

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 oktober 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2721125

Datum
1 december 2006

Ons kenmerk
PAK/26099273

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/28: deferasirox (Exjade®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 6 oktober 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot deferasirox (Exjade®) disperseerbare tabletten 125 mg, 250 mg en 400 mg. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het als bijlage toegevoegde CFH-rapport 06/28.

Deferasirox disperseerbare tabletten zijn bestemd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van zes jaar en ouder met bètathalassemie major. Verder zijn ze bestemd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies indien bij drie bepaalde patiëntengroepen behandeling met deferoxamine is gecontra-indiceerd of inadequaet is. Het betreft patiënten met andere anemieën, patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar, en patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

Volgens CFH-rapport 06/28 heeft deferasirox een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van zes jaar en ouder met bètathalassemie major. Daarnaast is er sprake van een therapeutische meerwaarde bij de tweedelijns behandeling, wanneer deferoxamine is gecontra-indiceerd of inadequaet is, bij de behandeling van chronische ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten in de leeftijd van twee tot vijf jaar en patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen). Deferasirox is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, zodat plaatsing op bijlage 1A niet mogelijk is. Bij opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

Aan de fabrikant is vrijstelling verleend voor het doen verrichten van farmacoeconomisch onderzoek. De verstrekking gaat gepaard met besparingen.

Concluderend adviseert het CVZ u om deferasirox op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport**CFH-rapport 06/28****deferasirox (Exjade®)**

Op 1 december 2006 uitgebracht aan de minister van Welzijn,
Volksgezondheid en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26099231

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

BestellingenCFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl)

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. deferasirox (Exjade®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie plaats deferasirox in het GVS
4	2.a.6. Literatuur
4	2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.a.8. Conclusie therapeutische waarde
5	2.a.9. Beoordeling doelmatigheid
5	2.a.10. Kostenconsequentieraming
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 oktober 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Exjade®
3. Kostenconsequentieraming Exjade®

1. Inleiding

In de brief van 6 oktober 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Exjade®.

Voor de behandeling van ijzerstapelingsziekten zijn tot nu toe de geneesmiddelen deferoxamine en deferipron beschikbaar. Deferoxamine is de standaardtherapie. Het belangrijkste nadeel van deze behandeling vormt de subcutane toedieningsvorm. Deferipron is een tweedelijns middel met orale toepassing. De indicatie van deferipron is beperkt tot ijzerstapelingsziekten bij thalassemie major. Deferipron heeft als nadeel minder effectiviteit dan deferoxamine en het heeft andere bijwerkingen. Bij deferipron zijn agranulocytose en neutropenie gemeld; bij deferoxamine anafylactische reacties en trombocytopenie. Bij gebruik van deferipron kan de kans op leverfibrose toenemen.

2. Nieuwe chemische verbinding

	2.a. deferasirox (Exjade®)
Samenstelling	Deferasirox tabletten 125 mg, 250 mg, 500 mg.
Geregistreerde indicatie	<p>De behandeling van chronische ijzerstapelingsziekten als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.</p> <p>De behandeling van chronische ijzerstapelingsziekten als gevolg van bloedtransfusies wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd is of inadequaat is in de volgende patiëntengroepen:</p> <ul style="list-style-type: none">- patiënten met andere anemieën- patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar- patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapelingsziekten als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

2.a.1. Voorstel fabrikant

Deferasirox is geregistreerd als weesgeneesmiddel aangezien ijzerstapelingsziekten levensbedreigend zijn, er vroeg bewijs voor effectiviteit is geleverd en de ziekte een lage incidentie heeft. Het is niet onderling vervangbaar met enig ander middel opgenomen in het GVS. De fabrikant stelt opname op bijlage 1B voor.

**Gelijksoortig
indicatiegebied**

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor vergelijking komen deferoxamine en deferipron in aanmerking.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Deferasirox is geregistreerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

De behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd is of inadequaet is in de volgende patiëntengroepen:

- patiënten met andere anemieën
- patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar
- patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

Deferoxamine is geregistreerd voor de behandeling van ijzerstapeling (waaronder transfusie-hemosiderosen) en van acute ijzervergiftiging, behandeling van aluminiumintoxicatie en diagnose van ijzer of aluminiumstapeling.

Deferipron is geregistreerd voor de behandeling van ijzerstapeling bij patiënten met thalassemie major wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd of inadequaet is.

Het indicatiegebied van deferasirox overlapt grotendeels met dat van deferoxamine.

Deferasirox en deferipron hebben geen gelijksoortig indicatiegebied. Deferasirox heeft een ander en breder indicatiegebied dan deferipron; deferipron is alleen geregistreerd voor ijzerstapeling bij patiënten met thalassemie major en komt in aanmerking als toepassing van deferoxamine gecontra-indiceerd of inadequaet is (tweedelij).

**Gelijke
toedieningsweg**

Deferasirox wordt eenmaal daags oraal toegediend. Deferoxamine wordt parenteraal (intraveneus of subcutaan) toegediend gedurende 8 tot 12 uur, 5 tot 7 maal per week met behulp van een infusiepomp. Deferipron wordt driemaal daags toegediend.

Conclusie: Er is sprake van een ongelijke toedieningsweg van deferasirox en deferoxamine. Deferasirox en deferipron

hebben een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Deferasirox is geregistreerd voor kinderen vanaf 2 jaar (tweedelijns) en vanaf 6 jaar (eerstelijns) en volwassenen. Deferoxamine is geregistreerd voor alle leeftijden; er geldt geen leeftijdsbeperking. Deferipron is geregistreerd voor kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen (tweedelijns).

Conclusie: Zowel deferasirox, deferoxamine als deferipron zijn grotendeels voor dezelfde leeftijdscategorie bestemd.

**Klinisch relevante
verschillen in
eigenschappen**

Bij directe vergelijking met de standaardtherapie deferoxamine is deferasirox niet minder werkzaam gebleken bij de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/ maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major. Ook is werkzaamheid aangetoond in gevallen wanneer deferoxamine gecontra-indiceerd is bij ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten van 2-5 jaar en bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (<7 ml/kg/maand rode bloedcellen)

Op basis van indirecte vergelijking met deferoxamine is sprake van klinisch relevante verschillen in bijwerkingen tussen deferasirox, deferoxamine en deferipron in het voordeel van deferasirox. Bij deferasirox treden zeer vaak nierfunctiestoornissen op.

Orale therapie met deferasirox wordt geassocieerd met een toename in kwaliteit van leven bij patiënten die een dergelijke therapie nodig hebben.

De ervaring met deferasirox is beperkter dan met deferoxamine.

Deferasirox is breed toepasbaar evenals deferoxamine.

Deferipron is smaller geïndiceerd.

Vanwege het verschil in toedieningsweg verschilt het gebruiksgemak van deferasirox met dat van deferoxamine. Het gebruiksgemak van deferasirox verschilt niet wezenlijk met dat van deferipron.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Deferasirox is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel dat in het GVS is opgenomen.

2.a.5. Conclusie plaats deferasirox in het GVS

Deferasirox kan niet worden geplaatst op bijlage 1A van het GVS. Om te bezien of plaatsing op bijlage 1B in aanmerking komt is het nodig om de therapeutische waarde te bepalen en de kostenconsequentie te ramen.

2.a.6. Literatuur

Emea, EPAR deferasirox
Farmacotherapeutisch rapport deferasirox
Kostenconsequentieraming deferasirox

2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling

Bij directe vergelijking met de standaardtherapie deferoxamine is deferasirox niet minder werkzaam gebleken bij de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/ maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major. Ook is werkzaamheid aangetoond in gevallen wanneer deferoxamine gecontra-indiceerd is bij ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten van 2-5 jaar en bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

Op basis van indirecte vergelijking met deferoxamine is sprake van klinisch relevante verschillen in bijwerkingen tussen deferasirox, deferoxamine en deferipron.

Orale therapie met deferasirox wordt geassocieerd met een toename in kwaliteit van leven (HRQoL) bij patiënten die een dergelijke therapie nodig hebben.

De ervaring met deferasirox is beperkter dan met deferoxamine.

Deferasirox en deferoxamine zijn breder toepasbaar dan deferipron.

Vanwege het verschil in toedieningsweg verschilt het gebruiksgemak van deferasirox met dat van deferoxamine. Het gebruiksgemak van deferasirox komt overeen met dat van deferipron.

Voor de uitgebreide beoordeling van de therapeutische waardebeoordeling zie het farmacotherapeutisch rapport van deferasirox.

2.a.8. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van chronische ijzerstapeling heeft behandeling met deferasirox een therapeutische meerwaarde vergeleken met deferoxamine, namelijk op basis van gebruiksgemak bij de behandeling van ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

Als tweedelijns behandeling, wanneer deferoxamine is gecontra-indiceerd of inadequaet is, bij de behandeling van chronische ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode

bloedcellen) heeft deferasirox een therapeutische meerwaarde.

2.a.9. Beoordeling doelmatigheid

Aan de fabrikant is vrijstelling verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

2.a.10. Kostenconsequentieraming

Behandeling met deferasirox gaat gepaard met besparingen, met name vanwege het kostbare gebruik van een infusiepomp bij de toepassing van deferoxamine. Behandeling met deferoxamine kost per patiënt gemiddeld circa € 8.261,74. Behandeling met deferasirox kost per patiënt gemiddeld circa € 5.634,75. Het gebruik van deferasirox bespaart gemiddeld per patiënt € 2.627,- per jaar. In totaal bespaart het gebruik van deferasirox circa € 263.000,- per jaar. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het gemiddelde jaarlijks gebruik van deferasirox in de praktijk waarschijnlijk hoger ligt dan dat van deferoxamine. Hierdoor kunnen de gemiddelde kosten van behandeling met deferasirox in de praktijk hoger uitvallen. Ook bestaat de kans dat het geraamde aantal patiënten in de praktijk hoger uitvalt doordat de behandeling met deferoxamine zeer belastend is voor de patiënt en er sprake kan zijn van onderbehandeling met deferoxamine.

3. Conclusie

Deferasirox heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major. Daarnaast is er sprake van een therapeutische meerwaarde bij de tweedelijns behandeling, wanneer deferoxamine is gecontra-indiceerd of inadequaet is, bij de behandeling van chronische ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

Deferasirox is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, zodat plaatsing op bijlage 1A niet mogelijk is. Bij opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

Aan de fabrikant is vrijstelling verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

De verstrekking gaat gepaard met besparingen.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport deferasirox (Exjade®) bij de indicatie chronische ijzerstapeling

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel deferasirox (Exjade®) tabletten 125 mg, 250 mg, 500 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de geneesmiddelen deferoxamine en deferipron. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bij directe vergelijking met de standaardtherapie deferoxamine is deferasirox niet minder werkzaam gebleken bij de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/ maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major. Ook is werkzaamheid aangetoond in gevallen wanneer deferoxamine gecontra-indiceerd is bij ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten van 2-5 jaar en bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (<7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

Op basis van indirecte vergelijking met deferoxamine is sprake van klinisch relevante verschillen in bijwerkingen tussen deferasirox, deferoxamine en deferipron in het voordeel van deferasirox. Bij deferasirox treden zeer vaak nierfunctiestoornissen op.

Orale therapie met deferasirox wordt geassocieerd met een toename in kwaliteit van leven (HRQL) bij patiënten die een dergelijke therapie nodig hebben.

De ervaring met deferasirox is beperkter dan met deferoxamine.

Deferasirox en deferoxamine zijn breder toepasbaar dan deferipron.

Vanwege het verschil in toedieningsweg verschilt het gebruiksgemak van deferasirox met dat van deferoxamine. Het gebruiksgemak van deferasirox verschilt niet wezenlijk met dat van deferipron.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van chronische ijzerstapeling door bloedtransfusies heeft behandeling met deferasirox een therapeutische meerwaarde vergeleken met deferoxamine, namelijk op basis van gebruiksgemak bij de behandeling van ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major. Hetzelfde geldt voor de tweede lijns behandeling als deferoxamine is gecontra-indiceerd of inadequaat is bij de behandeling van chronische ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen). Er is in veel gevallen sprake van niertoxiciteit, hetgeen nader onderzoek behoeft.

2. Inleiding

Geneesmiddel	deferasirox
Samenstelling	Tablet 125 mg, 250 mg, 500 mg, deferasirox
Geregistreerde indicatie	<p>De behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.</p> <p>De behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd is of inadequaat is in de volgende patiëntengroepen:</p> <ul style="list-style-type: none">- patiënten met andere anemieën- patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar- patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

Dosering	Aangeraden wordt om de behandeling met deferasirox te starten na transfusie van ongeveer 20 eenheden (ongeveer 100 ml/kg) rode bloedcellen en wanneer er bewijs is uit klinische monitoring dat er sprake is van chronische ijzerstapeling (bijvoorbeeld serumferritine > 1.000 µg/l). Doses (in mg/kg) moeten worden berekend en afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele tabletgrootte. Het doel van ijzerchelatietherapie is de hoeveelheid ijzer toegediend via transfusies te verwijderen en zo nodig de bestaande ijzerbelasting te verminderen.
Werkingsmechanisme	Deferasirox is een chelator die zeer selectief is voor ijzer. Bindt ijzer met een hoge affiniteit 2:1 ratio. De affiniteit voor zink en koper is laag. Behandeling met deferasirox bevordert de uitscheiding van ijzer voornamelijk in de feces.
Bijzonderheden	Deferasirox is geregistreerd als weesgeneesmiddel. De behandeling dient te worden gestart en onderhouden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Als gevolg van de behandeling van thalassaemia major (regelmatige bloedtransfusies), evenals inherent aan de aandoening zelf (inefficiënte erythropoïese en hemolyse), kan er sprake zijn van verhoogde ijzerabsorptie in het maagdarmkanaal. Het ijzeroverschot kan zich opstapelen in diverse organen hetgeen leidt tot functieverlies van het betreffende systeem. Gepredisponeerd zijn de endocriene organen, het hart en de lever. De uiting kan zijn diabetes mellitus, hypogonadotroop hypogonadisme en hypothyreoïdie/-parathyreoïdie. De lever kan worden aangedaan hetgeen leidt tot fibrosing. Het hart kan schade ondervinden op basis van linkerventrikelhypertrofie en geleidingsstoornissen. Tevens kunnen letale gevolgen optreden door cardiale haemosiderosis.

Wanneer er veelvuldige bloedtransfusies worden toegediend zou dit moeten worden begeleid met ijzer-chelatie. Deferoxamine is bewezen effectief, echter gezien de ijzerbindingskinetiek vereist het langzame toediening per infuus vanwege het feit dat absorptie vanuit het maagdarmkanaal slecht is. Orale ijzerchelatie zoals met behulp van deferipron lijkt veelbelovend maar lange termijn trials geven aanleiding tot serieuze twijfel over de effectiviteit en veiligheid. Deferoxamine is als ijzerchelator het middel van eerste keus, ook voor andere vormen van ijzeroverbelasting zoals bij hemosiderose en politransfusie. Echter, wanneer bij thalassemie patiënten een contra-indicatie bestaat voor deferoxamine of een ernstige toxische reactie op deferoxamine wordt waargenomen kan deferipron in aanmerking komen.

De belangrijkste problemen van behandeling met deferoxamine zijn de bijwerkingen, de toediening en de therapietrouw. Therapieontrouw leidt tot een kleinere overlevingskans. Nadelen van de behandeling met deferipron zijn de ernstige bijwerkingen, de beperkte toepasbaarheid en de slechte voorspelbaarheid van de effectiviteit bij individuele patiënten.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De standaardtherapie voor ijzerchelatie is de behandeling met deferoxamine. Deferipron kan worden ingezet bij patiënten met thalassaemia major in het geval dat deferoxamine is gecontra-indiceerd of inadequaet is.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed

tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 9 oktober 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "deferasirox". Dit leverde geen relevante, nieuwe klinische onderzoeken op die niet al in het dossier aanwezig waren.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van deferasirox is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/ effectiviteit

Drie klinische studies zijn uitgevoerd om te beoordelen of er sprake is van non-inferiority van deferasirox ten opzichte van deferoxamine.

Studie 0107 van Cappellini et al⁶⁾ is een open multicenter, gerandomiseerd fase III klinische studie gedurende 1 jaar. Inclusiecriteria zijn: patiënten ouder dan 2 jaar met β -thalassemie en hemosiderose, eerder behandeld met deferoxamine of patiënten die niet eerder zijn behandeld met een chelator en zonder contra-indicaties voor de studiemedicatie.

Exclusiecriteria zijn: transfusieafhankelijke anemieën anders dan β -thalassemie, gemiddelde transaminasespiegels >250 U/l gedurende 12 maanden voor randomisatie en variatie in transaminase >300%, klinische hepatitis C, serumcreatinine boven de hoogste limiet, significante proteïnurie, nefrotisch syndroom in de anamnese, 2^e of 3^e graad AV blok, verlengd QT interval, staar, of een geschiedenis van oogtoxiciteit gerelateerd aan ijzerchelatie, zwangeren of lacterende vrouwen, kinderen die te licht zijn om de laagste dosis in te nemen.

586 patiënten met β -thalassemie en transfusionale ijzerstapeling zijn geïncludeerd en werden gerandomiseerd naar behandeling met deferasirox en deferoxamine.

Als eindpunt is gekozen voor effecten op de ijzerstapeling in de lever, uitgedrukt in Lever IJzer Concentratie (LIC) mg Fe/g droog gewicht (dg). Leverbiopten werden met een gestandaardiseerde methode afgenomen. Wanneer er contra-indicaties bestonden voor het afnemen van biopten is gemeten met SQUID.

De uitgangshypothese is geformuleerd als non-inferiority ten opzichte van de behandeling met deferoxamine, hetgeen de standaardtherapie is. Deferasirox werd als non-inferior beschouwd als de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval (2-zijdig) voor het verschil in percentage behandelingsucces hoger was dan -15%. De primaire parameter bestond uit het behoud of de reductie van LIC, secundaire parameters bestonden uit verandering van ferritinegehalte en beoordeling van de netto ijzerbalans.

In totaal zijn 591 patiënten gerandomiseerd (297 in de deferasirox arm en 294 in de deferoxamine arm). 5 patiënten zijn niet gestart met de behandeling. Zie tabel 1.

Tabel 1. Patiënten met behandelingsucces in de primaire analyse populatie

	Deferasirox	Deferoxamine	
Alle LIC waarden			
Aantal patiënten	276	277	
Behandelingsucces, aantal (%)	146 (52,9)	184 (66,4)	
95% BI	47,0; 58,8	60,9; 72,0	
Vershil behandelingsucces (%) en 95% BI			-13,5 (-21,6; -5,4)
LIC <L 7 mg Fe/g dg			
Aantal patiënten	85	87	
Behandelingsucces, aantal (%)	34 (40,0)	72 (82,8)	
95% BI	29,6; 50,4	74,8; 90,7	
Vershil behandelingsucces (%) en 95% BI			-42,8 (-55,9; -29,7)
LIC 7 mg Fe/g dg			
Aantal patiënten	191	190	
Behandelingsucces, aantal (%)	112 (58,6)	112 (58,9)	
95% BI	51,7; 65,6	52,0; 65,9	
Vershil behandelingsucces (%) en 95% BI			-0,3 (-10,2; -9,6)
LIC 7 mg Fe/g dg (alleen biopten)			
Behandelingsucces, aantal (%)	176 (59,7)	179 (58,7)	
Vershil behandelingsucces (%) en 95% BI			1,0 (-9,2; 11,2)

Van de 586 behandelde patiënten (296 in de deferasirox arm en 290 in de deferoxamine arm) zijn 29 patiënten voortijdig gestopt met de behandeling; 17 uit de deferasiroxgroep en 12 uit de deferoxamine groep.

Non-inferiority werd bij de patiënten met LIC < 7 mg Fe/g dg niet vastgesteld. Een verklaring hiervoor is de verhouding in de dosering van de twee chelatoren bij deze subgroep. Dit werd bevestigd in de subgroep van patiënten met LIC \geq 7 mg Fe/g dg waar de non-inferiority criteria wel werden bereikt. Dit betrof het merendeel van de geïncludeerde patiënten (69%). De successcores in beide patiënt-groepen waren vergelijkbaar en de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval was hoger dan de non-inferiority drempel van -15%. Uit de resultaten van de validiteitsstudie bleek dat de meetmethode SQUID een onderschatting gaf van LIC waarden. Indien de patiënten, waarbij de LIC met SQUID werd gemeten werden geëxcludeerd waren de successcores vergelijkbaar bij patiënten met LIC 7 mg Fe/g dg (59,7% vs. 58,7%) en de onderste limiet van het 85% betrouwbaarheidsinterval (-9,2%) was hoger dan de non-inferioritydrempel van -15%.

Behandeling met deferasirox resulteerde in een reductie van absolute LIC, die is gerelateerd aan de toegediende dosis. Bij patiënten die dagelijks werden behandeld met 20 of 30 mg/kg deferasirox (LIC 7 mg Fe/g dg op baseline) werd een statistisch significante reductie in LIC waargenomen na 1 jaar ($-5,3 \pm 8,0$ MG Fe/g dg, gemiddeld \pm sd, $p < 0,001$). Deze reductie was statistisch significant beter dan die van deferoxamine ($-4,3 \pm 5,8$ mg Fe/g dg, $p = 0,367$). Dit werd bevestigd in de subgroep van patiënten waarbij LIC waarden middels biopsie werden gemeten. Veranderingen van serumferritine, LIC waarden en netto ijzerbalans waren consistent gedurende het onderzoek. Bij zowel deferasirox en deferoxamine bestond er correlatie tussen de 3 parameters.

Een andere studie betreft 0108, een multicenter, open-label fase II onderzoek, opgezet om werkzaamheid en veiligheid van deferasirox te bepalen bij kinderen en volwassenen met aangeboren en verworven anemie met ijzerstapeling waarbij behandeling met deferoxamine niet mogelijk of inadequaat is gebleken. De studiepopulatie omvatte 85 patiënten waarbij deferoxaminebehandeling niet voldeed en 99 patiënten met zeldzame anemieën. Het primaire eindpunt is LIC. Succes is gedefinieerd als verandering in LIC na 1 jaar behandeling. De behandeling werd effectief bevonden als het succespercentage meer dan 50% bedroeg. Van de 184 patiënten zijn er 32 voortijdig uitgevallen. Van 8 patiënten met β -thalassemie betrof dat 4 patiënten vanwege bijwerkingen en 4 om andere redenen) en van 24 patiënten met zeldzame vormen van anemie betrof het 9 maal bijwerkingen, 5 overleden, 6 om andere redenen en 4 maal was de behandeling niet langer nodig. De succespercentages waren hoger dan 50% wanneer de LIC meer dan 7 mg Fe/g dg was.

Conclusie:

Bij directe vergelijking met de standaardtherapie deferoxamine is deferasirox niet minder werkzaam gebleken bij de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (\geq 7 ml/kg/ maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met β -thalassemie major. Ook is werkzaamheid aangetoond in gevallen wanneer deferoxamine gecontra-indiceerd is bij ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten van 2-5 jaar en β -thalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van incidentele bloedtransfusies (<7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

4.b. Bijwerkingen

Bijwerkingen die het meest gemeld zijn betreffen nierfunctiestoornissen, gastro-intestinale klachten (bij 26% van de behandelde patiënten) en huiduitslag (bij 7%) van de patiënten. Zie tabel 2.

Tabel 2 Overzicht bijwerkingen bij ijzerchelators op basis van 1B-1 teksten.

deferasirox	deferoxamine	deferipron
Nierfunctiestoornissen (zeer vaak)	Gastro-intestinale stoornissen	Gastro-intestinale stoornissen
Gastro-intestinale stoornissen	Bloeddyscrasie	Rood/bruine urine
Verhoogde leverenzymen	Duizeligheid, convulsies, gezichts- en gehoorstoornissen	Artralgie
Gezichts-en gehoorstoornissen	Infecties	Verhoogde leverenzymen
Psychische stoornissen	Nierfunctiestoornissen	Neutropenie
	Gegeneraliseerde huiduitslag	Agranulocytose

	Groeivertraging, verandering aan het bot	
	Adult respiratory distress syndrome	
	Hypotensie	
	Locale en systemische reacties vanwege de toediening	

Diarree is vaker gemeld bij kinderen van 2 tot 5 jaar dan bij oudere patiënten. De optredende reacties zijn dosisafhankelijk, meestal licht tot matig, in het algemeen voorbijgaand en meestal van voorbijgaande aard, ook als de behandeling wordt voortgezet.⁶⁾ Tijdens klinische studies kwamen stijging van serum creatinine van > 33% voor bij 2 opeenvolgende gelegenheden, soms tot de bovengrens van de normaalwaarden voor bij 36% van de patiënten. Bij een derde van de patiënten bleken deze irreversibel. De oorzaken van de stijging van het serumcreatinine zijn niet opgehelderd. Speciale aandacht is vereist voor het controleren van serumcreatinine bij patiënten die hoge doses deferasirox en/of weinig transfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen of < 2 eenheden/ maand voor een volwassene) krijgen toegediend. Stijgingen van levertransaminases kwamen voor bij ongeveer 2 % van de patiënten en waren niet afhankelijk van de dosis. Transaminase stijgingen hoger dan 10 keer de bovengrens van de normaalwaarden, hetgeen suggestief is voor hepatitis, kwamen voor bij 0,3 % van de patiënten.

Deferasirox versus deferoxamine

Bij het gebruik van deferoxamine treden regelmatig bijwerkingen op die gerelateerd zijn aan de toedieningsvorm. Lokale reacties zoals: pijn, zwelling, erytheem, jeuk, korstvorming, en daarnaast spierpijn en gewrichtspijn treden zeer vaak op. Hoofdpijn, urticaria, misselijkheid en koorts komen vaak voor. Zeer zelden treden ernstige bijwerkingen op zoals angio-oedeem, anafylactische shock of anafylactoïde reacties met of zonder shock. Bij de toepassing van deferasirox treden deze reacties niet op aangezien het orale toediening betreft. Nierfunctiestoornissen treden zeer vaak op bij de behandeling met deferasirox, in een aantal gevallen ook irreversibel. Bij behandeling met deferoxamine treden nierfunctiestoornissen zeer zelden op. Zowel bij gebruik van deferoxamine als deferasirox zijn zicht- en gehoorstoornissen gemeld, bij deferasirox minder vaak dan bij deferoxamine.⁶⁾ Groeivertraging en botveranderingen zijn bij de behandeling met deferoxamine vaak gemeld. Deferasirox is niet in verband gebracht met groeiachterstand bij kinderen.

Deferasirox versus deferipron

Deferipron kan neutropenie en agranulocytose veroorzaken. Wekelijkse controle van de neutrofielenconcentratie wordt aanbevolen⁵⁾ Behandeling met deferasirox is niet in verband gebracht met agranulocytose of neutropenie. Deferipron heeft een smalle therapeutische breedte en er is onvoldoende bekend over de carcinogene en hepatotxische eigenschappen. Deferasirox heeft anderssoortige bijwerkingen dan deferipron.

Conclusie:

Op basis van indirecte vergelijking met deferoxamine is sprake van klinisch relevante verschillen in bijwerkingen tussen deferasirox, deferoxamine en deferipron in het voordeel van deferasirox. Bij deferasirox treden zeer vaak nierfunctiestoornissen op.

4.c. Kwaliteit van leven

Om het verschil in impact tussen deferasirox en deferoxamine te beoordelen op de kwaliteit van leven (HRQoL) van patiënten te onderzoeken werd in Australië aan 110 personen een time trade off exercitie gehouden om de mate van waardering te onderzoeken tussen de verschillende therapieën. Deelnemers werd gevraagd om 10 jaar volledige gezondheid te waarderen ten opzichte van drie verschillende profielen van patiënten met thalassemie. Hierbij is een verdeling gemaakt in een profiel waarin patiënten chelatietherapie krijgen zonder te expliciteren waar deze behandeling uit bestaat, een profiel waarbij de behandeling bestaat uit chelatietherapie via een subcutaan infuus en een profiel waarbij de chelatietherapie eenmaal daags orale toediening betreft. De resultaten van de 110 individuen laat een utiliteit zien van 0,75 voor het basisprofiel, 0,61 voor de subcutane therapie en 0,85 voor de orale therapie. Het verschil in utiliteiten is

statistisch significant bevonden van zowel orale therapie ten opzichte van subcutane therapie als ten opzichte van niet nader gespecificeerde behandeling.

In twee registratiestudies werden gegevens verzameld met patient reported outcomes. Het doel was patiënttevredenheid, gebruiksgemak en de dagelijkse impact van de behandeling met deferasirox versus deferoxamine te evalueren. Statistisch significant meer patiënten in de deferasirox groep waren tevreden met de behandeling ($p < 0,0001$) en beoordeelden de behandeling als gebruiksvriendelijk ($p < 0,0001$) ten opzichte van de patiënten in de deferoxaminegroep. De tijdsinname van de behandeling verschilde door de toediening aanzienlijk. In totaal prefereerde 280 patiënten (96,9%) met β -thalassemie deferasirox boven deferoxamine waarbij als belangrijkste redenen zijn aangegeven meer gebruiksgemak bij de toepassing, geen pijnlijke toediening, minder verstoring van de slaap, minder storend voor de familie.

Conclusie:

Orale therapie wordt geassocieerd met een toename in kwaliteit van leven bij patiënten die een dergelijke therapie nodig hebben.

4.d. Ervaring

Deferasirox is sinds 2005 op de markt in de Verenigde Staten en in Zwitserland. Op dit moment is deferasirox in 29 landen geregistreerd. Deferoxamine is in Nederland op de markt sinds 1963. De ervaring met deferoxamine is uitgebreid en het is wereldwijd aangemerkt als standaardtherapie. Deferipron is sinds 1999 op de Europese markt geregistreerd.

Conclusie:

De ervaring met deferasirox is beperkter dan met deferoxamine.

4.e. Toepasbaarheid

Op basis van de preparaatteksten zijn verschillen in de toepasbaarheid van deferasirox, deferoxamine en deferipron in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3. Overzicht toepasbaarheid ijzerchelators

Deferasirox	Deferoxamine	Deferipron
1 ^e lijns behandeling bij chronische transfusionale ijzerstapeling bij β -thalassemie major (vanaf de leeftijd van 6 jaar). Tevens kan het ingezet worden als 2 ^e lijns behandeling bij chronische transfusionale ijzerstapeling bij sikkelcelziekte en andere erfelijke verworven anemieën.	1 ^e lijnsbehandeling bij ijzerstapelingsziekte en van acute ijzervergiftiging, behandeling van aluminiumintoxicatie en diagnostiek van ijzer- of aluminiumstapeling.	2 ^e lijnsbehandeling bij ijzerstapeling bij thalassemie major, wanneer deferoxamine is gecontra-indiceerd.
Kinderen vanaf 2 jaar	Alle leeftijden	Kinderen vanaf 6 jaar
Interacties: aluminium- bevattende antacida, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne	Interacties: prochlorperazine, vitamine C	Interacties: aluminium bevattende antacida, vitamine C
Contra-indicaties: Patiënten met een geschatte creatinineklaring < 60 ml/min		Contra-indicaties; (herhaalde voorvallen van) neutropenie en agranulocytose in de anamnese

Conclusie:

Deferasirox en deferoxamine zijn breder toepasbaar dan deferipron.

4.f. Gebruiksgemak

Op basis van vergelijking van de preparaatteksten zijn verschillen in gebruiksgemak in tabel 4 weergegeven.

Tabel 4. Overzicht gebruiksgemak ijzerchelators

Deferasirox	Deferoxamine	Deferipron
Orale toediening 1 dd	S.c. infuus 5-7 maal/ week 8-12 uur	Orale toediening 3 dd
Jaarlijks: gehoor en oogtesten. Controle lichaamsgewicht en lengtegroei. Maandlijks: controle nierfunctie, leverfunctie en serumferritine. In de eerste maand na start of wijziging van therapie wekelijkse controle van serumcreatinine en creatinineklaring en/of plasmacystatine C spiegels	Elk kwartaal: gehoor- en oogtesten en controle lichaamsgewicht en lengtegroei. Regelmatig: controle van serumferritine.	Wekelijks: controle neutrofielenconcentratie. 2 à 3 maandelijks controle serumferritine Controle van lever- en nierfunctie

Vanwege de orale toedieningsvorm van deferasirox is het aannemelijk dat het gebruiksgemak groter is dan van de subcutane toediening van deferoxamine. Wat betreft de vergelijking met deferipron zijn er geen gegevens over verschil in therapietrouw of gebruiksgemak bij een één- of driemaal daagse orale toediening.

Conclusie:

Vanwege het verschil in toedieningsweg verschilt het gebruiksgemak van deferasirox met dat van deferoxamine. Het gebruiksgemak van deferasirox is niet wezenlijk verschillend met dat van deferipron.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Aangezien de patiëntenpopulatie die behandeling behoeft voor ijzerstapeling veel jonge mensen en kinderen betreft is voor een gemiddeld lichaamsgewicht van 50 kg gekozen. Voor toediening van deferoxamine is een pompsysteem noodzakelijk, dit is bij de berekening van de kosten door de fabrikant meeberekend. Overige kosten zoals bloedcontroles en andere bijkomende kosten, zijn buiten beschouwing gelaten.

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€)
deferasirox	500 mg = 26,60	20 mg X 50 kg/dag=1000 mg/dag	€ 53,19 per dag
deferoxamine	1 ampul = 7,95	40 mg x 50 kg/dag= 2000 mg/dag = 4 amp.	€ 31,80 per gebruik
	Easypump		€ 57,40 per gebruik
deferipron	500 mg = 2,31	75 X 50 kg/dag = 3750 mg/dag=	€ 17,33 per dag

5.b. Bijzonderheden

Deferasirox is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Indicaties waarvoor deferoxamine wel is geregistreerd en deferasirox niet, zijn aluminiumintoxicatie en primaire hemochromatose bij patiënten waarbij aderlatingen niet mogelijk zijn. Er is geen klinisch onderzoek verricht met deferasirox bij aluminiumintoxicatie en dit is ook niet gepland. Naar verwachting zal deferasirox in zeer beperkte mate worden ingezet, omdat chelatie vrijwel niet noodzakelijk is bij deze patiëntengroep. Er zijn geen effectiviteits- en veiligheidsgegevens beschikbaar over de toepassing van deferasirox bij primaire

hemochromatose. Naar schatting worden in Nederland ongeveer 112 patiënten behandeld voor ijzerstapeling, ongeacht de onderliggende aandoening.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van deferasirox

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde van het geneesmiddel deferasirox.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies heeft behandeling met deferasirox een therapeutische meerwaarde vergeleken met deferoxamine, namelijk op basis van gebruiksgemak bij de behandeling van ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

Hetzelfde geldt voor de tweede lijns behandeling als deferoxamine is gecontra-indiceerd of inadequaat is bij de behandeling van chronische ijzerstapeling bij patiënten met andere anemieën, patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

7. CFH-advies

Bij ijzerstapelingsziekte door bloedtransfusies heeft vanwege de grote ervaring deferoxamine de voorkeur. Deferasirox heeft een plaats bij intolerantie voor deferoxamine en bij ijzerstapeling bij bèta- thalassemie.

8. Literatuur

- 1) College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen ed. 2006.
- 2) Emea, EPAR –report
- 3) 1B-1 tekst deferasirox
- 4) 1B-1 tekst deferoxamine
- 5) 1B-1 tekst deferipron
- 6) Cappellini MD, Cohen A et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood 2006;107(9):3455-62.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 november 2006.

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

Kostenconsequentieraming van opname van deferasirox (Exjade®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Deferasirox is Europees geregistreerd als weesgeneesmiddel voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies bij patiënten van 6 jaar en ouder met bètathalassemie major.

Deferasirox is ook geregistreerd voor de behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer deferoxamine gecontra-indiceerd of inadequaat is bij de volgende patiëntengroepen: patiënten met andere anemieën, patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar en patiënten met bètathalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (minder dan 7 ml/kg/maand rode bloedcellen).

Patiënten met bètathalassemie major maken geen of minder globine aan waardoor een vaak lichte bloedarmoede ontstaat. De behandeling van bètathalassemie major bestaat uit beenmergtransplantatie. Wanneer dit niet mogelijk is of onsuccesvol is, is de patiënt aangewezen op langdurige bloedtransfusies. Door de vele transfusies ontstaat een overschot aan ijzer in het lichaam. Deze ijzerophoping kan op termijn hartziekten, leverfibrose, diabetes en hypogonadisme en uiteindelijk sterfte veroorzaken. Patiënten worden voor het ijzeroverschot vaak behandeld met een infuus met deferoxamine (Desferal®) of deferipron tabletten (Ferriprox®). Deferoxamine is de behandeling van eerste keus, bij een contra-indicatie voor deferoxamine of wanneer sprake is van ernstige toxiciteit kan deferipron ingezet worden. De toediening van deferoxamine vindt plaats middels een langdurige infusie welke vaak gepaard gaat met pijn en andere stoornissen op de plaats van toediening. Ook kunnen systemische bijwerkingen zoals artralgie, myalgie, hoofdpijn, urticaria, misselijkheid en koorts, optreden.

In deze kostenconsequentieraming worden de kosten van deferasirox vergeleken met die van de standaardbehandeling met een subcutaan infuus met deferoxamine.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Naar schatting van de fabrikant komen er in Nederland circa 112 patiënten in aanmerking voor behandeling van ijzerstapeling. Volgens de GIPdatabank¹ zijn er jaarlijks circa 181 patiënten die deferoxamine gebruiken. Aangezien dit middel ook is geregistreerd voor andere indicaties lijkt de schatting van 112 patiënten redelijk. Betere bronnen zijn niet beschikbaar.

Dosering en duur van gebruik

Volgens de GIPdatabank ontvangen gebruikers van deferoxamine gemiddeld circa 300 DDD's per jaar. Dit komt overeen met 300 flacons met 500 mg deferoxamine. Per 10 flacons kost deferoxamine €79,44. Gemiddeld kost een behandeling € 2.521,74 per jaar. (o.b.v. 6 voorschriften, incl. claw-back, WTG en BTW). Deferoxamine dient te worden toegediend per infuuspomp, de kosten voor de cassette bedragen per toediening circa € 57,40. (volgens opgave fabrikant). Wanneer uitgegaan wordt van een gemiddelde dosering van 1500 mg per toediening dan bedragen de kosten voor de infuuspomp circa € 5740,- per jaar. Hierbij is uitgegaan van gemiddeld 100 doses per jaar. (300 DDD's jaar, gemiddeld 3 DDD's per dag) Hiermee komt een behandeling met deferoxamine gemiddeld op circa € 8.261,74. per jaar per patiënt.

De aanbevolen startdosering van deferasirox bedraagt 20mg/kg lichaamsgewicht per dag. Afhankelijk van de mate van ijzerstapeling kan zowel een lagere als hogere dosering worden toegepast. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een gemiddelde dosering van 20 mg/kg. De dosering dient te worden afgerond naar de dichtstbijzijnde beschikbare tabletsterkte. Volgens de fabrikant bedraagt het gemiddelde lichaamsgewicht ongeveer 50 kg. Dit is lager dan het gemiddelde gewicht van volwassenen maar gezien het relatief grote aandeel van jeugdige patiënten lijkt deze aanname gerechtvaardigd. Wel kan door een gestegen levensverwachting dit gemiddelde gewicht in de toekomst nog toenemen. Bij een lichaamsgewicht van 50 kg bedraagt de gemiddelde dagdosering 1000 mg. Een tablet van 500 mg kost €26,60.

Wanneer wordt uitgegaan van een gemiddeld gebruik van 100 doses per jaar (gelijk aan het gemiddeld aantal doses per jaar van deferoxamine in de praktijk), dan bedragen de gemiddelde totale kosten per patiënt per jaar € 5.634,75 (o.b.v. 6 voorschriften, incl. claw-back, WTG en BTW). Het is waarschijnlijk dat het jaarlijkse aantal doses van deferasirox in de praktijk hoger ligt dan dat van deferoxamine omdat deferoxamine gedeeltelijk ook intramuraal wordt toegepast en de toediening zeer belastend is voor de patiënt. Er is in deze KCR dan ook waarschijnlijk sprake van een onderschatting van de kosten van deferasirox. De fabrikant gaat uit van 365 behandeldagen per jaar, de kosten hiervan bedragen circa € 20.600,- per jaar.

Substitutie

Met de komst van deferasirox is er nu een oraal alternatief beschikbaar voor de langdurige en vaak pijnlijke subcutane toediening van deferoxamine². Waarschijnlijk zal een groot deel van de patiënten dan ook overstappen of starten met orale therapie in plaats van subcutane. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een substitutiepercentage van 90%. Dit betekent dat er jaarlijks circa 100 patiënten met deferasirox behandeld zullen worden.

Off-label gebruik

De nu beschikbare behandeling met deferoxamine is zeer belastend voor de patiënt. De CFH acht het dan ook waarschijnlijk dat, nadat meer ervaring met de toepassing van deferasirox is opgedaan, naar verloop van tijd gebruik buiten de geregistreerde indicatie plaats gaat vinden. Enerzijds kan dit de groep patiënten zijn die nu behandeld wordt met deferoxamine voor aluminiumintoxicatie of primaire ijzerstapeling waarbij aderlating niet mogelijk is (n=80). Anderzijds is er bij de behandeling van secundaire ijzerstapeling buiten de indicaties waarvoor deferasirox is geregistreerd waarschijnlijk sprake van onderbehandeling. Hoe groot deze groep is kan niet op voorhand worden aangegeven.

3. Kostenconsequentieraming

Behandeling met deferasirox gaat gepaard met besparingen, met name vanwege het kostbare gebruik van een infusiepomp bij de toepassing van deferoxamine. Behandeling met deferoxamine kost per patiënt gemiddeld circa € 8.261,74. Behandeling met deferasirox kost per patiënt gemiddeld circa € 5.634,75. Het gebruik van deferasirox bespaart gemiddeld per patiënt €2.627,- per jaar. In totaal bespaart het gebruik van deferasirox circa € 263.000,- per jaar. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het gemiddelde jaarlijks gebruik van deferasirox in de praktijk waarschijnlijk hoger ligt dan dat van deferoxamine. Hierdoor kunnen de gemiddelde kosten van behandeling met deferasirox in de praktijk hoger uitvallen. Ook bestaat de kans dat het geraamde aantal patiënten in de praktijk hoger uitvalt doordat de behandeling met deferoxamine zeer belastend is voor de patiënt en er sprake kan zijn van onderbehandeling met deferoxamine.

4. Referenties

1. www.gip databank.nl : College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
2. Farmacotherapeutisch rapport deferasirox (Exjade®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.