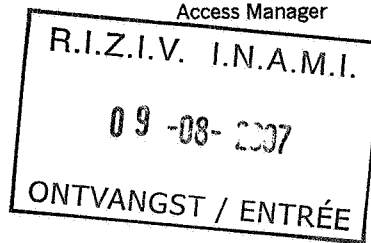



058881  
**RIZIV**  
Dienst Geneeskundige Verzorging  
T.a.v. Mevrouw Florence Leveque  
Tervurenlaan 211  
B-1150 BRUSSELAangetekend, met bewijs van  
ontvangst

Vilvoorde, 9 augustus 2007

Uw ref.: 155-2100.1-LV-58115 en 155-2100.1-LV-58116

**Betreft :** Aanvraag tot vergoedbaarheid  
**CARDIOXANE**, poeder voor oplossing voor infusie  
Rapport Dag 60

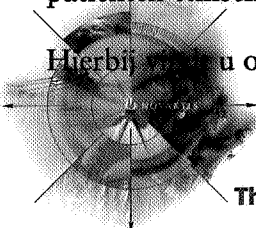
Geachte Mevrouw Leveque,

Hierbij wensen wij te antwoorden op het rapport dag 60 voor het bovenvermelde dossier.

Met betrekking tot de algemene conclusie wensen wij te benadrukken dat in de budgettaire impact, zoals ook in het rapport wordt vermeld, enkel rekening werd gehouden met de besparing op het vlak van geneesmiddelen en niet met andere besparingen, bv. lagere hospitalisatiekosten ten gevolge van vermijden van cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder hartfalen. Volgens Muls et al (zie bijlage) was in 1998 de kost voor de initiële hospitalisatie te wijten aan hartfalen 152.513 BEF = 3780€ en voor de medische opvolging het eerste jaar en de volgende jaren na het voorval respectievelijk 44.650 BEF = 1107€ en 35.991 BEF = 892€.

Hoewel, zoals in de sectie 3.3.1.3 Toepasbaarheid wordt vermeld, de gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dexrazoxane bij pediatrie patiënten beperkt zijn, werden toch klinische studies gedaan in deze, gelukkig, beperkte populatie. Uit deze studies blijkt de doeltreffendheid van Cardioxane bij kinderen. Novartis stelt zich de vraag of het niet toekennen van de vergoedbaarheid van Cardioxane aan deze gevoelige patiënten ethisch aanvaardbaar is.

Hierbij vinden u onze antwoorden op de vragen geformuleerd door de Commissie:



- 1) Bestaan er studies waarin de associatie anthracycline + Cardioxane met de liposomale vormen van anthracyclines (Caelyx of Myocet) worden vergeleken ?  
Neen.
- 2) Bestaan er gegevens over de efficaciteit en de veiligheid van een associatie Cardioxane + liposomale vormen van anthracyclines ?  
Neen.
- 3) Studie CS-CX-002: de algemene overlevingstijd was gelijk aan 13,5 maanden in de dexrazoxane groep en aan 16,0 maanden in de controlegroep. Kan de firma bevestigen dat er geen statistisch significant verschil was tussen beide groepen (p=0,66) ?  
Dit kan inderdaad bevestigd worden, zoals ook blijkt uit het studierapport en het evaluatierapport van de registratieprocedure (beide documenten maakten deel uit van onze vergoedingsaanvraag)

- 4) De toediening van Cardioxane kan de incidentie van hematologische toxiciteit door anthracyclines verhogen. Welke zijn de budgettaire gevolgen die hiermee gepaard gaan?  
De incidentie van of de mate waarmee hematologische toxiciteit toeneemt door toediening van Cardioxane is niet heel duidelijk.  
In het advies van de Franse Commission de la Transparence wordt geconcludeerd: «Cardioxane n'a pas augmenté la fréquence ou la sévérité des signes cliniques de toxicité (autre que cardiaque) provoqués par une chimiothérapie classique comportant 5-fluorouracile, doxorubicine ou épirubicine et cyclophosphamide, à l'exception d'une accentuation discrète de la leucopénie et de la thrombocytopenie. »

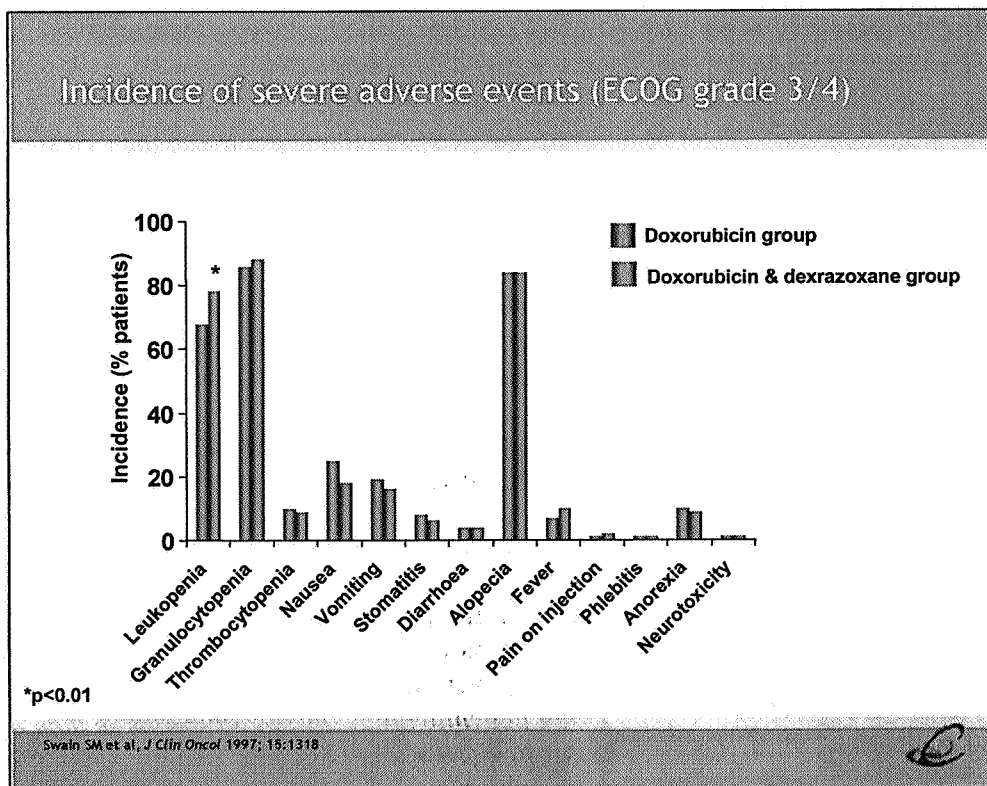
In de goedgekeurde SmPC vinden we enerzijds volgende tekst :

“Bij de aanbevolen doses voor cardioprotectie zorgde CARDIOXANE, in combinatie met anthracyclinen, niet voor een verhoogde incidentie of ernst van de klinische tekenen van toxiciteit van de schema's op basis van anthracycline, met uitzondering van de hematologische effecten die frequenter worden gerapporteerd. Meestal gaat het dan om neutropenie die hevig en soms ernstig kan zijn. Zeer zelden kunnen ze met trombocytopenie en/of anemie of zelfs beenmergaplasië worden geassocieerd. De relatieve bijdrage van CARDIOXANE en chemotherapeutica is niet duidelijk.”

Anderzijds bevat deze tekst ook een tabel met 'Gebruikelijke bijwerkingen bij >1% van de patiënten die ofwel alleen chemotherapie krijgen of chemotherapie in combinatie met CARDIOXANE', uit de klinische studies. Hier ziet u de sectie over bloed-en lymfestelselaandoeningen:

Bijwerkingen	Chemotherapie en CARDIOXANE n = 375	Alleen chemotherapie n = 157
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Anemie	14%	18%
Leukopenie	18%	24%
Neutropenie	9%	20%
Febriele neutropenie	4%	8%
Trombocytopenie	5%	8%

De onderstaande figuur geeft de resultaten met betrekking tot ernstige bijwerkingen weer van de gepoolde analyse van de twee grote placebo-gecontroleerde studies (Swain SM et al. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1318-1332)

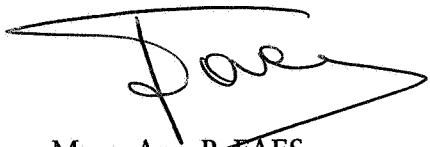


Hematologische toxiciteit ontstond bij de meeste patiënten in één of andere mate, als gevolg van de chemotherapie. Ernstige leukopenie was significant meer frequent in de groep die dexrazoxane kreeg versus de placebogroep (78% vs 68%;  $p<0.01$ ). De incidentie van graad 3/4 granulocytopenie en trombocytopenie was niet significant verschillend.

In praktijk, indien verhoogde incidentie van hematologische toxiciteit tot een hoger gebruik van hematopoetische groeifactoren (G-CSF en/of EPO) of antibiotica zou leiden, kan dit in het licht van de kostenbesparing op gebied van cardiologische complicaties, niet als significant worden beschouwd.

Met de meeste hoogachting,

  
Mevr. Apr. M. DE RUYCK  
Regulatory & External Affairs Director

  
Mevr. Apr. P. FAES  
Regulatory Affairs & Market Access  
Manager