

## Evaluatie van de commentaren van de aanvrager op het D60-rapport.

- De aanvrager betreurt dat in de budgettaire impact 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.

- Hoewel, zoals in de sectie 3.3.1.3 Toepasbaarheid wordt vermeld, de gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dexrazoxane bij pediatrische 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.

### Antwoorden van Novartis 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 thrombocytopénie. »

- 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 beenmergplasie 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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie	14%	18%
Leukopenie	18%	24%
Neutropenie	9%	20%
Febriële neutropenie	4%	8%
Trombocytopenie	5%	8%

- 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 granulocytopenia 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.