassen patiënt per jaar bedragen €153.500 bij behandeling met CDCA Leadiant®, €20.000 tot €25.000 per jaar bij behandeling met de apotheekbereiding en dit was circa €40.000 per patiënt per jaar bij behandeling met Xenbilox®. Wij vinden het verschil in kosten tussen CDCA-Leadiant® en de apotheekbereiding dan wel Xenbilox® onacceptabel. De hoge prijs kan immers niet het gevolg zijn van heel hoge registratiekosten of ontwikkelkosten omdat de registratie is gebaseerd op oude studies betreffende Xenbilox® (Nederlandse cohort) en een apotheekbereiding (Italiaans cohort). Een studie met CDCA-Leadiant® is niet uitgevoerd. Wij vragen u om in overweging te nemen om te onderhandelen over de prijs van CDCA-Leadiant®, zodat het verschil in kosten tussen CDCA-Leadiant® en de apotheekbereiding aanzienlijk wordt gereduceerd.

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum

22 november 2018

Onze referentie

2018052976

Tot slot

Het Zorginstituut signaleert, net als de geconsulteerde partijen, dat het voorkomt dat een fabrikant een bestaand geneesmiddel alsnog laat registreren en daarbij vanwege de monopolie positie een prijsverhoging doorvoert die op geen enkele wijze in verhouding staat tot de inspanningen om het product geregistreerd te krijgen. De Adviescommissie Pakket (ACP) heeft deze en vergelijkbare ontwikkelingen geagendeerd. Deze commissie wil graag op dit onderwerp iets kunnen betekenen en gaat verkennen wat dit zou kunnen zijn. Inmiddels heeft een eerste openbare discussie in de ACP plaatsgevonden.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum

22 november 2018

Onze referentie

2018052976

GVS-rapport 18/09
chenodeoxycholzuur (Chenodeoxycholic acid
Leadiant®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 9 november 2018
Status Definitief

Colofon

| | |
|------------------|---|
| Zaaknummer | 2017015344 |
| Volgnummer | 2018017354 |
| Contactpersoon | mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris |
| Auteur(s) | mw. P.K. Cheung mw. S. Vijgen |
| Afdeling Team | Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde |

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Chenodeoxycholzuur (Chenodeoxycholic acid Leadiant®) ^[1]—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—6

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling budgetimpact—13
- 3.3 Beoordeling kosteneffectiviteit—14
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—15

4 Conclusie plaatsing in GVS—17

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas—19

6 Literatuur—21

1 Inleiding

In de brief van 15 mei 2018 verzoekt de minister voor Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel chenodeoxycholzuur (Chenodeoxycholic acid Leadiant®; CDCA-Leadiant®). De registratiehouder heeft een aanvraag ingediend voor de opname van dit middel in het GVS.

1.1 Chenodeoxycholzuur (Chenodeoxycholic acid Leadiant®) ^[1]

Samenstelling

Een geharde capsule bevat 250 mg chenodeoxycholzuur. Een verpakking bevat 100 capsules.

Geregistreerde indicatie

Chenodeoxycholic acid Leadiant® is geïndiceerd voor de behandeling van aangeboren defecten van de primaire galzuursynthese wegens deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (wat zich aandient als cerebrotendineuze xanthomatoze (CTX)) bij baby's, kinderen en adolescenten van 1 maand tot 18 jaar en volwassenen. Het betreft een weesgeneesmiddel.

Aard en beloop van de ziekte

Cerebrotendineuze xanthomatoze (CTX) is een autosomaal recessief overervende stoornis in de galzuursynthese, berustend op een sterol-27-hydroxylase deficiëntie. Het enzym dat de snelheid bepaalt in de galzuursynthese, het 7 α -hydroxylase, wordt in de normale situatie geremd (negatieve feedback) door het chenodeoxycholzuur. Wanneer deze remming wegvalt, door een deficiënt sterol-27-hydroxylase, worden grote hoeveelheden galalcoholen, cholestanol en cholesterol geproduceerd. Stapeling van deze laatste twee metabolieten in met name het centrale zenuwstelsel, de ooglenzen en de pezen kan leiden tot een klinisch beeld dat bestaat uit juveniel dubbelzijdig cataract, peesxanthomen, chronische diarree, progressieve neurologische en psychiatrische problemen. Onbehandelbare diarree treedt vaak, naast cataract en beginnende neurologische symptomen, al op jonge leeftijd op. Zonder behandeling presenteert CTX zich als een overwegend ernstige, progressieve neurometabole ziekte die tot een voortijdige dood kan leiden. Het fenotype is zeer divers, hetgeen de klinische diagnose bemoeilijkt. Dit geldt ook voor het fenotype binnen één familie.^[2]

Behandeling

Bij patiënten met CTX is, door de sterol-27-hydroxylase deficiëntie, de synthese van primaire galzuren geblokkeerd met als gevolg een ernstig tekort aan chenodeoxycholzuur (CDCA).

Al sinds 1975 worden patiënten in Nederland behandeld met oraal toegediend chenodeoxycholzuur (vervangingstherapie). Hierdoor wordt de remming van 7 α -hydroxylase hersteld en neemt daarmee tevens de productie van de toxische galzuur intermediären sterk af.^[3]

Dosering

Volwassenen 3 maal per dag 1 capsule van 250 mg (750 mg per dag) chenodeoxycholzuur.

Kinderen (1 maand-18 jaar): 5-15 mg per kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 3 doses.

- Dosisaanpassing is mogelijk op basis van leeftijd, serum cholestanol waarden, en excretie van galalcoholen gemeten in de urine. Voor een volwassene is de maximale dosering 1000 mg per dag (4 maal per dag 1 capsule van 250 mg chenodeoxycholzuur).
- Voor kinderen, adolescenten en volwassenen die geen capsules kunnen doorslikken en/of een dosering lager dan 250 mg moeten innemen, kan de capsule worden geopend de inhoud worden vermengd met 25 ml van een natrium bicarbonaat oplossing van 8,4% (1 mmol/ml). Dit mengsel, ad hoc bereid door de apotheek, is in een glazen fles gedurende maximaal 7 dagen stabiel bij kamertemperatuur.

Specifieke verplichtingen

Het gaat om een registratie van een weesgeneesmiddel onder bijzondere omstandigheden. Hierbij heeft de registratieautoriteit aanvullende eisen gesteld. Om de lange termijn gegevens van de veiligheid en werkzaamheid te verzamelen bij patiënten die behandeld worden met chenodeoxycholzuur, zal de vergunninghouder resultaten indienen op basis van een register van patiënten met sterol-27-hydroxylasedeficiëntie.

De verplichting van het uitvoeren van aanvullend onderzoek is een onderdeel van de markttoelating.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Indien geen sprake is van onderlinge vervangbaarheid wordt vervolgens beoordeeld wat de therapeutische waarde van chenodeoxycholzuur is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Voor de behandeling van 'cerebrotendineuze xanthomatose' is geen ander geneesmiddel opgenomen in het GVS, waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst.

Tot de registratie van Chenodeoxycholic acid Leadiant® werden CTX-patiënten behandeld met Chenofalk® of met Xenbilox®. Beide producten bevatten als werkzame stof chenodeoxycholzuur.

- Chenofalk® was in de jaren 90 geregistreerd als geneesmiddel voor het oplossen van cholesterolgalstenen. Voor deze toepassing is Chenofalk® in het GVS opgenomen geweest en wel in het cluster 0A05AAAO V, samen met producten die ursodeoxycholzuur bevatten. Sinds 2009 is Chenofalk® niet meer verkrijgbaar op de Nederlandse markt, dit middel is ook niet langer meer geregistreerd als geneesmiddel. Om die reden bevat het cluster 0A05AAAO V nu alleen producten met ursodeoxycholzuur (Grinterol®, Ursochol®, Ursodeoxycholzuur, Ursofalk®). Geen van deze producten met ursodeoxycholzuur is geregistreerd voor een toepassing bij CTX. Bovendien is halverwege de jaren 80 aangetoond dat ursodeoxycholzuur de productie van ongewenste metaboliëten bij deze patiënten niet remt.^[4]
- Xenbilox® is eveneens niet in de handel in Nederland. Dit product was tot voor kort verkrijgbaar in Duitsland en werd, met toestemming van de Inspectie, geïmporteerd voor individuele patiënten. Sinds de registratie van CDCA-Leadiant® in 2017 is dit product ook niet langer meer verkrijgbaar via het buitenland.

Recentelijk is een apotheekbereiding van CDCA capsule beschikbaar. In april 2018 heeft het Amsterdam UMC een magistrale bereiding met chenodeoxycholzuur afgeleverd aan hun eigen patiënten.^[5] Dit medicijn is in augustus, op verzoek van de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd, weer teruggehaald door Amsterdam UMC.^[6, 7] Op dit moment is het Amsterdam UMC bezig de kritiekpunten van de IGJ te weerleggen met de bedoeling om de magistrale productie weer te hervatten. Apotheekbereidingen zijn niet opgenomen in het GVS.

Samenvattend: zowel Chenofalk®, Xenbilox® als de magistrale apotheekbereiding met chenodeoxycholzuur zijn niet opgenomen in het GVS. Een beoordeling of CDCA-Leadiant® hiermee onderling vervangbaar is, is daarom niet aan de orde.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Niet van toepassing.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Chenodeoxycholzuur (CDCA-Leadiant®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel dat opgenomen is in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van het bovenstaande kan CDCA-Leadiant® niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of dit product in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3. Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Er zijn geen gerandomiseerde, gecontroleerde trials beschikbaar die zijn uitgevoerd met CTX patiënten. Voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van Chenodeoxycholic acid Leadiant® verwijst de aanvrager naar de data die zijn gebruikt bij de registratie van dit product door de EMA in 2017.^[8]

De belangrijkste klinische gegevens zijn afkomstig uit twee retrospectieve, eenarmige cohort studies: een cohort in Nederland met 35 patiënten (gemiddelde leeftijd 25,8 jaar; gemiddelde behandelduur 10,74 ± 6,66 jaar) en een tweede cohort in Italië met 28 patiënten (gemiddelde leeftijd 35 jaar; gemiddelde behandelduur 6,68 ± 5,26 jaar). In deze studies is CDCA-Leadiant® niet onderzocht. Als studiemedicatie is Xenbilox® (Nederlandse cohort) of een apotheekbereiding (Italiaanse cohort) gebruikt. Verder worden gegevens uit een literatuur review (39 case series en 31 case reports) als ondersteunend bewijs gebruikt.

Patiënten

Het betreft CTX patiënten die reeds bekend waren bij het expertisecentrum van Nederland of van Italië. Om betrokken te worden bij de retrospectieve analyse dienden de patiënten (2-75 jaar) tenminste één jaar bekend te zijn met de diagnose CTX en behandeld te worden met CDCA. Verder moest minimaal één meting beschikbaar zijn (serum cholestanolgehalte en/of urine excretie van galalcoholen) voorafgaande aan de behandeling met CDCA (nulmeting). In het Nederlandse cohort (n=35) bevonden zich 11 kinderen. Het Italiaanse cohort (n=28) bevatte uitsluitend volwassen patiënten.

Interventie

De Nederlandse patiënten gebruikten Xenbilox® als medicatie. De Italiaanse patiënten waren ingesteld op een apotheekbereiding met chenodeoxycholzuur die door de apotheek van het ziekenhuis was bereid. In beide cohorten was de gebruikte dosering 750 mg/dag voor volwassenen en 15 mg/kg/dag voor kinderen.

Controle

De werkzame stof CDCA wordt sinds 1975 in Nederland in de dagelijkse praktijk toegepast als eerste keus behandeling bij CTX. CDCA vormt hiermee de gebruikelijke behandeling voor deze aandoening. Het is weinig zinvol om verschillende producten van CDCA met elkaar te vergelijken.

In beide retrospectieve eenarmige cohort studies was geen controle groep opgenomen. Daarom werden de effecten na de behandeling vergeleken met de nulmeting (voor de start van de behandeling).

Uitkomstmaten

Er zijn geen specifieke gevalideerde uitkomstmaten voor CTX beschikbaar.

- Om de overproductie van galalcoholen en cholestanol te monitoren worden cholestanol (in serum) en galalcoholen (in urine) gemeten.
- Voor het evalueren van de klinische symptomen (neurologische afwijkingen en invaliditeit) wordt de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) en de RANKIN score gebruikt.
 - EDSS (scores van 0-10) is opgezet voor de evaluatie van beperkingen bij patiënten met multipele sclerose. Omdat de presentatie van CTX lijkt op de progressieve neurodegeneratieve presentie van MS, acht de CHMP/EMA de EDSS een bruikbare instrument om de neurologische beperkingen bij CTX te evalueren. De EDSS kwantificeert de beperkingen van de patiënten in 8 functionele systemen (piramidale, cerebellaire,

hersenslam, sensorische, darm- en blaas, visuele, cerebrale en andere). Een hogere score betekent meer beperkingen. Volgens de EMA verwijst een score van 1,0-4,5 naar patiënten die volledig ambulant zijn, en een afkappunt van 4 werd gekozen voor een onderscheid in matige tot significante invaliditeit als gevolg van de ziekte.

- RANKIN (score 0-6) is opgezet voor het meten van het dagelijkse leven bij mensen na een beroerte of neurologische aandoening. Een score van 0 betekent perfect gezond zonder symptomen en een score van 6 is de slechtste score (dood).

In beide schalen (EDSS en RANKIN) betekent een lagere score minder beperkingen en dus een betere toestand.

Naast de nulmeting moesten de patiënten tenminste nog 2 andere meetmomenten hebben. De tijdsduur tussen de bezoeken waren verschillend. Om zoveel mogelijk data te vergaren was de dataverzameling na de start van de behandeling niet beperkt tot 2 jaar zoals vermeld in het protocol. De resultaten hieronder tonen de data van het meest recente bezoek na (tenminste 2 jaar) behandeling met CDCA.

Resultaten

Gunstige effecten

| | Nederlandse cohort (CDCA-STUK-15-001) | | Italiaanse cohort (CDCA-STRCH-CR-14-001) | |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| | baseline | na CDCA (clinical current condition visit) | baseline | na CDCA |
| Serum cholestanol (gemid±sd) | n=23 72,104±38,413 micromol/l | n=23 9,096±6,538 micromol/l p<0,001 | n=22 3,626±1,492 mg/dl | n=22 0,943±1,276 mg/dl p<0,001 |
| Urine galalcoholen | Verhoogd bij 29/31 ptn (geen data bij 2 ptn) | Verhoogd bij 3/31 ptn (geen data bij 17 ptn) | Niet gemeten | Niet gemeten |
| EDSS schaal (gemid±sd) | n=26 1,62±1,88 | n=26 1,88±2,59 n.s. | n=26 3,50±1,53 | n=26 4,40±2,20 p<0,001 |
| RANKIN score (gemid±sd) | n=26 1,04±1,15 | n=26 1,12±1,34 n.s. | n=26 2,0±1,2 | n=26 2,5±1,4 p=0,001 |

Verder werd door behandeling met CDCA de chronische diarree bij de meeste patiënten verbeterd. In het Nederlandse cohort was diarree bij alle patiënten verdwenen en in het Italiaanse cohort was dat bij 14/26 patiënten het geval.

Samenvatting van de gunstige effecten van CDCA bij patiënten met CTX:

- De biochemische parameters verbeterden significant door de behandeling. Het verhoogde serum cholestanol normaliseerde: in het Nederlandse cohort daalde deze van 72,104±38,413 micromol/l bij baseline tot 9,096±6,538 micromol/l bij het laatste bezoek. In het Italiaanse cohort was dat gedaald van 3,626±1,492 mg/dl naar 0,943±1,276 mg/dl. Ook de verhoogde urine galalcoholen (alleen gemeten in het Nederlandse cohort) normaliseerde bij een groot deel van de patiënten. Bij 11/31 patiënten werd bij het laatste bezoek een verbetering in urine galalcoholen gemeten, dat

wil zeggen niet langer meer verhoogd. Drie mensen (10%) hielden een verhoogde urine galalcoholen en bij 17 patiënten (54,8%) waren geen gegevens van beschikbaar (gemiste data).

- de klinische symptomen, zoals gemeten met de EDSS en met de RANKIN score, bleven in het Nederlandse cohort min of meer gelijk na de behandeling met CDCA, de lichte stijgingen (0,26 punten bij EDSS en 0,08 bij RANKIN) waren niet significant. Dit betekent dat er nauwelijks verslechtering was opgetreden en dat de ziekte bij deze groep is gestabiliseerd. Deze gunstige effecten werden echter niet gemeten in het Italiaanse cohort: bij deze groep patiënten waren de symptomen wel toegenomen, van 3,50 naar 4,40 punten* voor EDSS en van 2,0 naar 2,5 punten voor RANKIN. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze patiëntengroep bij baseline al een hoge score had. De patiënten in het Italiaanse cohort hadden bij aanvang al meer symptomen en waren dus zieker dan patiënten in het Nederlandse cohort.
- De chronische diarree in het Nederlandse cohort is na de start van de CDCA behandeling bij de meeste patiënten verdwenen.

Ongunstige effecten

In het Nederlandse cohort zijn 76 bijwerkingen gerapporteerd bij 12 patiënten. De meest gemelde bijwerkingen waren cataract[†] operatie en vermoeidheid. De 3 behandeling-gerelateerde bijwerkingen waren obstipatie (bij 2 patiënten) en leverschade (1 melding). Het ging hierbij om niet ernstige bijwerkingen. De registratieautoriteit is tot de conclusie gekomen dat de bijwerkingen van CDCA niet ernstig lijken en reversibel zijn.

Discussie

De klinische data voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van CDCA-Leadiant® is beperkt.

- Het gaat om 2 retrospectieve eenarmige cohort studies van 2 behandelcentra. Hiervan is de studie met het Nederlandse cohort de belangrijkste studie. Er is geen controle groep in beide studies om het effect van CDCA goed te kunnen evalueren.
- In de studie is het product CDCA-Leadiant® niet onderzocht. Het gebruikte referentie geneesmiddel is Xenbilox® (Nederlandse cohort) of een apotheekbereiding (Italiaanse cohort). Hierbij is ervan uitgegaan dat de verschillende producten met de stof chenodeoxycholzuur dezelfde werkzaamheid en veiligheid hebben.
- De gebruikte uitkomstmaten zijn surrogaatmaten die niet gevalideerd zijn voor CTX. Hierbij merkt de expert in de behandeling van CTX op dat de biochemische parameters jarenlang zijn gebruikt om het therapeutisch effect te monitoren. Ook het verdwijnen van diarree is een hard gegeven. De EDSS is een gekwantificeerde afspiegeling van het neurologisch onderzoek die veel gebruikt is in MS studies, maar ook in CTX studies. Volgens de expert is het gebruiken van deze maten een betere methode om de neurologische bevindingen van een CTX patiënt weer te geven dan een subjectief "mild, matig of ernstig".
- De gunstige effecten van CDCA op de klinische symptomen van Nederlandse CTX patiënten konden niet worden gereproduceerd in de ondersteunende studie met patiënten uit Italië. Een verklaring kan zijn dat het Nederlandse

* EDSS score 3,5: klachten over verschillende functies, maar volledig ambulant.

EDSS score 4,5: forse klachten en belemmeringen in verschillende functies; ambulant gedurende minimaal 12 uur; enige hulp nodig; kan meer dan 300 meter lopen zonder hulp.

[†] Cataract is waarschijnlijk een gevolg van de ziekte en niet van de behandeling. Door overproductie en stapeling van cholestanol en cholesterol in de ooglenzen is juveniel dubbelzijdig cataract een klinisch beeld dat vaak wordt gezien bij patiënten met CTX.

cohort relatief jonge (en minder zieke) patiënten bevat. In deze groep kan sneller een effect worden gezien dan bij de groep die pas op oudere leeftijd de behandeling krijgt voor de stabilisatie van hun ziekte.

Ondanks deze beperkingen is de registratieautoriteit toch tot een positief oordeel gekomen. De CHMP vindt dat een formele (vergelijkende) studie niet haalbaar is voor deze patiënten met CTX. Als argumenten zijn onder andere genoemd:

- Het gaat om een zeldzame aandoening met een progressief verloop. De presentatie van de symptomen kunnen verschillen afhankelijk van de ziektestadia.
- Als de symptomen te laat worden ontdekt kan dit leiden tot onomkeerbare schade, vooral aan het zenuwstelsel. Deze schade kan niet op een later moment worden hersteld door verdere therapie.
- Het is aangetoond dat CDCA in meerdere gevallen zowel de biochemische als de klinische symptomen van deze ernstige invaliderende ziekte kan verbeteren. Het is ethisch gezien niet acceptabel om deze therapeutische effecten voor langer tijd een patiënt te onthouden.

Daarom vindt de EMA dat de data over de biochemische werkzaamheid en de hiermee samengaan verbetering van verschillende ziektesymptomen na behandeling met CDCA, in vergelijking met historische data van onbehandelde patiënten, voldoende bewijs is voor een marktvergunning onder bijzondere omstandigheden.^[8] Onbehandelde CTX-patiënten ondervinden progressieve neurologische schade met ernstige gevolgen voor hun functioneren. De CHMP geeft aan dat na het toepassen van CDCA een aantoonbare afname in de morbiditeit werd waargenomen.

Wel waarschuwt de CHMP dat, door de multiële aard van de therapie (dieetmaatregelen[‡], medicamenteuze interventies en ondersteunende zorg), de klinische effecten van CDCA mogelijk kunnen zijn overschat. Verder heeft de registratiehouder toegezegd een patiëntenregistratie op te zetten om aanvullende data over de werkzaamheid en langere termijn veiligheid van CDCA bij patiënten met sterol-27-hydroxylase deficiëntie te monitoren.

Conclusie

Patiënten met cerebrotendineuze xanthomatose (CTX) hebben een gebrek aan endogeen geproduceerd chenodeoxycholzuur. Zonder behandeling presenteert CTX zich als een overwegend ernstige neurometabole ziekte die tot een voortijdige dood kan leiden.

In de retrospectieve cohort studie met Nederlandse patiënten is te zien dat een vervangingstherapie met chenodeoxycholzuur de verstoorde biochemische parameters (serumcholestanol, urine excretie van galalcoholen) kan normaliseren. De klinische symptomen, zoals gemeten met de EDSS en met de RANKIN score, blijven min of meer gelijk na de behandeling met CDCA: door de behandeling treedt de verwachte verslechtering minder of niet op. Ook verdwijnt de diarree bij het grootste deel van de patiënten.

Chenodeoxycholzuur wordt in Nederland al sinds 1975, in de vorm van meerdere producten, toegepast bij patiënten met CTX. De werkzaamheid van de behandeling hangt samen met de stof CDCA. Er is geen reden om aan te nemen dat de effecten van de verschillende producten significant anders zijn. Ondanks de beperkte onderzoeksgegevens kan het toepassen van de stof chenodeoxycholzuur bij patiënten met CTX worden beschouwd als *well established use* van een bekende stof.

[‡] In de EPAR van CDCA-Leadiant® zijn dieetmaatregelen niet nader gespecificeerd.

Op grond van bovenstaande overwegingen komt chenodeoxycholzuur in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

3.2 Beoordeling budgetimpact

Het totale aantal patiënten dat in Nederland bekend is met CTX omvat ongeveer 65 patiënten. Daarvan worden er rond de 55 in Nederland behandeld. We gaan ervan uit dat daarvan 9 kind zijn (expert opinie).

De standaarddosis voor volwassenen is driemaal daags 250 mg en voor kinderen 5-15 mg per kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over 3 inname momenten. ^[1]

In het door de fabrikant aangeleverde FE-dossier gaat de fabrikant uit van de volgende verdeling in leeftijd en bijbehorende doseringen:

- 0-10 jaar is 250 mg/dag
- 10-15 jaar is 500 mg/dag
- 15-18 jaar is 750 mg/dag

We gaan er in deze budget impact analyse vanuit dat van de 9 kinderen er 5 tussen de 0 en 10 jaar zijn (10/18*9), 3 tussen de 10-15 jaar (5/18*9) en 1 tussen de 15-18 jaar (3/18*9).

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met cerebrotendineuze xanthomatose dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met chenodeoxycholzuur en jaarlijkse kosten.

| | Aantal patiënten | Kosten CDCA Leadiant® per jaar | Kosten Amsterdam UMC bereiding per jaar | Kosten Xenbilox® per jaar* |
|-------------------------------------|------------------|--------------------------------|---|----------------------------|
| Kinderen 0-10 jaar, 250 mg per dag | 5 | €255.500 | €100.000- €125.000 | €66.665 |
| Kinderen 10-15 jaar, 500 mg per dag | 3 | €306.600 | €60.000- €75.000 | €80.000 |
| Kinderen 15-18 jaar, 750 mg per dag | 1 | €153.500 | €20.000- €25.000 | €40.000 |
| Volwassenen, 750 mg per dag | 46 | €7.061.000 | €920.000- €1.150.000 | €1.840.000 |
| Totaal | 55 | €7.776.600 | €1.100.000- €1.375.000 | €2.026.665 |

* Xenbilox® is momenteel niet meer te verkrijgen in Nederland, maar wordt wel in deze tabel gepresenteerd om de historische kosten inzichtelijk te maken

Alle bestaande Nederlandse patiënten moeten levenslang met dit middel behandeld worden. Er zijn geen patiënten bekend die niet voor behandeling met chenodeoxycholzuur in aanmerking komen of het middel niet verdragen. De marktpenetratie is daarom 100% in alle jaren.

De apotheekinkoopprijs van CDCA-Leadiant® bedraagt €140,00 per tablet van 250 mg. De magistrale apotheekbereiding door het AMC wordt op individuele basis op maat gemaakt en zal tussen de €20.000 tot €25.000 per patiënt per jaar gaan kosten. De kosten van de apotheekbereiding zullen uiteraard lager zijn bij lagere doseringen.

De fabrikant geeft aan dat de kosten van Xenbilox® €36,53 bedroegen per tablet van 250 mg. In tabel 2 staan alle geneesmiddelkosten per patiënt per jaar gepresenteerd.

Tabel 2: Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van CDCA-Leadiant®, apotheekbereiding en Xenbilox®

| | CDCA-Leadiant® | Xenbilox® | Amsterdam UMC bereiding |
|--|-----------------------|------------------|--------------------------------|
| Kinderen 0-10 jaar, 250 mg per dag | €51.100 | €13.333 | €20.000- €25.000 |
| Kinderen 10-15 jaar, 500 mg per dag | €102.200 | €26.666 | |
| Volwassenen en kinderen 15-18 jaar, 750 mg per dag | €153.500 | €40.000 | |

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- kinderen tussen 0-10 jaar krijgen gemiddeld 250 mg per dag, kinderen tussen 10-15 jaar 500 mg en kinderen tussen 15-18 jaar 750 mg (FE-dossier fabrikant)
- van de 9 kinderen zijn er 5 tussen de 0 en 10 jaar, 3 tussen de 10 en 15 jaar en 1 tussen de 15 en 18 jaar
- 100% marktpenetratie, oftewel alle gediagnosticeerde patiënten zullen behandeld worden
- Xenbilox® kostte €36,53 per 250 mg (o.b.v. informatie fabrikant)
- er is sprake van 100% therapietrouw

Xenbilox® en de apotheekbereiding zijn niet opgenomen in het GVS. Aangezien Xenbilox® in Nederland met de introductie van CDCA-Leadiant® niet meer verkrijgbaar is, kan alleen de apotheekbereiding een alternatief bieden. De apotheekbereiding is echter tijdelijk ook niet beschikbaar, maar het Amsterdam UMC is op dit moment bezig om de kritiekpunten van de IGJ te weerleggen. Als zij in staat zijn om aan te tonen dat hun bereiding voldoet aan de gestelde eisen en veilig kan worden toegepast, dan zal deze apotheekbereiding wellicht snel weer beschikbaar komen.

Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen, doseringen, marktpenetratie, therapietrouw etc. zal opname op lijst 1B van het GVS van Chenodeoxycholic acid Leadiant® bij cerebrotendineuze xanthomatose gepaard gaan met jaarlijkse meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €7,8 miljoen. Als Xenbilox® nog beschikbaar zou zijn en alle patiënten zouden met dat middel behandeld worden dan zou de budgetimpact ongeveer €2 miljoen bedragen. Als alle patiënten in de toekomst weer met de apotheekbereiding behandeld zullen worden dan resulteert dat in een budgetimpact tussen de €1,1 en €1,4 miljoen. De kosten per volwassen patiënt per jaar bedragen €153.500 bij behandeling met CDCA-Leadiant® en €20.000 tot €25.000 per jaar bij behandeling met de apotheekbereiding. Uiteraard zijn de kosten van een geregistreerd middel altijd hoger vanwege de registratiekosten die ermee gemoeid zijn. Echter zal dat naar verwachting slechts een klein deel uitmaken van de totale kosten. Het grootste deel zal gepaard gaan met de grondstofkosten.

3.3 Beoordeling kosteneffectiviteit

Uit bovenstaande beschrijvingen komt naar voren dat de plaats van de behandeling van chenodeoxycholzuur in de Nederlandse praktijk volledig uitgekristalliseerd is en dat bij opname op bijlage 1B van CDCA-Leadiant® in de nabije toekomst alleen de apotheekbereiding zal vervangen. De werkzame stof van beide producten is vrijwel hetzelfde (namelijk chenodeoxycholzuur) en de CHMP heeft aangenomen dat er geen verschil in de werkzaamheid en bijwerkingen tussen verschillende producten zal zijn. Om deze redenen zal het enige farmaco-economische verschil tussen CDCA-

Leadiant® en de apotheekbereiding een verschil in prijs zijn, een volledige farmaco-economische analyse is daarmee in deze uitzonderlijke casus niet informatief noch relevant. Het verschil in prijs komt uit de budget impact analyse naar voren en geeft voor deze bijlage 1B aanvraag voldoende informatie. Een farmaco-economische analyse is daardoor niet door het Zorginstituut beoordeeld.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Op grond van bovenstaande overwegingen komt chenodeoxycholzuur (Chenodeoxycholic acid Leadiant®) in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Chenodeoxycholic acid Leadiant® komt op grond van bovenstaande overwegingen in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Opname van dit middel op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten voor het GVS van circa €7,8 miljoen in het eerste jaar. Dit bedrag kan verder oplopen in de komende jaren omdat er patiënten bij komen en kinderen, volwassen worden (en dus hoger gedoseerd worden). De kosten van CDCA-Leadiant® per volwassen patiënt bedragen €153.500 per jaar

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX) is een zeldzame autosomaal recessieve ziekte, berustend op een deficiënt enzym in de galzuursynthese. Orale toediening van chenodeoxycholzuur kan de overproductie van galalcoholen, cholestanol en cholesterol normaliseren. Ursodeoxycholzuur kan de productie van deze ongewenste metabolieten niet remmen.

De behandeling dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra.

6 Literatuur

1. EMA. SmPC Chenodeoxycholic acid Leadiant. 2017. Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004061/human_med_002019.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Gezondheidsraad. Stofwisselingsziekten. Achtergronddocument. 2015. Geraadpleegd via <https://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkterrein/preventie/neonatale-screening-nieuwe-aanbevelingen>.
3. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis. afdeling neurologie. Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX) 2018. Geraadpleegd via <https://www.cwz.nl/patient/specialismen/neurologie/gerelateerde/aandoeningen/gerelateerd/cerebrotendineuze-xanthomatose-ctx/>.
4. Verrips A, Wevers RA, Van Spronsen FJ, et al. Het juiste medicijn voor cerebrotendineuze xanthomatose. Niet ursodeoxycholzuur, maar chenodeoxycholzuur. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: a412.
5. Academisch Medisch Centrum. AMC maakt medicijn voor zeldzame stofwisselingsziekte. Amsterdam 2018. Geraadpleegd via <https://www.amc.nl/web/ons-amc/actueel/actueel/amc-maakt-medicijn-voor-zeldzame-stofwisselingsziekte.htm>.
6. Amsterdam UMC. Amsterdam UMC roept medicijn voor zeldzame stofwisselingsziekte terug. 03-08-2018. Geraadpleegd via <https://www.amc.nl/web/nieuws-en-verhalen/actueel/actueel/amsterdam-umc-roept-medicijn-voor-zeldzame-stofwisselingsziekte-terug.htm>
7. IGJ. Inspectieonderzoek naar geneesmiddel CDCA van Amsterdam UMC. 20-08-2018. Geraadpleegd via <https://www.igj.nl/documenten/standpunten/2018/08/20/inspectieonderzoek-naar-geneesmiddel-cdca-van-amsterdam-umc>
8. EMA. EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (Public assessment report). London 2017. Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004061/human_med_002019.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.