

Carla E.M. Hollak, M. Biegstraaten, M.G.W.Dijkgraaf, R. Hagendijk

Department of Internal Medicine, division of Endocrinology and Metabolism, Clinical Research Unit, Academic Medical Center, Amsterdam University of Amsterdam, Faculty of Policial Sciences



Disclosures

Personal

Reimbursement of travel costs: Genzyme, Shire

Group

- •Research funded by AMC, ZonMW, Fonds NUTS-OHRA, TIPharma, Industry
 - AMC participates in clinical studies (Biomarin: MPS IV, Genzyme: eliglustat trial)
 - AMC receives
 - Fees for consultancies (Genzyme, Shire Protalix, Actelion)
 - Financial support for patient registries from Genzyme and Shire
 - Unrestricted grants for education in the field of lysosomal storage disorders (Genzyme, Shire)
 - Grant for research within the TIPharma consortium (Genzyme, Shire)

This study was funded by ZonMW, the Netherlands Organisation for Health Research and Development.

Verbijstering over advies dure medicijnen

Oppositie wil opheldering

party stat scannings randicipiers de kain wagedon on Eyer larger to them, most day originalized well 5 millions. years per pair known, Van blir Veen will

Vanuit diverse hoeken van de samenleving klinkt verbijstering over het voorstel om de vergoeding van bepaalde medicijnen te stoppen. Het zou te duur ziin





HORT NIEUWS

Jougdoorg kright tilk pagentes. Sen peater secrel terapgraphism tilj tijn minder, onderka slet vanali distributed four this sist-biologically

at switted up draping leafly? Wisselweeing stant leng Van de 55 impricate tiplelijke ingeorwo-ningen voor bewooers van de litrechtee 'entretwij' Karolensland, worse or gistaren nog maar 12 in gebruik genomon. Bowerers van 22 andere administra hebben gelacen voor de 1960 eurs per

van Uidolika vervandende hulevestind. Bombriefje bij KLM

See Y.S. - toestel in gesterne hert no wortrak teruppikeerd soor Schiebol. Er was son hriefig geonden in het pessa-giersgeleefte met doorop de boodschap dat er explosieven aan boord zooden zijn

Brazilie van oan zellachip gegooid en in

Astonished by advice to stop reimbursement of enzyme replacement therapy for Fabry and Pompe disease in the **Netherlands**

Wat mag een jaartje langer leven kosten?



rc-next a



wordt betaild door de belastingbeta lec. " GroenLinks-Kamerlid Jessé Klaret believe structurele oglosslagen no fog." Genestiedes ebeit Asseron samer tikh roos om redaging van de jo-

Kamer dassover oulangs moties zijn aangenomen. "Dit is geen politick weigeren", twitterde OroenLinks-Kamerlid Incke van Pierre Helipes (PvdA) was ook niet itili met de 'afwijgende pearlie









What's a year of life worth?

Vier vragen over de behandeling van Pompe en Fabry

Het College voor Zorgverzekeringen vindt de behandeling van twee zeldzame ziektes te duur. Een advies om daarmee te stoppen maakt veel los. Want er zijn meer dure medicijnen.

Waarom zijn deze medicijnen zo duur! Volgens fabrikant Genzy me heeft de onewikkeling van Myozyme, het medicijn tegen de ziekte an region i arricant scenay une licentario consequencia qua region y me per monacipit tegen de a resultario para Pempe, inmiddels al 900 miljoen gekou. Dat is een normale prijs, Maar wereidwijd zijn er weinig paulēniam, de prijs per doois weelt daardoor hoog. De kosten lopen nog og, omdat owerheden verder onderzoek naar de kosteneffectiviteit i eism voor meiličijnen op de markt. Nederland

Le de skeive an Pouspe heeft be eer ormen. De klasieke vorm is bij jasgehotemen vijwel diinvi, sichshaat. Vongespasitienen kunnen suikars die ab entergieovorsal gijve gegeen jin spiet-en die ercellen liggen opgeslagen eine met met benauten. Daarvoor entbreekteen enzym — door een genetische ford. De spieten die vij die gegeen zinne gaat en erleinst. De longe his heefte maken verkanst dag, tet te melzigh bevongen zien gaat en erleinst. De longe his hieren naken verkanst dag. Het melzigh bevongen zien gaat en de kindren nach als ze date zijn. De niet-klassien, middert vorm and en lakek kent bij jonge kinderen, of pas oppelvassen ertigd, am het licht. De gemiddelde volw assen pompepuiëtet kerft en 15 jaar behandelen drie maande han langer door het melzigh, oneden de deaksudiger van het GV.C op bis av van oderscade die kan die kwaliteit van het en welchte de melzighet in de melzighet in selfen de deaksudiger van het GV.C op bis av van oderscade die kwaliteit van het en welchte de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de de melzighet in selfen de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de de melzighet in selfen de de kwaliteit van het verwerde de kwaliteit van het verwerde de de kwaliteit van het verwerde de kwaliteit van het verwerde de kwaliteit van het verwerde

der goed vastgesteld. Het is bijv oorbeeld niet bekend of patiënten langer leven. Gezien de zeld-zaambeid en het langdurig beloop van de ziekte, en de grote verschillen tussen de patiënten, is dat retarment en net meighung witesep yan be risker, en ue grote versammen masten er painemen, is ear niet vreeme Veor Nederland berekent het CVZ een prijs voor een gewonnen levenigste (QLT.V) yn 2 tot 4 miljoen eura. Maar in het concept-adview van het CVZ steat dat de Britse er alwaite een QLT-prijs van 250,000 euro optwerde. De oorzaak van het EVZ steat dat de Britse er alwaite een

3 Waarom is het Cr Z bezig met deze ab lezen?

Troblemen met dur gemeensklakien zijn er al swinzig jaar. Het gaat hier om middelen die alleem in zielenhuizen, door medikelen specialisten mogen worden voorgeschreven. Behabe deze
medikjene tegen de ziekte van Purupe en de ziekte van Fabry zijn er ookvoel dure reama-en kankernenklijene.

Begin jaren negentig moesten ziekenhulzen die uit eigen budget betaler. Sommige deden dat ruim. Maar elders in het land (andere postcodegebieden) zeiden ziekenhubbesturen dat ze er gene geld voor halden. Die lielde tot ongelijk heid, protest, de eern postcodegeneeskunde, rechi-

geen genvoor natuen. Det teitaar int ongenjanest, protest, at eerin postoostegeneessuner, reter staken, politiek gehrakeel en en oplossing. Haberwege de jaren negemig kow an er geld velt, zonder dat er een mat invan werd gesteld de ziekenhulten moesten nog 20 procent zelf betalen). In nieuwe medicijnen werden snel toegeli-ten en vergood. Maar met de afspraak dat er na vier jaar een herbeoordeling komt. Die herbeoordeling komt nu op gang. De medicijnen tegen de ziekte van Pompe en de ziekte van Fabry beho-ren tot de eerste die zijn 'herbeoordeeld'.

4 Dus er zijn er al meer weit een vorkeel over is go ekke. It te begin te per de en van de de en verkende de verkende de en verkende de en verkende de en verkende de ve hebben ook een ongunstige kosten-hatenverhouding. Ze zijn ie duur per QALY. Ministerie en CvZ onderhandelen met de fabrikanten over de prijs. Het kankermedicijn Mabcampathwas ook aan de beurt, maar wordt zo weinig gebruikt da herbeoonleling niet nodig was. Verder is het middel Lucentis tegen de oogrekte maculadegeneratie inmiddels ook onderwerp van discussie daarvoor bestaat een goediooper alternatief dat oet zo goed werkt en in ieit dezelde active soft bevat Dat alternatief is echter als kankermedicijn geregistreerd, niet voor maculadegeneratie. Dat leidt de komende tild nog totyreemde bureaucratische verwikkelingen.

Het draait altijd om heel moeilijke keuzes in de zorg

Difficult choices how to cut down costs of healthcare



Dit voelt als een straf. Je neemt een leven af

Patient: this feels like a punishment: you take away a life

Brieven over het CvZ-voorstel

Veel geld wordt slechter besteed

De gezondheidszorg moet goedkopet. Eén van de nieuwste voorstellen is het schrappen van dure medicijnen voor zeldzame ziekten uit het busispakket. Tja. Waar liggen je prioriteiten?

bosispoaket. Tja. War liggen je prioriteitem: HSI-lijte kesten 1 miljani. Vespilling mislub-ire automathering UWV: 300 miljoen. Water-schappen, mislu ker automathering 25 mil-A. De Rekenkamer schot dat er inmiddels 4 miljani mar mislakte ITI-projecten is go-n. Verbouwing Stedelijk Museum Amotesn: 47 miljoen overschrijding. Aanpassing uids- en fijnstofmaatregelen varwege de hoging van de mas imumsnelheid: 175 mi

s. Mislukte Blauwe Stad: 300 miljoen, Reiwolde, een natuurgebied bij de Hanwe ± 10 miljoen naar ewee schapenboeren. Ge-mien die met grondaankopen de mist in gegaare 3,6 miljoen per jaar. Wieringer-dmeer: het plan daarvoor ging in 2010 sen ler: 28 millioen over de balk. Marineschin 25 miljoen duurdet. Vestiæ 2 miljard en the drain, plus nog wat zo wat mil-stjes bij andere corporaties. 55 Rotterda

opknappen daaw an werd op 6 miljoen ge-at, dat werd 200 miljoen. Slibverwerking ord-Brahant – een bedrijf dat eigendom is vier waterschappen – leed een verliës van miljoen door derivaten. En dit lijstje is ver an complete. Over de xorg xelf is ook zo'n tje aan te leggen: gouden handdrukken, su-de lux e ziekenhuizen, het een nog mooier ericht dan het andere. En de grose kosten-t die de belastingbetaler torst aan kredieten r bijna failliete Europese landen ontbreekt nog, Miliarden aan Griekenland en Snanie we hoogstwaarschijnlijk niet terugrien. stja, veel geld inderdaad dat gemoeid is t de behandeling van de ziekte van Pompe Fabry maar waar praten we eigenlijk over? STAPERS MA

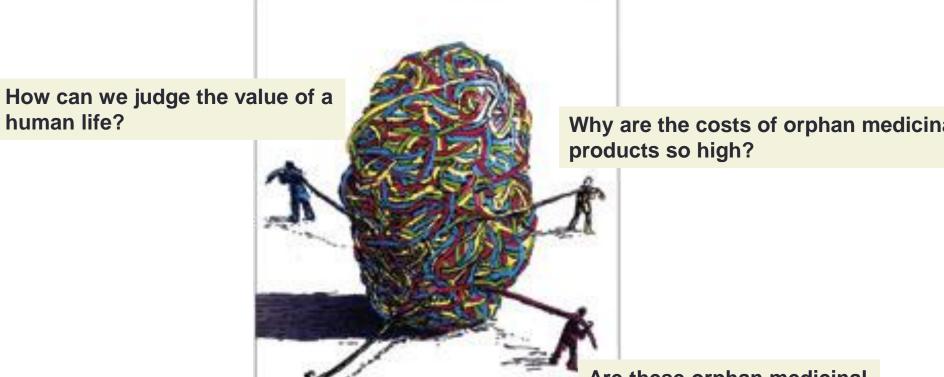
is icts heel erg s in Nederland

ede ziektev an Pomoe of Fabry heeft komt het aan de CvZ ligt – niet meer in aanmes gvoorvergoeding van de medicijnen van-het basispakket. Die zijn te duur. Dan zijn irie mogelijkheilere bijverzekeren, zelf de dicijnen betalen of een ellendige eindfase. akujnen bezuen or een enlendige endusse. Vie zich hierover minder zorgen hoeft is ken, reken ik maar tot de gegoeden. Ge-kshalve de groep mensen die in de 52 pro-n-belustingschaal vallen. Nu lus ik onlangs er door de rijken in deze wereld biljoenen tald zijn in belastingparadijzen. Van dat I gaat dus niets of een minimum naar de lerlandse staat. Anders dan de minderbe-lden kunnen de SZW ers zich gemakkelijk pt de belastingdruk te verminderen. Daz I gaat dus ook niet naar de staat. Anders I voor de minderbedeelden betaalt de staat r de 52% ers meer dan de helfty an de hyn-

tilny eronderstelling is dar mensen salaris gen om in hun onderhoud te voorzien en regenpresuate hunwerk zo goed mogelijk n. Over de hoogtev an de beloning voor het ik kan men van mening verschillen, tsarik kan men van mening werschillen, paas-se bonussern anwege uitzonderlijke presta-zijn echter omvaarschijnlijk belachelijk. k ben 7 5, heb voor zower ikw wer geen ziekte eir de leden en val in de 42%-belastring-aal en behoor dus niet tot de minderbedeel-

olgens mil is er in Nederland iets heel ere





products so high?

Are these orphan medicinal products effective enough?

What is the role of industry versus government in development of orphan medicianl products?



6 October 2014: dit is de dag

Marcel Levi (AMC) commenting on the free market for drug pricing

"A free market for drug pricing should end. Prices of expensive drugs are exorbitant and hospitals have to pay for it"

AMC president of the board of directors at the AMC says that Government should play a more prominent role:

"Following the Pompe and Fabry discussion, our Minister of Health has negotiated with industry on the price of the drugs"

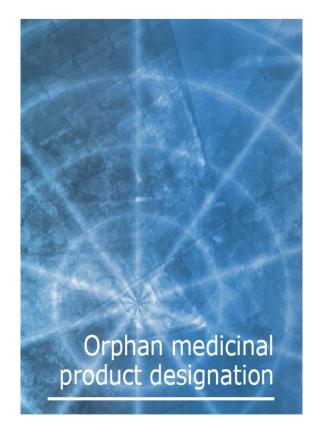
Are these orphan medicinal products effective enough?



Orphan drug legislation

- Incentives:
 - 10 year market exclusivity
 - Protocol assistance
 - Fee reductions
 - EU-funded research









Orphan designation criteria



RARITY (prevalence) / RETURN OF INVESTMENT

- •Medical condition affecting not more than 5 in 10,000 in the EU (around 250,000 people)
- •Without incentives it is unlikely that the marketing of the product would generate sufficient return to justify the necessary investment

SERIOUSNESS

Life –threatening or chronically debilitating

ALTERNATIVE METHODS AUTHORISED

•If satisfactory method exist the sponsor should establish that the new product will be of significant benefit

REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999

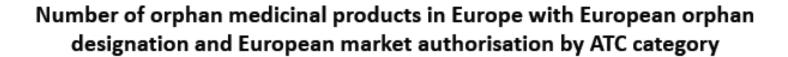


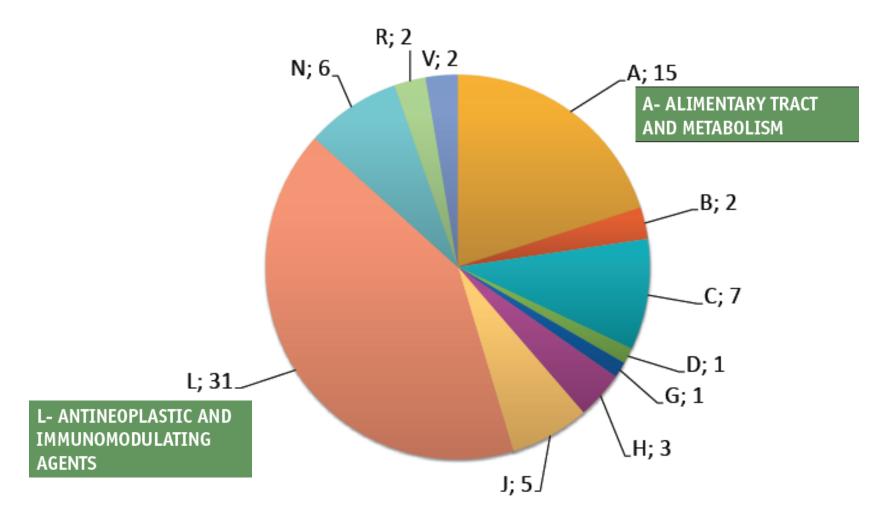
Significant benefit



- Significant benefit: "A clinically relevant advantage or a major contribution to patient care" Based on assumptions at the time of orphan designation
- Significant benefit over "existing medicinal products or methods"
- COMP to assess whether or not assumptions are supported by available data/evidence supplied by applicant
- Significant benefit to be confirmed at the time of marketing authorisation to maintain orphan status. Data to demonstrate the SB.

Joint EMA/FDA/MHLW-PMDA orphan medicinal product workshop 10 March 2014 Presented by: Stiina Aarum MD, PhD





Orphanet Report Series - Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. July 2014 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

Collaboration in the EU, including sharing of data, is **mandatory** to be able to evaluate the "real world" value of orphan drugs for very rare diseases

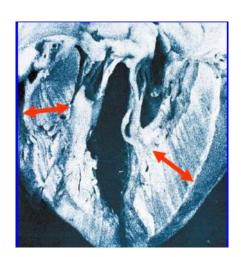


Fabry disease

- X-linked deficiency of α-Galactosidase A
- Storage of glycolipids in vascular endothelial cells, smooth muscle cells or other cell types







Death

Dementia

Renal failure

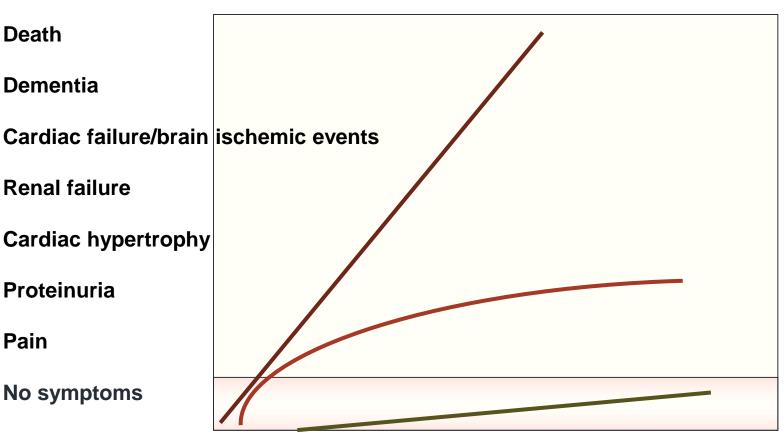
Cardiac hypertrophy

Proteinuria

Pain

Severity -

No symptoms



Orphan drugs for Fabry disease

two enzymes authorized in the EU in 2001

Generic name	agalsidase alfa	agalsidase beta
Brand name	Replagal	Fabrazyme
Company	TKT/Shire	Genzyme
Cell system	Human fibroblasts	СНО
Dose	0.2 mg/kg every two weeks	1.0 mg/kg every two weeks
Costs	~200.000 euro per patient per year	~200.000 euro per patient per year

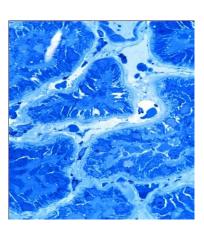


Clinical trials

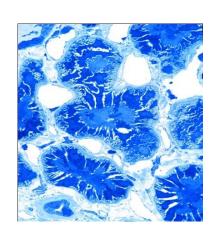
agalsidase beta Eng et al NEJM 2001; 345: 9-16 agalsidase alfa Schiffmann et al JAMA. 2001;285:2743-2749

Clearance of storage in renal capillaries

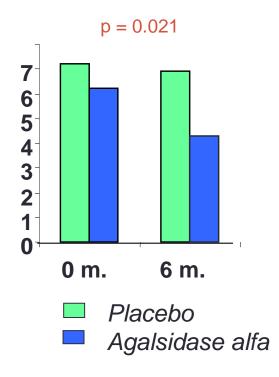
Baseline: Score = 3



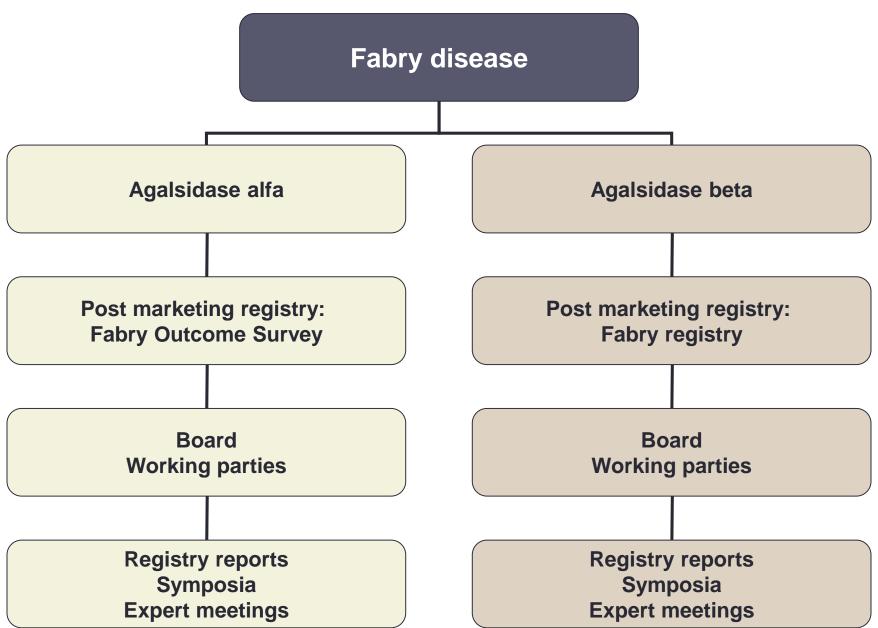
Week 20: Score = 0



Decrease in painscore



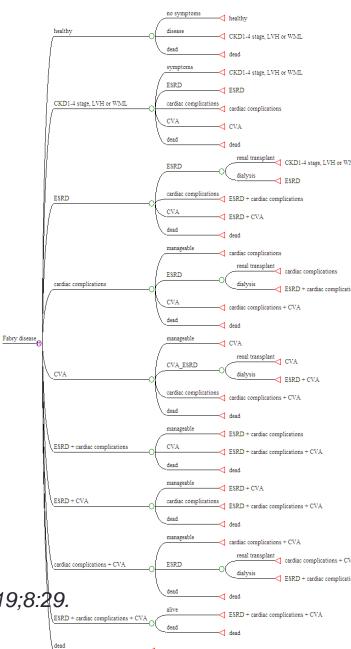




Policy in the Netherlands

- 2001 authorization of Fabrazyme and Replagal
- Costs of treatment around 200.000 Euro per patient per year
- Installation of reimbursement rule for orphan drugs:
 - Specific requirement: outcomes research, including pharmaco-economic evaluation
 - → research at AMC

	Fabry disease
Lifetime	70
Treatment costs/year	€200.000
Lifetime costs	€9 million - €10 million
Years free of end organ damage	55 → + 1.5 → €5.5 - €7.5 million
QALY's	49 → + 1.5 → €5.5 - €7.5 million €3.3 million discounted



Rombach et al, Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 19;8:29.

Fabry disease studies

- Enzyme replacement therapy is not very effective for the entire disease spectrum
- Indivdualised treatment is needed (different phenotypes, gender, sex, disease stage, co-morbidities, antibodies etc)
- After more than 12 years:
 - Insufficient knowledge of
 - Natural history
 - Pathophysiology/biomarkers
 - Influence of treatment/co-mediciation/antibodies on development of complications

Treatment of patients with Fabry disease with agalsidase alfa and agalsidase beta: phenotypic diversity necessitates the development of individualized treatment guidelines for subgroups of patients.

The REFINE study

Retrospective Evaluation of Fabry disease: towards INdividualized Enzyme replacement therapy

Collaborative effort: Amsterdam, Wurzburg, London





EU initiatives

- Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA-OMP)
 - Coordinated approach for post-marketing authorisation research activities and further evidence generation
 - Transparent Value Framework (TVF)
 - instrument for making value-based pricing more transparent → criteria of value to payers
- Clinical Added Value for Orphan Medicinal Products (CAVOMP)
 - Evidence generation plan

Towards improved "price for benefit"

After authorisation:

- Independent disease registry/database suitable for costeffectiveness analysis
 - Obligatory
 - Character of phase IV study
 - Shared responsibility of government/pharma/academia/patients
- Adaptation of price based upon
 - Effectiveness
 - Returns of investments
 - Societal acceptance

AMC cost-effectiveness studies were funded by:



AMC Dutch Government Industry partners: Genzyme and Shire





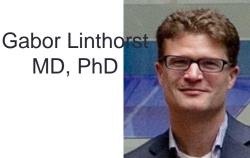
Laura van Dussen PhD student





Saskia Rombach PhD student

Marcel Dijkgraaf, PhD Clinical Research Unit



Supported by the Dutch patient organizations, In collaboration with the Clinical Research Unit



Orphan Designation Highlights: 1983-2011

~3740 Designation requests

~2600 Products have received Orphan Designation (~70%)

