

De ziekte van Fabry:

doelmatige inzet van enzymtherapie

***Carla Hollak, internist
AMC, Amsterdam***



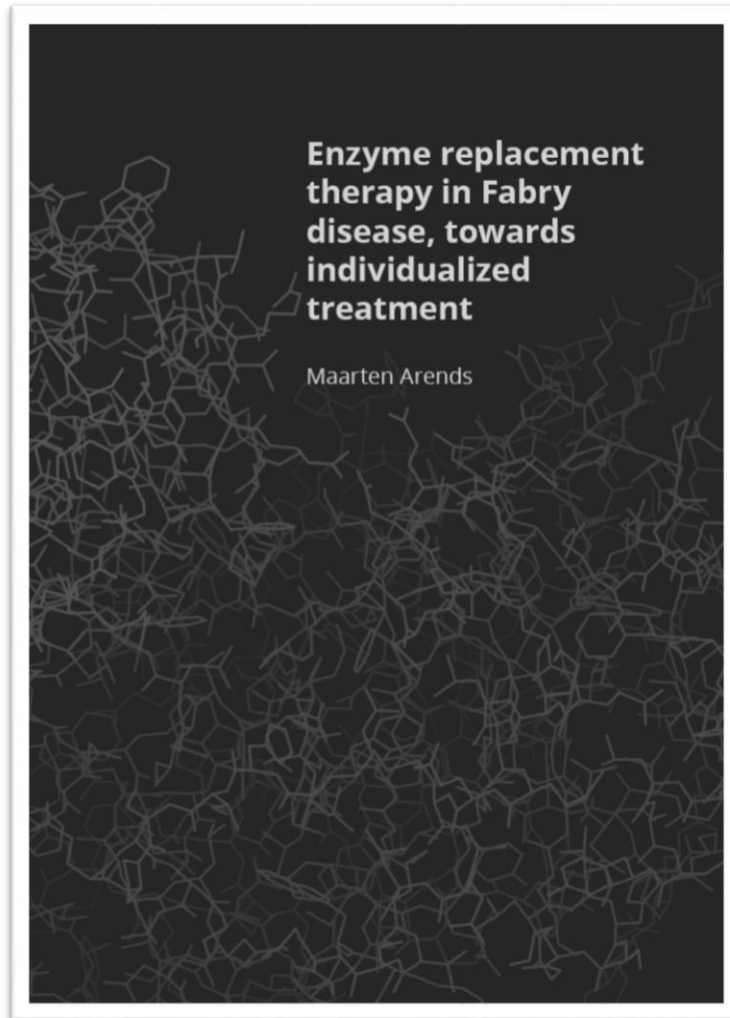
European Fabry Working Group meeting, AMC, 14 november 2017



Fabry Support & Informatie Groep Nederland



Dr. Maarten Arends

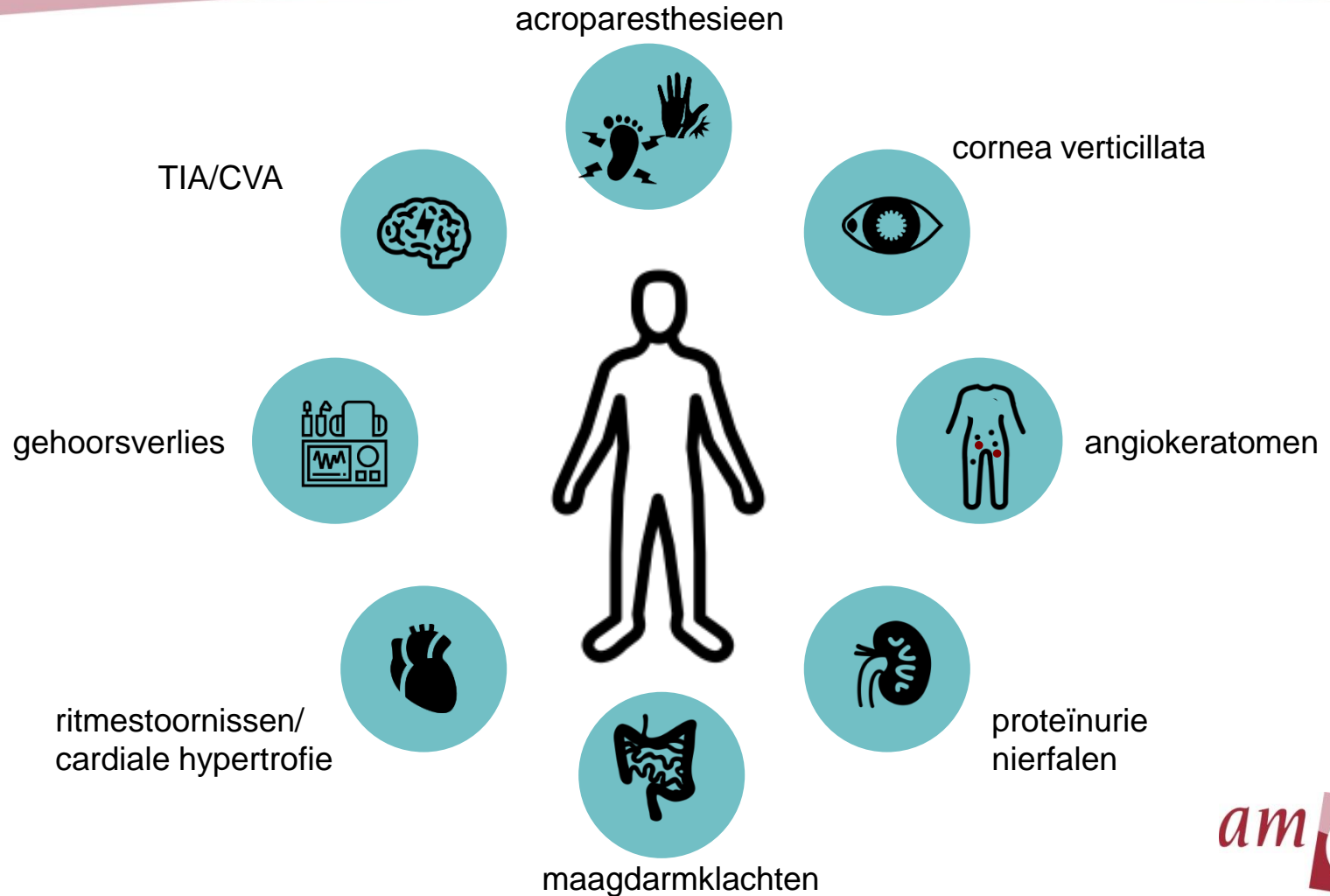


Disclosure belangen spreker

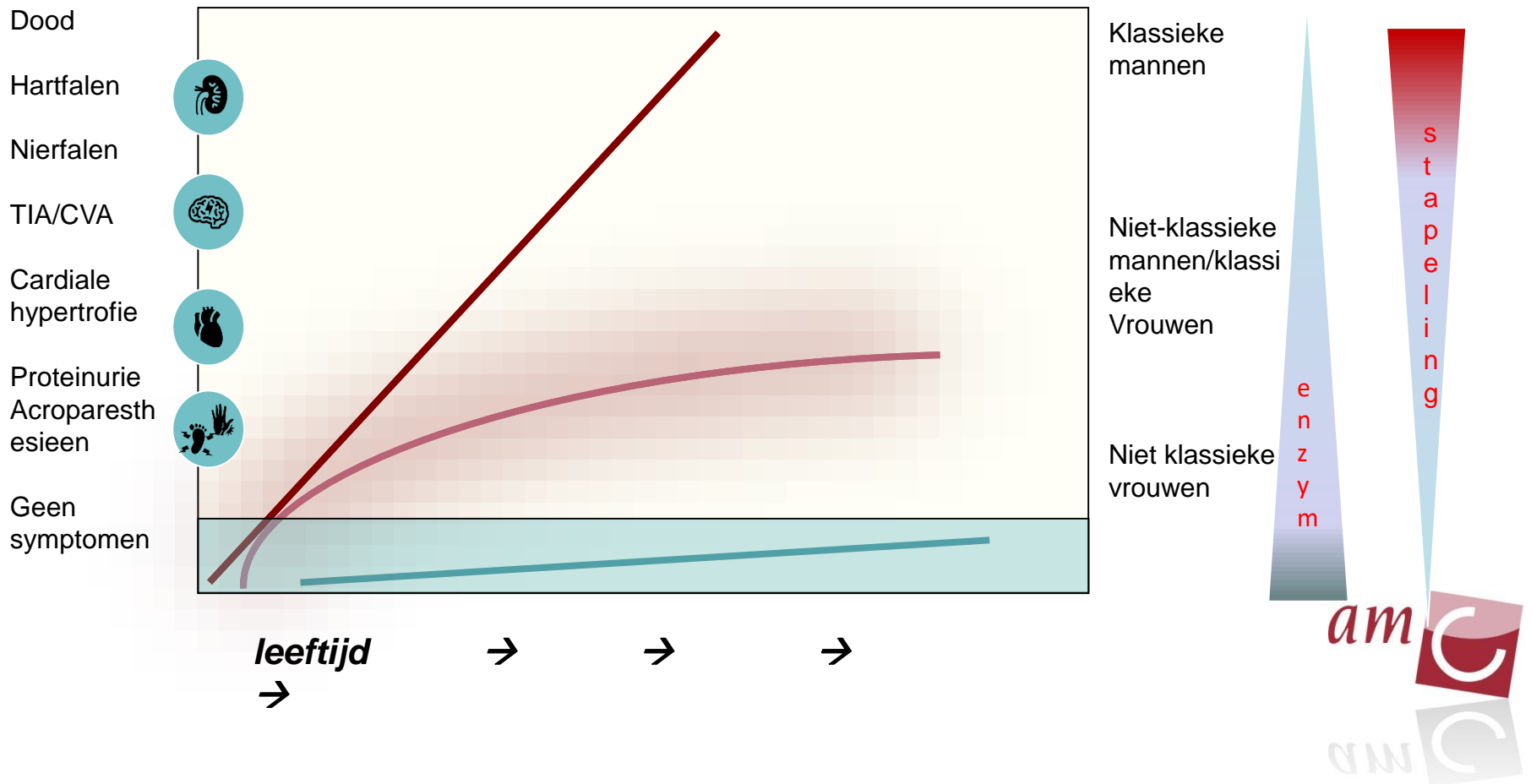
<ul style="list-style-type: none">• <u>Post-marketing sponsoring</u> of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• Geen• Geen• Geen• <u>Pre-marketing research</u> (via AMC Medical Research): Genzyme, Protalix, Idorsia
--	---

Ziekte van Fabry

X-gebonden deficiëntie van enzym α -Galactosidase A



Ziekte van Fabry



Enzymtherapie: agalsidase alfa; agalsidase beta

agalsidase alfa



korte klinische trial

2001: markt-
authorisatie
(*exceptional
circumstances*)

registry



agalsidase beta



korte klinische trial

2001: markt-
authorisatie
(*exceptional
circumstances*)

registry



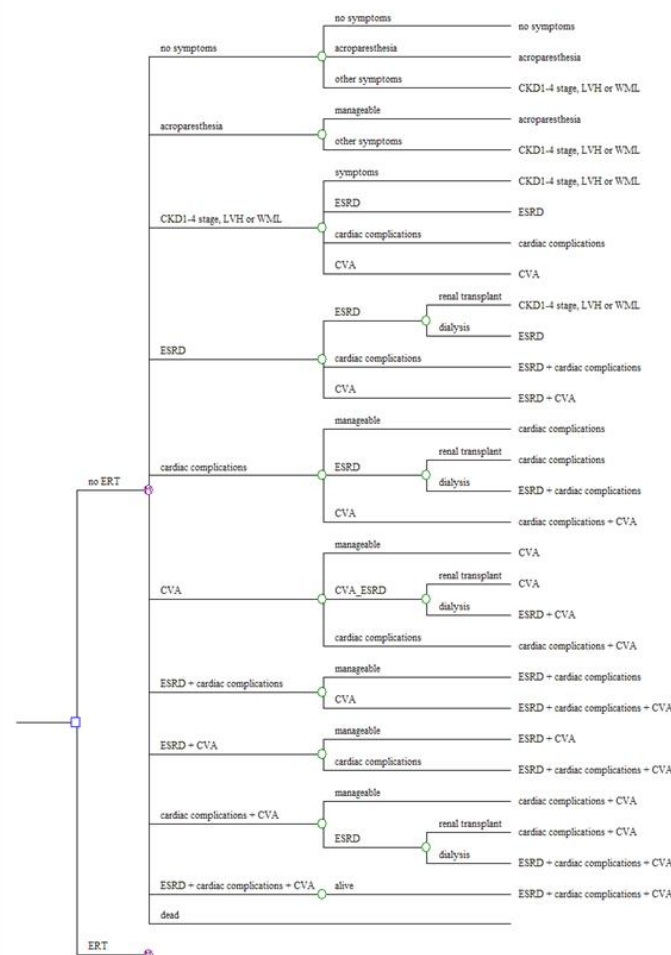
± 200.000 €
per patient
per jaar

- dosering?
- welke patient?
- wanneer?

- Nederlandse cohort:
 - 75 behandelde patiënten
 - 142 historische controles
- Behandeling met enzymtherapie vertraagt ziektebeloop

Kosteneffectiviteitsanalyse:

1 QALY kost € 5.5 - 7.5 miljoen
(3.3 miljoen discounted)



Oké, je leven heeft een maximumprijs

Hoeveel mogen medicijnen kosten voor ze te duur worden om te vergoeden? Daarover is nu een advies uitgebracht. Tot grote schrik van de patiënten.

WIM KÖHLER & FREDRIEK WEEDA
Vernieuwingsrecht & Pienaar Zorg

ROTTREDAM. Maryse Schooneveld van der Linde (41) schaaiste, ekeide en fietste vroeger graag. Nu zit ze in een rolstoel en aan de behandeling. Op haar achtere werd de **medicijn van Pompe** bij haar geïmplant. Sindsdien is haar spierkracht langzaam achteruitgegaan.

Ten negen jaar geleden, toen een nieuw medicijn op de markt kwam. Een medicijn dat haar leven heeft gerid. De kapotte spieren zullen weliswaar nooit meer herstellen, maar de ziekte verergert ook niet meer. Zonder het medicijn had ze nu niet meer geleefd.

Maar straks wordt het medicijn mogelijk niet meer vergoed. Niet als de 100 tot 150 andere Nederlandse patiënten met de ziekte van Pompe hoorden Maryse het nieuws op het NOS-journaal. En nog steeds kan ze het niet bevatten. Als ze straks het medicijn niet meer krijgt, zal ze sterven. Binnen een paar jaar. Van over de hele wereld krijgt ze steunbetuigingen van medepatiënten. „In Amerika, in Engeland, zelfs in Iran wordt het medicijn door de overheid vergoed.“ Of ze het niet zelf kan betalen: „Ja, als ik de dochter van Bill Gates was.“ Jaarlijks kost een patiënt als Maryse tussen de 400.000 en 700.000 euro aan medicijnen en behandelingen.

Ten veert, vielde het College van Zorgverzekeringen (CvZ). In een zondag uitgekocht conceptadvies adviseert het College dergelijke medicijnen voor zeldzame ziektes niet meer te vergoeden. De kosten zijn te hoog en de gezondheidswinst te laag. Niet alle patiënten reageren nu uitzonderlijk goed op het medicijn als Maryse. In het rapport staan de harde wetenschappelijke uitkomsten: na vijftien jaar behandelen is de gemiddelde levensverwachting drie maanden. En de kwaliteit van leven van de zeventig behandelde patiënten was gelijk aan die van zeventig onbehandelde patiënten.

Werd het advies opgevolgd door de minister en de Tweede Kamer, dan is het voor het eerst dat in Nederland twee medicijnen die al op de markt zijn op grond van kostenoverwegingen onbereikbaar worden voor patiënten.

Behalve voor het medicijn tegen de ziekte van Pompe gaat het om medicijnen tegen de zeldzame zeldzame **ziekte van Fabry**. Voor twee andere dure medicijnen adviseerde het CvZ al eerder om ze uit het pakket te halen: het medicijn Remicade tegen de buidziekte psoriasis en de darmziekte CTL, en het medicijn Xolair tegen ernstige astma – maar daarvan onderhandelde ministerie en CvZ op het ogenblik met fabrikanten”, zegt Martin van de Graaf, secretaris van de Commissie Farmaceutische Hulp van het CvZ. Die commissie beoordeelt de wetenschappelijke effectiviteit en de kosten van een medicijn.

Als de minister van Volksgezondheid en de Tweede Kamer het advies van het College van Zorgverzekeringen volgen, en het medicijn uit het basispakket verwijderen, kan dat ook gebeuren met een verrijkt andere dure medicijnen die alleen in ziekenhuizen door medisch specialisten mogen worden voorgeschreven. Die zijn de komende jaren voor een herbeoordeling aan de orde.

ling aan de buist.
Nu is de vraag natuurlijker waarom zijn die medicijnen nu duur? Voortgevoeld omdat er lange periodes van medisch onderzoek en ontwikkeling van vooraf gaan. Voor het medicijn tegen de ziekte van Pompe bijvoorbeeld zijn eekelen van Chinese handelaars zo geweldig gemakkelijk gekocht dat ze een bepaald economisch opzet konden maken. In de groep patiënten is nu bleef dat de investering in onderzoek maar over een vijftien jaar wordt uitgesmeerd, toen die reden is het ook voor patiënten onmogelijk om zich apart te verzekeren voor zo'n medicijn.

In Nederland overleefde een harde norm om kosten en baten van een medicijn tegen elkaar af te wegen. In Grote-Britannië besloot dat al wel. Daar mag een extra levensjaar dankzij een medicijn hooguit 27.000 euro kosten. In 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

De Nederlandse politiek staat nu voor een lastige ethische afweging, zegt Leo Ottes van de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg, omdat deze patiënten een gerecht hebben. Zij zijn al ziek. Zonder medicijn worden ze nog ziek of sterven ze zelfs. In ze kunnen het verhaal vertellen op de televisie.

‘In Amerika, in Engeland, zelfs in Iran wordt dit medicijn door de overheid vergoed’

Toch verwacht Ottes dat meer dure medicijnen zullen verkrijgen – of althans niet meer vergoed zullen worden volgens de Zorgverzekeringswet. „De kosten blijven de pan uit en er moet ergens een grens worden getrokken. Aan de ene kant kan je vragen: heeft iemand met een zeldzame ziekte dan gewoon pech gehad? Aan de andere kant: we kunnen veel andere behandelingsniet vergoeden als we voor één patiënt zes ton kwijt zijn.“

Aan Fabry en Pompe bijvoorbeeld greef Nederland elk jaar zo'n 55 miljoen euro uit voor ruim honderd patiënten – gemiddeld zo'n vijf ton per patiënt dus. Alleen voor baby's met de ernstige vorm van de ziekte van Pompe zou het medicijn volgens het advies beschikbaar moeten blijven. Zonder medicijn overlijdt de helft van die baby's voor hun eerste verjaardag. Als ze het medicijn krijgen worden ze gemiddeld drie jaar oud. De gemiddelde levenswinst is dan twee jaar na drie jaar behandelen. In Nederland zijn de afgelepen tien jaar nog een kleine kinderen behandeld met het medicijn.

Ruim vijf jaar geleden besloot de overheid om dit soort dure medicijnen nu vier jaar opnieuw te beoordelen. Ten toe werden ze uit een speciale pot betaald, maar dat is in januari van dit jaar veranderd. Ze zitten nu in het verzekerde pakket van de ziektekostenverzekering. In mei besloot minister Schippers (Volksgezondheid, VVD) dat de geplande herbeoordelingen ook direct consequenties hebben voor betaling door de verzekering.

Voor vaccinaties, zegt Leo Ottes, adviseert de Gezondheidsraad al om paar jaar een bedrag van 20.000 euro als maximum voor ieder extra gezond levensjaar dat erom wordt bereikt. Ottes: „Dat zijn afwegingen die makkelijker zijn, omdat we niet van te voren weten wie eran zal sterven. Er sterven wel kinderen onder de veertien, maar zij hebben geen ziekte.“

Lees ook het commentaar 'Veertig jaar behandelbaar voor twee zeldzame ziekten' op pagina 17.

ZIEKTE VAN POMPE
De ziekte van Pompe is een zeldzame erfelijke spierziekte, die zowel kinder-baby's als volwassenen aantast. De voornaamste symptomen zijn zeer snelle spierafname en zwakte van de ademhalingsspierbuis. De ziekte wordt veroorzaakt door een defect in het gen dat verantwoordelijk is voor de productie van het enzym.

ZIEKTE VAN FABRY
De ziekte van Fabry is een zeldzame erfelijke ziekte die vaak schieting (1 op 40.000) ruw van zijn. De voornaamste symptomen van zijn ernstige nier- en hersenfunctiestoornissen zijn in handen en voeten, een verstoord zicht en functiestoornissen.



WETGEVER PER LEVENJAAR

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

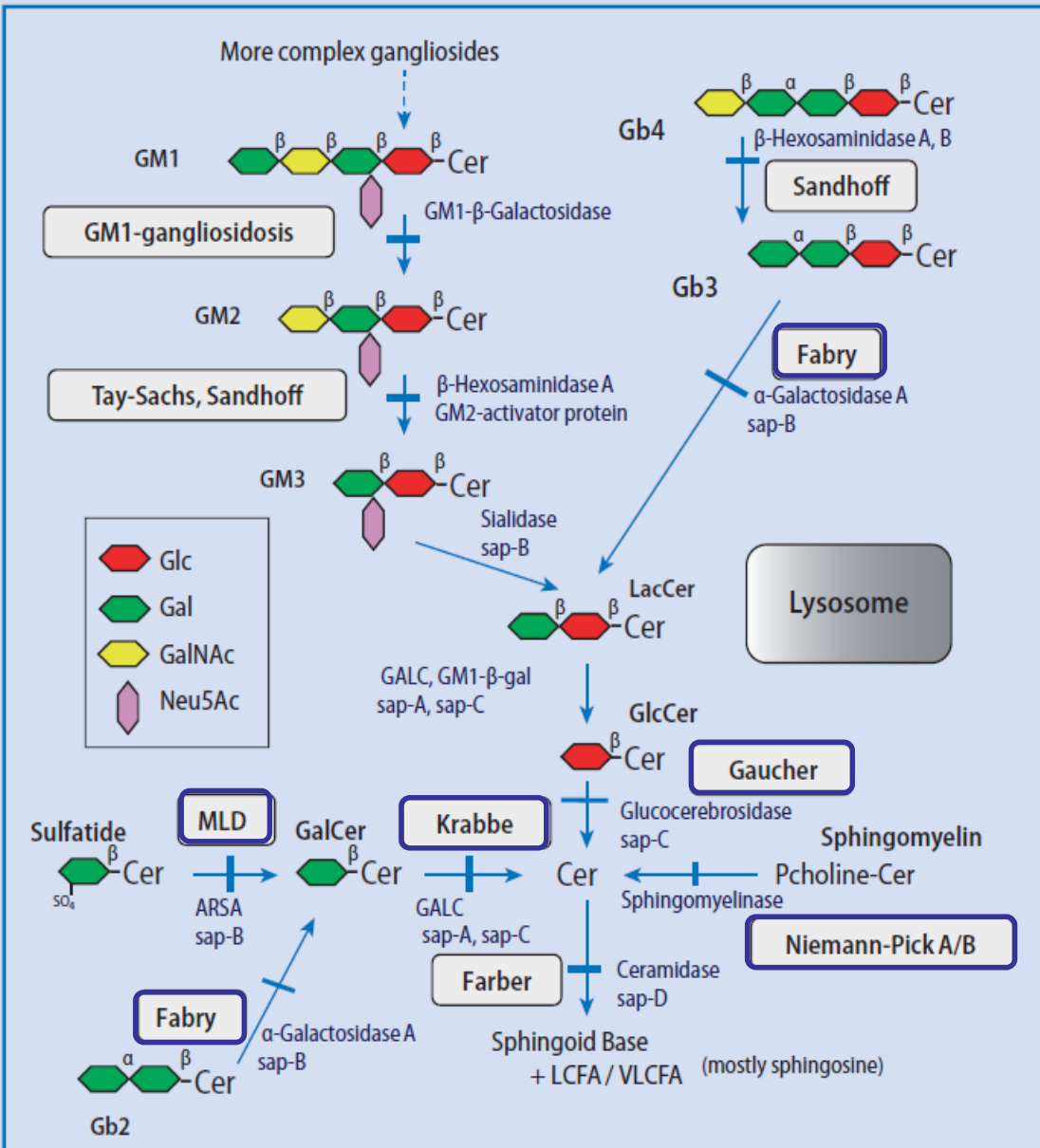
• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

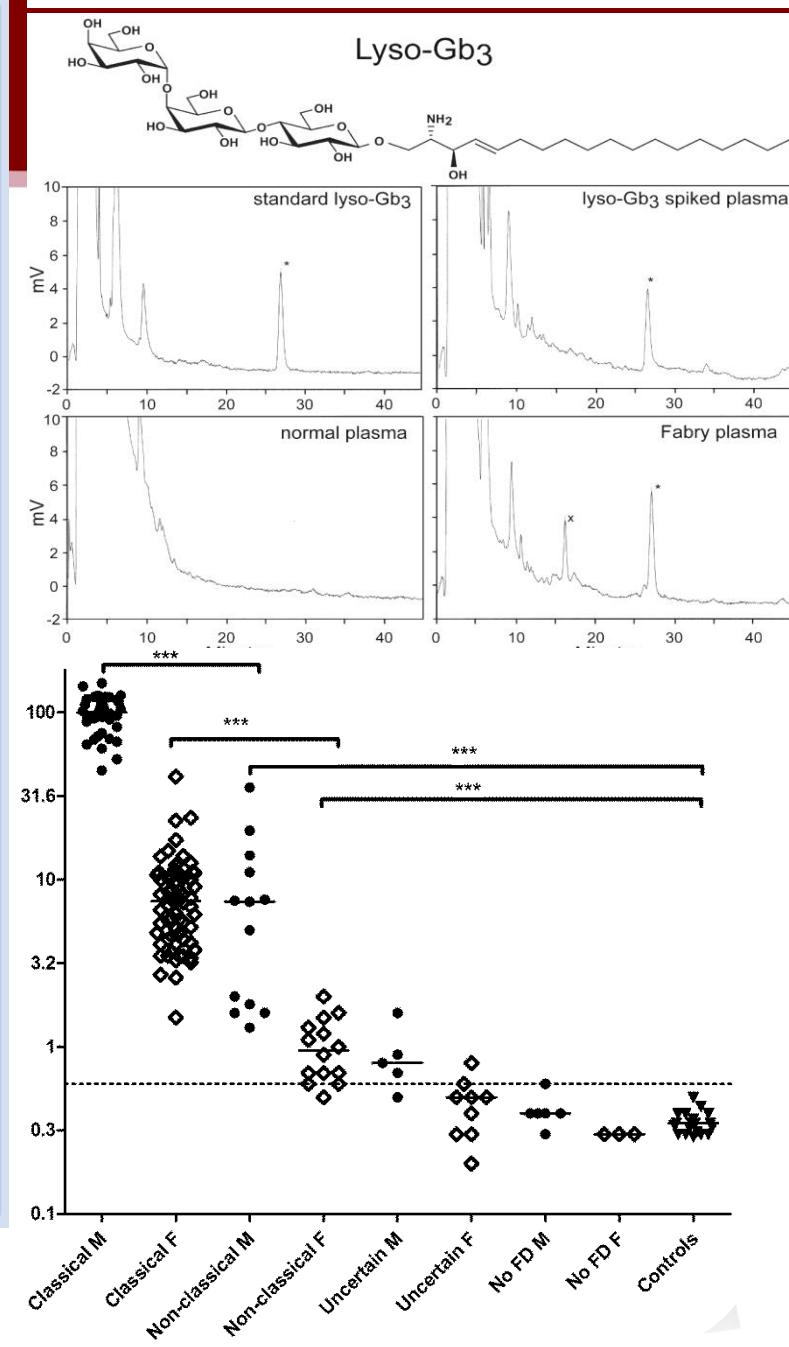
• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.

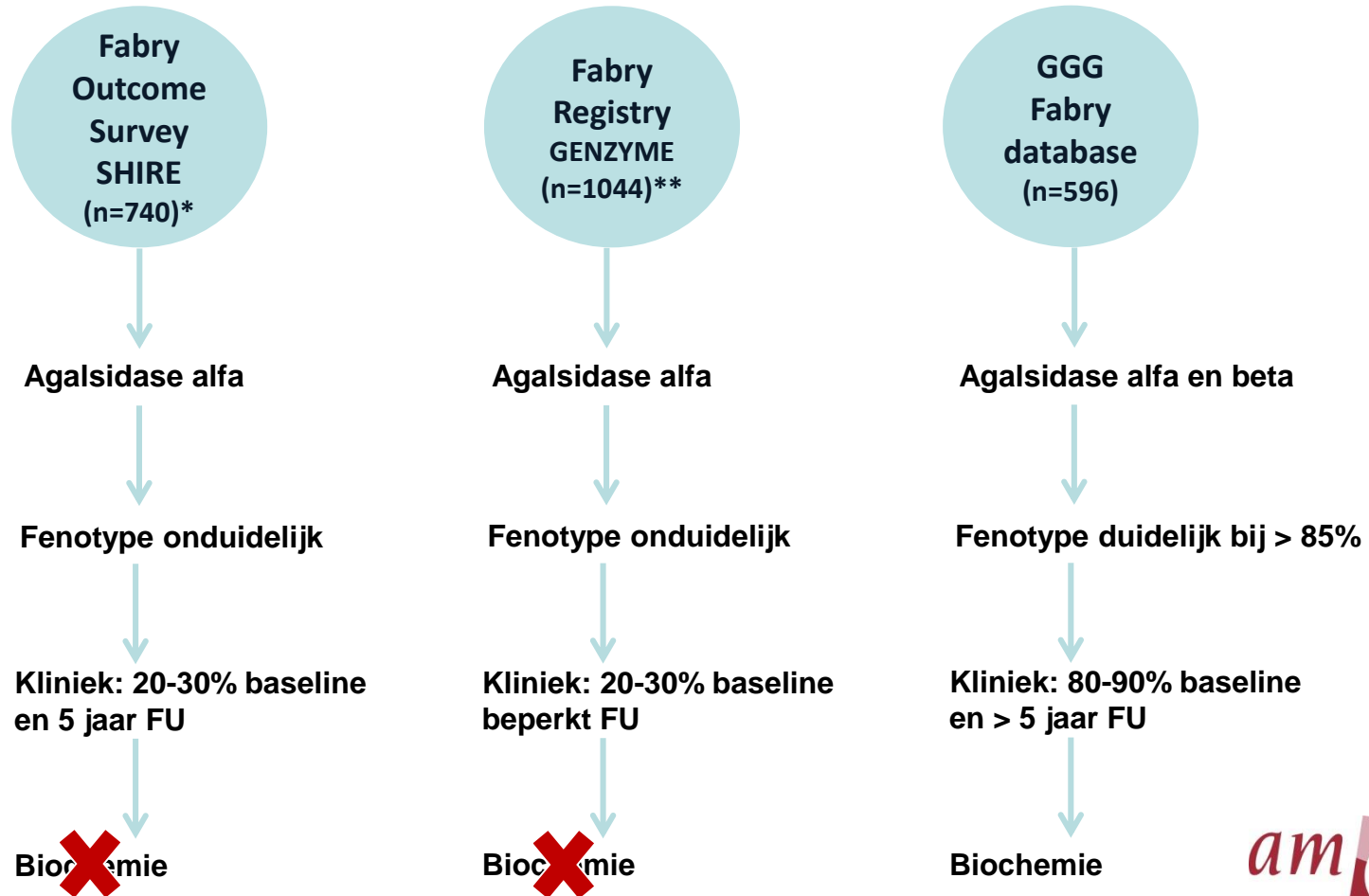
• Hoeveel is een patiënt bereid te betalen voor een extra levensjaar? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (RvZ) heeft in 2006 en 2007 adviseerde de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg al om in Nederland ook een maximum van 80.000 euro per extra levensjaar vast te stellen (zie kader). Elke patiënt met de milde vorm van de ziekte van Pompe kost, naar die maatstaf, uitgesmeerd over een heel leven, ongeveer 15 miljoen euro. „Onacceptabel”, schrijft het CvZ.



Smid BE et al J Med Genet. 2015 Apr;52(4):262-8.



2013: GGG project: *'Treatment of patients with Fabry disease with agalsidase alfa and agalsidase beta: phenotypic diversity necessitates the development of individualized treatment guidelines*



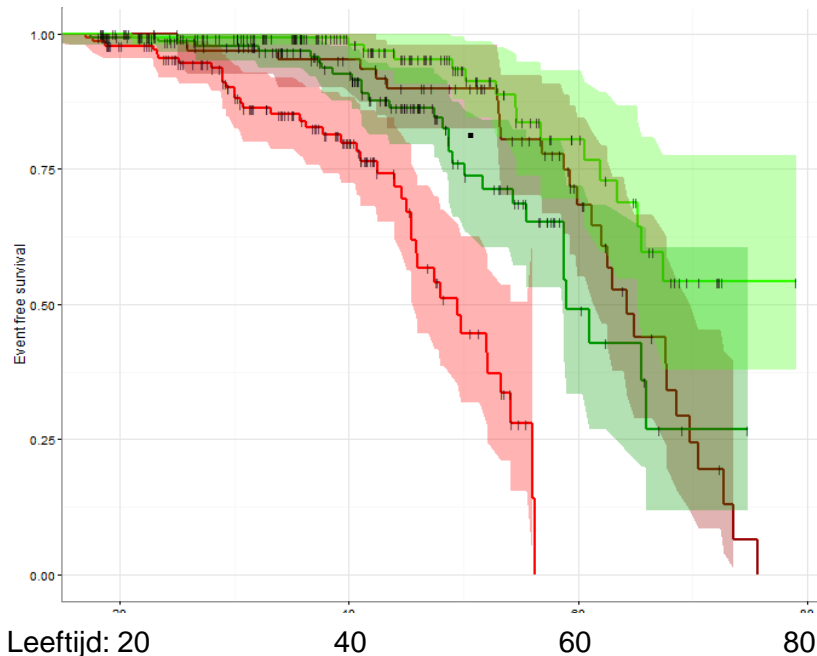
* Mol Genet Metab Rep. 2015 Mar 5;3:21-7

**J Med Genet. 2016 Jul;53(7):495-502

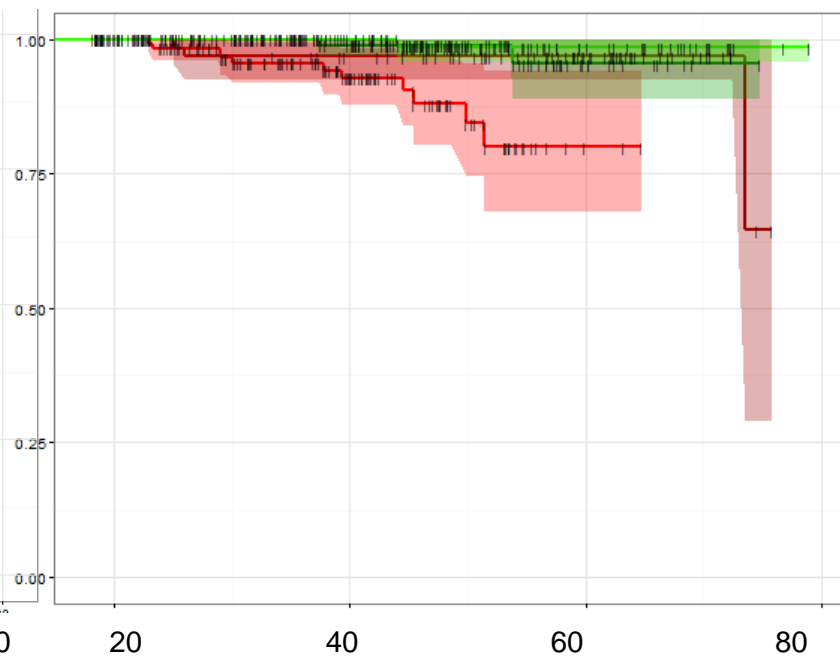


Natuurlijk beloop verschilt per fenotype en tussen mannen en vrouwen

Aantal patiënten met een ernstige complicatie



Nierfunctieverlies



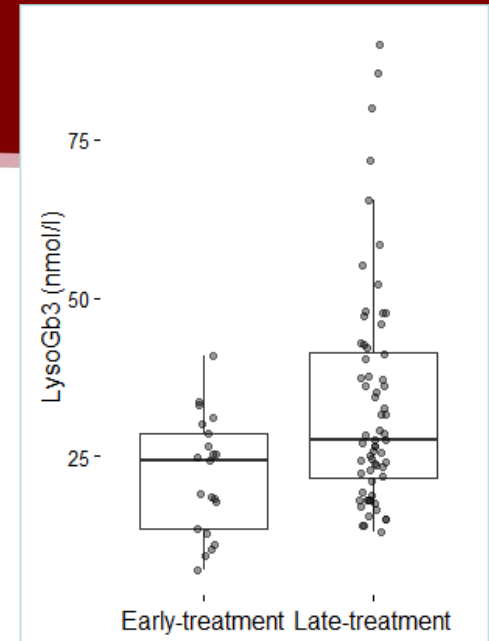
— Males, classical
— Males, non classical
— Females, classical
— Females, non-classical

137 klassieke mannen:
67 niet-klassieke mannen:
147 klassieke vrouwen:
148 niet-klassieke vrouwen:

roze
rood
groen
licht groen

Timing, Prognostische factoren

- *Behandeling van klassieke mannen voor het 25^e jaar leidt tot sterkere afname stapelingsmateriaal
- **Risico op ernstige complicaties is afhankelijk van
 - leeftijd (HR 1.96 per 10 jaar)
 - fenotype (HR 4.61 klassieke man tov niet klassieke vrouw)
 - nierfunctie
 - fibrose in het hart
 - co-morbiditeit (hypertensie, e.a.)

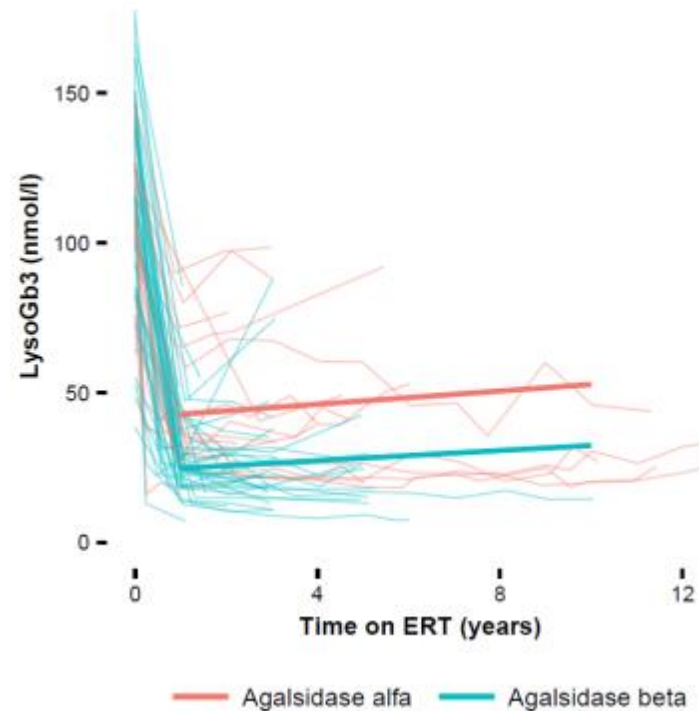


*Arends et al. Mol Genet Metab. 2017 Jun;121(2):157-161.

**Arends et al. PLoS One. 2017 Aug 1;12(8):e0182379.

Dosering en antistoffen

- Twee keer zoveel antistoffen met agalsidase beta
- Sterkere afname stapeling tgv behandeling met agalsidase beta (1.0 mg/kg) tov alfa (0.2 mg/kg) ($p < 0.001$)



Arends et al J Med Genet. 2018 Feb 7.

Toepassing aangescherpte start- en stopcriteria

- Update Markov-model → QALY's per subgroep
- Van alle patienten die besproken zijn in de indicatiecommissie:
 - Onbehandeld :
 - ~ 50% heeft behandelindicatie op basis van symptomen
 - ~ 5% heeft behandelindicatie om pre-symptomatisch te starten
 - Behandeld: ongeveer 10% gestopt
- staken van behandeling en niet starten, minus pre-symptomatisch behandelen leidt tot besparing van ~2-5 miljoen euro per jaar

Conclusies:

- De ziekte van Fabry is een bijzonder heterogene aandoening die *behandeling op maat* vereist; van belang zijn:
 - Fenotype en geslacht
 - Timing
 - Dosis, antistoffen
 - Algemene ondersteunende therapie
- Kosten blijven extreem hoog
 - Nieuwe therapieën zijn nodig:

onafhankelijke (GGG) Fabry database blijft van belang!

