

Conceptversie dd 12 juni 2012

Rapport

Advies
agalsidase alfa (Replagal®)
agalsidase bèta (Fabrazyme®)
bij de indicatie ‘ziekte van Fabry’
Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH
Op xx xx xxxx uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

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

Inhoud

pag.

2		Samenvatting
4	1	Inleiding
	1a	Onderwerp
	1b	Aanleiding
	1c	Beoordelingskader
8	2	Relevante wet- en regelgeving
9	3	Assessment
	3a	Noodzakelijkheid
	3b	Effectiviteit
	3c	Kosteneffectiviteit
	3d	Uitvoerbaarheid
13	4	Appraisal
	4a	Noodzakelijkheid
	4b	Effectiviteit
	4c	Kosteneffectiviteit
	4d	Uitvoerbaarheid
	4e	Weging van de pakketcriteria
19	5	Voorlopige conclusie
	5a	Concept-advies van CVZ
	5b	Bestuurlijke consultatie
	5c	Oordeel van ACP
19	6	Advies van CVZ
20	7	Literatuurlijst

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport. Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie α -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

<i>Aanleiding</i>	<p>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. In dit rapport beoordeelt CVZ of de middelen blijven thuishoren in het basispakket van de zorgverzekeringen.</p>
<i>Onderwerp</i>	<p>De ziekte van Fabry is een progressieve multisysteem-aandoening. De voornaamste symptomen op de kinderleeftijd zijn pijn, huidafwijkingen en een verminderde inspanningstolerantie. Op de volwassen leeftijd komen steeds meer symptomen voor van nierinsufficiëntie, hartstoornissen en herseninfarcten. Symptomatische behandeling bestaat uit o.a. nierdialyse, behandeling van hartritmestoornissen en pijnbestrijding. Hiermee is de levensverwachting 10–20 jaar korter dan in de algemene bevolking. Enzymtherapie met agalsidase alfa of bèta is ook gericht op vertraging van ziekteprogressie. 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.</p>
<i>Toetsing aan pakketcriteria: 'assessment' en 'appraisal'</i>	<p>Deze beoordeling bestaat uit achtereenvolgens een wetenschappelijke en een maatschappelijke toetsing aan de pakketcriteria. Deze criteria zijn: 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'. Opname in het pakket vereist dat aan alle 4 criteria is voldaan. Voor de wetenschappelijke beoordeling ('assessment') heeft CVZ advies gekregen van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). De assessment-fase is in februari 2012 afgesloten. In het onderhavige rapport beschouwt CVZ de uitkomsten van de assessment en betreft ze er ook andere, maatschappelijke aspecten bij ('appraisal'). Hierbij adviseert de Advies Commissie Pakket (ACP). In beide fasen is/wordt ook commentaar gevraagd van belanghebbende partijen, zoals behandelend artsen, fabrikanten, patiënten en zorgverzekeraars.</p>
<i>Bevindingen</i>	<p>De uitkomsten van de beoordeling zijn:</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Noodzakelijkheid.</i> De grote ernst van de ziekte van Fabry maakt behandeling noodzakelijk. De gemiddelde ziektelast is 0,4–0,7. Als de behandeling bestaat uit agalsidase alfa of bèta, maken de hoge kosten hiervan (circa € 200.000/patiënt/jaar, in principe levenslang) het nodig deze te verzekeren.- <i>Effectiviteit.</i> De meeste uitkomsten van patiënten die enzymtherapie krijgen, zijn na enkele jaren minder slecht dan het natuurlijk beloop. Uit kortdurende, gerandomiseerde trials en prospectieve, niet-vergelijkende studies blijkt dat agalsidase alfa en bèta mogelijk achteruitgang van nierfunctie vertragen en mogelijk de kwaliteit van leven verbeteren. Agalsidase alfa vermindert ook mogelijk linkerventrikelhypertrofie 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.

– *Kosteneffectiviteit.* De verhouding tussen de kosten en de baten van enzymtherapie is niet acceptabel. De kosteneffectiviteit is € 3,3 miljoen/QALY (spreiding: € 2 miljoen/QALY tot € 4 miljoen/QALY). De medicatiekosten hebben hier de grootste invloed op.

– *Uitvoerbaarheid.* Het is nu en later haalbaar noch houdbaar om de geneesmiddelen te handhaven in het verzekerde pakket, omdat ze € 11 miljoen/jaar kosten voor een groep van 50–70 patiënten. Tegelijkertijd is uitsluiting van enzymtherapie van het pakket moeilijk te accepteren voor degenen die resultaten van de behandeling zien.

Binnen de grenzen van het zorgbudget hebben patiënten met de ziekte van Fabry niet méér recht op zorg dan andere patiënten. Vanwege de extreem ongunstige kosteneffectiviteit van enzymtherapie luidt het concept–advies van CVZ derhalve om de toepassing van agalsidase alfa en bèta voor de indicatie ‘ziekte van Fabry’ uit te sluiten van het te verzekeren pakket.

***Concept–advies
CVZ***

Veldraadpleging

Advies ACP

Advies CVZ

PM

PM

PM

1. Inleiding

1a. Onderwerp¹

De ziekte van Fabry is een 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 α -galactosidase 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 pijnaanvallen 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 α -galactosidase.

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 circa 20 respectievelijk 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 1,² 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.³ 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

Agalsidase alfa en agalsidase bèta zijn sinds 2007 opgenomen in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen. Zoals tevoren was afgesproken, heeft de CVZ de middelen begin 2012 herbeoordeeld voor de beleidsregel. De informatie die hiervoor is verzameld, gebruikt CVZ nu om te beoordelen of de middelen in het basispakket blijven thuishoren. Dit past bij de rol van CVZ als pakketbeheerder.

Subsidieregeling

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). 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 eindrapport³ en in meerdere publicaties in wetenschappelijke tijdschriften.

Beleidsregel

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 heeft CVZ de middelen herbeoordeeld na 4 jaar voorlopige opname (zie hoofdstuk 3, Assessment).^{1 4 5}

Add-on-financiering

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').

Pakketbeoordeling

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.

1c. Beoordelingskader

CVZ pakketbeheerder

CVZ beoordeelt of een geneesmiddel dat voldoet aan de wettelijke criteria (zie hoofdstuk 2), inderdaad in het verzekerde pakket hoort. De taken van CVZ staan omschreven in de Zorgverzekeringswet (Zvw). Een van de taken is het uitleggen welke prestaties te verzekeren zijn, een andere het rapporteren over voorgenomen beleid inzake aard, inhoud en omvang van de prestaties (art. 64 en 65 Zvw).

1c1. Pakketcriteria

Voor de pakketbeoordeling beoordeelt CVZ of o.a. weesgeneesmiddelen zoals agalsidase alfa en bèta voldoen aan

<i>Noodzakelijkheid</i>	<p>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' bekijkt CVZ of de ziekte of de benodigde zorg een claim op de solidariteit rechtvaardigt, gegeven de culturele context.⁶ Het criterium 'noodzakelijkheid' 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>
<i>Effectiviteit</i>	<p>Bij het pakketcriterium 'effectiviteit' wordt bekeken of het geneesmiddel doet wat er in de breedste zin van wordt verwacht.⁶ 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.⁷</p>
<i>Kosteneffectiviteit</i>	<p>Bij het pakketcriterium 'kosteneffectiviteit' wordt bekeken of de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel is.⁶ De kosteneffectiviteit van een geneesmiddel is de indruk van de efficiëntie van het gebruik van een geneesmiddel bij een specifieke indicatie, in een bepaald doseringsschema, in een specifieke patiëntenpopulatie in vergelijking tot de standaard- of gebruikelijke behandeling op dat moment.⁸</p>
<i>Uitvoerbaarheid</i>	<p>Bij het pakketcriterium 'uitvoerbaarheid' wordt beschouwd of het nu en later haalbaar en houdbaar is om het geneesmiddel te handhaven in het verzekerde pakket, ervan uit te sluiten, of de aanspraak te beperken.⁶ Elementen die bij dit pakketcriterium een rol kunnen spelen, zijn: draagvlak, organisatie van zorg, indicatie en administratie, bekostiging, ethiek, consulteren en anticiperen, ingangsdatum, gevolgen voor zorgconsumptie, en budgetimpact.</p>

1c2. Beoordelingsfasen

<i>Wetenschappelijke toetsing (assessment)</i>	<p>CVZ begint de (her)beoordeling van weesgeneesmiddelen met een wetenschappelijke toetsing aan de hand van de pakketcriteria ('assessment'). Vervolgens beschouwt ze de uitkomsten daarvan en betreft ze er ook andere, maatschappelijke aspecten bij ('appraisal'). Voor de assessment van agalsidase alfa en bèta heeft CVZ objectieve, kwantitatieve gegevens verzameld (hoofdstuk 3). Hiervoor maakte ze onder meer gebruik van het dossier dat de aanvrager had ingediend voor de herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen. De concept-rapporten werden besproken door de onafhankelijke deskundigen van een externe adviescommissie, namelijk de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). Vervolgens heeft CVZ ze ter inhoudelijke becommentariëring voorgelegd aan belanghebbende partijen, te weten: de beroepsgroep, de fabrikanten, de patiëntenverenigingen en de zorgverzekeraars.</p>
---	--

Nadat CVZ de commentaren heeft verwerkt, heeft de CFH de rapporten vastgesteld.¹⁴⁵ Daarmee is de assessment-fase afgerond.

***Maatschappelijke
toetsing (appraisal)***

In de appraisal-fase beschrijft CVZ (nogmaals) de pakketcriteria, maar nu beschouwend en in samenhang met elkaar (**hoofdstuk 4**).

Het concept-rapport met een voorlopig advies (**hoofdstuk 5**) is nu ter becommentariëring naar belanghebbende partijen. CVZ verwerkt hun reacties en legt de volgende versie voor aan de Advies Commissie Pakket (ACP).

De ACP weegt alle informatie die CVZ heeft verzameld of heeft verkregen van de CFH en de geraadpleegde partijen.

Vervolgens adviseert ze of 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 geregeld in de Zorgverzekeringswet (Zvw) en aanverwante stukken. Het Besluit zorgverzekering (Bzv) beschrijft dat geneeskundige zorg een te verzekeren prestatie is indien (a) de inhoud en de omvang ervan mede worden bepaald door “de stand van de wetenschap en praktijk” en (b) medisch-specialisten die zorg “plegen te bieden” (resp. art. 2.1 en 2.4 Bzv).

Agalsidase alfa en agalsidase bèta voldoen aan beide criteria, omdat ze (a) een meerwaarde hebben boven de standaard-symptomatische behandeling (zie §3b, Effectiviteit) en (b) worden voorgeschreven door of onder verantwoordelijkheid van medisch specialisten. Daarom valt behandeling met deze middelen niet onder de noemer ‘farmaceutische zorg’, maar is het zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden.

3. 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.^{1,4,5} De assessment-fase is daarmee afgerond.

3a. Noodzakelijkheid^{1,5}

Ziektelast¹

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 waarden 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

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.

Kosten⁵

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 nadat 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 preciezer criteria zijn beschreven in het eerder genoemde eindrapport 2006.³

De behandeling met agalsidase alfa of bèta duurt in principe levenslang.¹ 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.

3b. Effectiviteit¹

Beschikbare gegevens

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 bij de patiënten die enzymtherapie kregen (mediaan: 3,2 jaar), was 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 beperkt. De toepasbaarheid is vergelijkbaar; 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. Kosteneffectiviteit⁴

'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 gezondheids-toestanden, 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 controle en symptomatische behandeling. De kosten van ziekenhuisopnamen stegen naarmate patiënten zich in een verder gevorderd ziektestadium bevonden.

De berekende kosteneffectiviteit was € 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: start van behandeling niet bij eerste symptomen, maar vanaf 40-jarige leeftijd; alleen inclusie van patiënten met een klassieke mutatie; geen enzymtherapie voor patiënten met ≥ 2 complicaties; 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 belanghebbende 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 waren de 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.⁵

4. Appraisal

De wetenschappelijke toetsing (assessment) heeft gegevens over de noodzakelijkheid, de effectiviteit, de kosteneffectiviteit en de uitvoerbaarheid opgeleverd.^{1,4,5} In dit hoofdstuk beschouwt CVZ deze gegevens, eerst per pakketcriterium en daarna in samenhang met elkaar, om te komen tot een oordeel over agalsidase alfa en bèta bij de indicatie 'ziekte van Fabry'. De concept-tekst wordt/is voorgelegd aan belanghebbende partijen en hun commentaar wordt/is verwerkt in de versie die wordt/is voorgelegd aan de ACP.

Deze maatschappelijke toetsing (appraisal) beantwoordt de vraag: Adviseert CVZ de minister van VWS om agalsidase alfa en agalsidase bèta in het verzekerde pakket te handhaven, ervan uit te sluiten of om de aanspraak te beperken?

4a. Noodzakelijkheid

Ziektelast

De gemiddeld hoge ziektelast [vrouwen: 0,35–0,51; mannen: 0,56–0,67]¹ maakt het noodzakelijk patiënten met de ziekte van Fabry te behandelen. De mediane beginleeftijd van nierdialyse en beroertes is 40–50 jaar.

De voorgaande opmerking geeft niet aan welke behandeling noodzakelijk is of welke het beste is.

Conclusie

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.

Kosten

De kosten van agalsidase alfa en bèta [bijna € 200.000 per patiënt per jaar]⁵ 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 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

Wetenschappelijke onderbouwing: geen bewijs

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]¹ berust op de beste studies die beschikbaar zijn. Echter, de beschikbare gerandomiseerde onderzoeken zijn klein en relatief kortdurend, 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 die over natuurlijk beloop, maar de percentages over het natuurlijk beloop zijn niet precies en eensluidend. Er zijn dus geen grote, langdurige, gerandomiseerde studies, die het betrouwbaarst zijn om de effectiviteit van een middel te onderzoeken. 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 langdurige 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 uitspraak toe over een langere termijn dan 5 jaar. Tenslotte speelt ook de grootte van het effect een rol. Dit geldt alleen voor de uitkomstmaat 'pijn', omdat alleen deze statistisch significant verbeterde. Deze verbetering was ook klinisch relevant.

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: 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 2 agalsidase-producten.

De onbeantwoorde vragen maken het lastig de therapeutische waarde van enzymtherapie 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. Het gaat hier niet over de vraag of verder wetenschappelijk onderzoek moet worden gefinancierd uit het basispakket. Op deze plaats doet CVZ geen aanbevelingen over hoeveel tijd of welke samenwerking nodig is om de vragen wel te beantwoorden. Relevant is hier of de onopgeloste kwesties nu een reden zijn om enzymtherapie wel of niet te blijven vergoeden vanuit het basispakket.

Conclusie

De geneesmiddelen doen wat er in de breedste zin van wordt verwacht, want de uitkomsten zijn na enkele jaren enzymtherapie gunstiger dan mag worden verwacht op grond van het natuurlijk beloop met alleen symptomatische behandeling. Het is echter onbekend wat de effectiviteit op langere termijn is.

4c. Kosteneffectiviteit

Boven de bandbreedte

De kosteneffectiviteitsratio van enzymtherapie [€ 3,3 miljoen per QALY]⁴ steekt ver uit boven de bandbreedte die de Raad voor Volksgezondheid heeft genoemd. Deze loopt van € 10.000/QALY voor een lage ziektelast (0,1) tot € 80.000/QALY voor een hoge ziektelast (1,0).⁹ De gemiddelde ziektelast bij Fabry is 0,4–0,7. Daarbij passen waarden van maximaal € 30.000/QALY resp. € 55.000/QALY.

Voor weesgeneesmiddelen is deze bandbreedte niet bruikbaar als hard besliscriterium, 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. 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.¹⁰ Ze houdt de optie open om middelen te beoordelen als niet kosteneffectief en prijsonderhandelingen te voeren. NICE heeft berekend dat de ultraweemiddelen £ 200.000 tot 300.000/QALY (€ 247.000–372.000/QALY) kosten.¹⁰

Voor agalsidase bèta heeft NICE een ratio berekend van £ 203.009/QALY (€ 251.000/QALY),¹⁰ dus aanzienlijk minder dan de bovengenoemde € 3,3 miljoen/QALY die is berekend voor Nederland. De Nederlandse uitkomst is niet onzeker en varieert hooguit tussen € 2 miljoen/QALY en € 4 miljoen/QALY. Het is onduidelijk waarom de Nederlandse en de Engelse berekeningen van elkaar verschillen. De opmerking van NICE lijkt dan ook niet direct bruikbaar voor de besluitvorming in Nederland.

Op basis van eigenschappen die gunstig waren in de 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.

Geen bijkomende argumenten

Er zijn geen redenen om een lage kosteneffectiviteit eventueel te accepteren. De lage prevalentie van de ziekte is geen argument op zich. 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.⁹

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. De budgetimpact is niet echt klein te noemen (€ 11 miljoen per jaar; zie §3d en ook §4d), ook al bestaan er middelen met een grotere budgetimpact. Verder is er geen groot risico voor de

volksgezondheid. Tenslotte wordt de behandeling weliswaar doeltreffend toegepast,⁴ maar er is nog ruimte voor verbetering van de sensitiviteit en de specificiteit van de diagnostiek.

Conclusie De verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin is niet acceptabel, want de kosteneffectiviteitsratio is ver boven de ratio die is genoemd voor interventies bij ernstige ziekten. Er zijn geen 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, terwijl draagvlak voor uitsluiting van het pakket is te verwachten van de zorgverzekeraars.

Er is geen officiële behandelrichtlijn. De startcriteria voor enzymtherapie in Nederland zijn gepubliceerd door Vedder et al. in 2007.² In Europa en de VS is enzymtherapie niet ongebruikelijk, maar de landen verschillen in hun waardering van de effectiviteit (tabel 2, voetnoten).¹¹

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 vervalt, 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. Er is geen complexe aanpassing van wetgeving vereist.

Indicatie en administratie

Als de middelen in het pakket blijven, zijn er geen grote problemen te verwachten voor indicatie en administratie door zorgverzekeraars. De start- en de stopcriteria zijn immers bekend (zie tabel 1).

Bekostiging

Er zijn geen barrières bij de bekostiging vanuit de 'add-on' bij de DBC voor de ziekte van Fabry.

Ethiek

Handhaven van de vergoeding heeft bezwaren. Het kan immers als niet ethisch worden beschouwd om hele dure geneesmiddelen te betalen voor een relatief kleine groep patiënten. Iedereen heeft recht op zorg, maar bij een begrensd zorgbudget hebben patiënten met een ernstige ziekte niet méér recht op zorg dan andere patiënten. Het geld dat aan dure behandelingen wordt besteed, is niet beschikbaar voor andere, kosteneffectievere zorg. Blijvende opname van de middelen in het pakket zal bovendien precedentwerking hebben voor andere dure weesgeneesmiddelen met een vergelijkbare onbalans tussen kosten en effecten.

Ook stoppen van de vergoeding zal stuiten op bezwaren. Er is immers tijd, moeite en geld geïnvesteerd in het ontwikkelen van de middelen. Ze hebben therapeutische meerwaarde. Dan is het voor patiënten en behandelaars moeilijk te verdragen om ze niet te 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.

Ingangsdatum

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.

***Gevolgen voor
zorgconsumptie***

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 9,4 miljoen in 2007 naar 15,0 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 bij de vergoedingsaanvraag 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. Indien de middelen niet meer vergoed worden, zullen de besparingen op geneesmiddeluitgaven deels gecompenseerd worden door het vaker behandelen van complicaties zoals nierfunctiestoornissen, hartstoornissen en herseninfarcten die op relatief vroege leeftijd (mediaan: 40-50 jaar) zullen ontstaan.

Budgetimpact

Blijvende vergoeding van de middelen kost circa € 11 miljoen per jaar voor de 50-70 behandelde patiënten.^{4,5} Beëindiging van de vergoeding bespaart deze € 11 miljoen, maar zal kosten met zich meebrengen om meer complicaties te behandelen. Het is onbekend hoe de verkoopprijs van de middelen totstandkomt cq wat een reële prijs is. Wel bekend is dat prijs van de middelen in diverse landen uiteenloopt van circa \$ 20.000 tot \$ 30.000 per 2 maanden (€ 15.000-23.000; zie tabel 2). Van invloed op de prijs is de markt-exclusiviteit. 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 overigens bijzonder dat 2 bijna identieke producten markt-exclusiviteit hebben gekregen. Vooralsnog is een biosimilar-product niet beschikbaar in Nederland. Ook is het maatschappelijk debat over een ruime toepassing van deze doorgaans goedkopere producten nog niet beslist.

Conclusie

Het is nu en later haalbaar noch houdbaar om agalsidase alfa en bèta te handhaven in het verzekerde pakket, omdat er dan hoge kosten worden gemaakt voor een relatief kleine groep patiënten en vanwege de precedentwerking voor andere dure weesgeneesmiddelen. Tegelijkertijd is uitsluiting van het pakket onacceptabel voor degenen die resultaten van enzymtherapie zien voor deze ernstige ziekte. Voor 'beperken van de aanspraak' is er geen argument, omdat onduidelijk is tot welke indicaties de aanspraak zou moeten worden beperkt. Mogelijk is na verder wetenschappelijk onderzoek een subgroep te definiëren, bijvoorbeeld op basis

van de uitkomsten van de scenario-analyse in §3c.

4e. Weging van de pakketcriteria

Uit bovenstaande blijkt dat behandeling noodzakelijk is (1e pakketcriterium), dat enzymtherapie noodzakelijk te verzekeren is (ook 1e pakketcriterium) en dat agalsidase alfa en bèta een therapeutische meerwaarde hebben boven geen enzymtherapie (2e pakketcriterium). Echter, behandeling met deze middelen is verre van kosteneffectief (3e pakketcriterium). De uitvoerbaarheid (4e pakketcriterium) speelt hier geen grote rol, omdat er zowel argumenten voor opname in het pakket zijn als argumenten ertegen.

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.

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.

Het cruciale criterium is hier de lage kosteneffectiviteit. Een hoge ziektelast kan een reden zijn om een lage kosteneffectiviteit eventueel te accepteren. Echter, de hier gevonden kosteneffectiviteit van € 3,3 miljoen/QALY is maar liefst 41 maal 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).

Daarmee voldoet enzymtherapie niet aan het pakketcriterium dat behandeling kosteneffectief moet zijn ten opzichte van de standaardbehandeling, in dit geval de symptomatische behandeling.

De ongunstige kosteneffectiviteit verhindert handhaving in het pakket. Een aanzienlijke verlaging van de medicatiekosten zou de kosteneffectiviteit verhogen en blijvende opname in het pakket beter verdedigbaar maken.

5. Voorlopige conclusie

5a. Concept-advies van CVZ

CVZ adviseert de minister van VWS de toepassing van agalsidase alfa en bèta voor de indicatie 'ziekte van Fabry' uit te sluiten van het te verzekeren pakket. Het doorslaggevende argument is de buitengewoon ongunstige kosteneffectiviteit.

5b. Bestuurlijke consultatie

Voor de bestuurlijke raadpleging wordt/is dit concept-rapport voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), 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 wordt 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).
[..... partijen hebben gereageerd.]

5c. Oordeel van ACP

PM, na ACP vergadering.

6. Advies van CVZ

PM, na ACP vergadering.

7. Literatuurlijst

- 1 Farmacotherapeutisch rapport. Agalsidase alfa (Replagal®) en agalsidase bèta (Fabrazyme®) bij de indicatie α -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 Delwel GO. Leidraad voor uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Diemen: CVZ; 2008.
- 9 Busschbach JJ van, Delwel GO. Het pakketprincipe kosteneffectiviteit achtergrondstudie ten behoeve van de 'appraisal' fase in pakketbeheer. Diemen: CVZ; 2010.
- 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; www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf.
- 11 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†²

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
multipale 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

Stopcriteria³

- 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 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.^{2,3} Bij kinderen wordt al gestart bij minimale orgaanschade.³

‡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 Staten¹¹

land (jaar toekenning handelsvergunning)	aanbevelingen van adviescommissies zoals de CFH		vergoeding (bijdragen zijn in Amerikaanse dollars)*	inkoopprijs per maand in Amerikaanse dollars (idem, gecorrigeerd voor verschillen in koopkracht); prijspeil 2008	
	alfa	bèta	alfa en bèta	alfa	bèta
Australië (2002)	positief; Life Saving Drugs Program†	niet beoordeeld	100%, speciaal programma	niet gespecificeerd	niet gespecificeerd
Canada (2004)	negatief‡	negatief‡	80% tot eigen bijdrage van \$ 2814/jaar; daarna 100%	\$ 19.462 (\$ 16.864)	\$ 21.338 (\$ 18.489)
Engeland (2001)	niet beoordeeld	niet beoordeeld	100%, speciaal programma	niet gespecificeerd	niet gespecificeerd
Frankrijk (2001)	positief	positief	100%, speciaal programma	\$ 22.361 (\$ 16.572)	\$ 22.191 (\$ 16.446)
Duitsland (2001)	niet beoordeeld	niet beoordeeld	100%, met eigen bijdrage van \$ 15/geneesmiddel tot max 1-2% van netto-inkomen	\$ 29.792 (\$ 23.881)	\$ 28.721 (\$ 23.023)
Hongarije (2001)	positief	positief	100%, speciaal programma	\$ 22.363 (\$ 28.140)	\$ 21.044 (\$ 26.481)
Nederland (2001)	positief; beleidsregel Weesgeneesmiddelen	positief; beleidsregel Weesgeneesmiddelen	100%, speciaal programma	niet gespecificeerd	\$ 22.433 (\$ 17.531)
Polen (2001)	niet beoordeeld	negatief§	niet vergoed	niet gespecificeerd	niet gespecificeerd
Slowakije (2001)	niet aangevraagd	positief	100%, met eigen bijdrage van \$ 0,22 per verpakking	niet gespecificeerd	20.093 (25.333)
Zwitserland (alfa: 2001; bèta: 2003)	niet vermeld	niet vermeld	100%, met eigen bijdrage van 10% tot max. \$ 646/jaar; ook afhankelijk van eigen verzekering	\$ 23.850 (\$ 15.849)	\$ 21.884 (\$ 14.543)
Verenigde Staten (bèta: 2003)	[geen handelsvergunning]	niet vermeld	alfa: niet vergoed; bèta: 95%, na eigen bijdrage van max. \$ 4350	-	\$ 20.714 (\$ 20.714)

*"Vergoeding: 100%" kan zijn beperkt door bepaalde voorwaarden.

†Klinisch noodzakelijk en effectief, maar kosteneffectiviteitsratio onacceptabel.

‡Zowel effectiviteit als kosteneffectiviteit onvoldoende onderbouwd.

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