

BIOMARIN BioMarin Europe Ltd.		<u>RIZIV</u> Dienst geneeskundige verzorging Leveque Florence Tervurenlaan 211 B-1150 Brussel
Correspondent:	Tom Meuleman, MANP Manager Benelux & France	
Adres:	Zuidstraat 21 8480 Ichtegem	
Tél./Fax.:	051 /63 53 47	
E-mail:	tmeuleman@bmrn.com	R.I.Z.I.V. I.N.A.M.I. Ichtegem, 17-02-2008

AANGETEKEND MET BERICHT VAN ONTVANGST

19-02-2008

ONTVANGST / ENTRÉE

VF

062853

Betreffende: **Aanvraag vergoedbaarheid NAGLAZYME, 1mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 1 flacon 5 ml**

Uw kenmerk: 155-2364.1-LV-62306

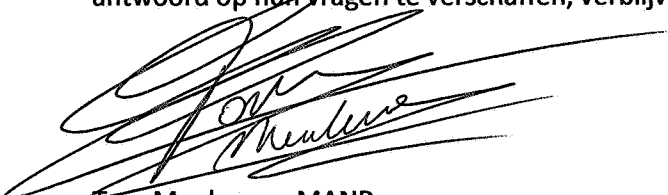
Geachte leden van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen,

Op datum van 31 januari 2008 heeft BioMarin Europe uw schrijven ontvangen omtrent de vraag tot verduidelijking van vervolgende zaken;

- 1) Langetermijn-gegevens: Volgens aanvrager is er momenteel een ervaring van 72 tot 240 weken behandeling met Naglazyme voor de patiënten uit de fase 1/2/3 studies. Wanneer zullen de resultaten van deze langetermijnopvolging gerapporteerd en gepubliceerd worden?
- 2) Er is geen onderzoek gedaan naar veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 5 jaar en ouder dan 65 jaar. De Registratieautoriteiten benadrukken echter dat het belangrijk is om ook jonge kinderen te behandelen. Op welke elementen, assumpties is deze uitspraak gebaseerd?
- 3) Het budget nodig om een patiënt te behandelen kan eveneens worden uitgedrukt in de prijs per kg lichaamsgewicht. Voor een gelijkaardige specialiteit en een gelijkaardige patiëntengroep is dit voor Aldurazyme 127€ en voor Naglazyme 298€. Hoe kan dit worden verklaard?

In bijlage vindt u dan ook alle verduidelijking van opgesomde elementen.

In de hoop om de leden van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen een bevredigend antwoord op hun vragen te verschaffen, verblijven wij inmiddels op bovenstaand adres.



Tom Meuleman, MANP

Manager BeneLux & France

- 1) De lange termijnopvolging naar de werkzaamheid en de veiligheid van het weesgeneesmiddel Naglazyme worden op verschillende manieren verzameld en geregistreerd. Alle patiënten (56) die geïnccludeerd werden voor het fase I – III klinisch onderzoek, die het klinisch bewijs hebben verschaft voor de marketing autorisatie applicatie, werden opgevolgd met als eindpunt de primaire werkzaamheid alsook de veiligheid. De gegevens van deze opvolging zijn jaarlijks gepubliceerd, en de laatste volledige publicatie hierover waren de 48 weken opvolgingsdata voor de fase III onderzoek patiënten (zie bijlage 1).

We hebben onlangs ook een publicatie ingediend aan "Journal of Molecular Genetics and Metabolism". Deze publicatie werd aanvaard mits nog enkele kleine editoriale aanpassingen. Deze publicatie rapporteert over de langetermijnopvolging van het uithoudingsvermogen en de veiligheid van alle klinische onderzoekspatiënten, en bevat ook de gegevens van patiënten die al langer dan 240 weken werden behandeld met het weesgeneesmiddel Naglazyme. (het abstract en de conclusie vind u alvast in bijlage 2).

Verdere opvolging van patiënten behandeld met het weesgeneesmiddel Naglazyme wordt gedaan door middel van een "Clinical Surveillance Program", CSP genaamd.

Op dit moment zijn er 82 patiënten geïnccludeerd in de CSP. Dit programma voorziet jaarlijkse rapporten waarvan het nieuwste wordt voorzien op maart 2008. Dit rapport zal enkel over data rapporteren van de afgelopen 3 jaar. De hierboven besproken rapporten en het manuscript aangaande de veiligheidsgegevens met betrekking tot deze besproken groep van patiënten vind u in BIJLAGE C.

Ten gevolge van de uitzonderlijkheid en zeldzaamheid van MPS VI, ontvangt ons veiligheid- en waakzaamheidscomité wellicht alle bijwerkingen die optraden bij patiënten behandeld met het weesgeneesmiddel Naglazyme. Deze gebeurtenissen worden verzameld in jaarlijkse veiligheidsrapporten, alsook in periodieke veiligheidsrapporten (PSUR, Periodic Safety Update Reports, zie bijlage 3).

- 2) Wij hebben geen weet van patiënten die ouder zijn dan 65 jaar en die nog in leven zouden zijn, met een bevestigde diagnose van MPS VI. De oudste MPS VI patiënt is 53 jaar. De registratieautoriteiten hebben zich gebaseerd op verschillende elementen. Qua literatuur hebben ze zich gebaseerd op dierlijke gegevens (bijlage 4, MPS VI Cat study results) en niet-gepubliceerde casus rapporten van Australië (bijlage 5). Ook de algemene kennis van de wetenschappelijke, fysiologische en pathofysiologische kenmerken van MPS VI, ligt aan de basis van de logica dat een zo vroeg mogelijke behandeling met weesgeneesmiddel Naglazyme een belangrijke impact kan hebben op het ziekteverloop. We hebben ermee ingestemd met de registratieautoriteiten om bijkomende studies te verrichten bij MPS VI patiënten jonger dan 1 jaar. Deze studie heeft nu al 75% van de benodigde patiënten gevonden en we wachten nu op een eerste voorbereidend rapport, wellicht voorzien binnen een jaar.

- 3) Het is algemeen geweten dat prijzen van 2 verschillende specialiteiten bestemd voor 2 verschillende ziektepatronen, niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar een prijs per kg. lichaamsgewicht om te dienen tot vergelijking.

Vooreerst zijn er grondige verschillen in het productieproces en de opbrengst van deze 2 verschillende enzymen. De kosten van een recombinant enzym is gerelateerd aan de productiekosten van het enzym, en heeft dus een impact op de prijs. Incidentie gegevens tonen aan dat de prevalentie van MPS I twee tot drie maal hoger is dan MPS VI. Het feit dat MPS VI een zeldzamer voorkomen heeft leidt dus ook tot kleinere productie aantallen van dit enzym dan voor MPS I en MPS II.

Eenzijds heeft MPS I dus een veel hoger aantal patiënten en dus ook een hoger flacon volume en anderzijds bevat een flacon voor een MPS I behandeling (Aldurazyme) maar 0,58 mg/ml, terwijl dit voor MPS VI behandeling (Naglazyme) 1 mg/ml bedraagt.

Als we kijken naar de fase III klinische onderzoeken voor zowel Naglazyme als Aldurazyme, zien we een groot verschil in gewicht binnen patiënten met een vergelijkbare leeftijd. Patiënten met MPS I in het fase III onderzoek wogen gemiddeld 37,8 kg terwijl patiënten met MPS VI in het fase III onderzoek gemiddeld 22,7 kg wogen.

Rekening houdende dat een dosering van beide producten aan 1mg/ml benodigd is, zal een gemiddelde MPS I patiënt dus 393 flacons per jaar zal nodig hebben versus 236 flacons per jaar voor een gemiddelde MPS VI patiënt. Denk dan ook nog aan de prevalentie van MPS I die in veel hoger ligt dan MPS VI (Study by Meikle, Hopwood et al: MPS I is 1 per 88.000 en MPS VI is 1 per 235.000, Bijlage 6)

Referenties bijlagen;

1. P Harmatz et..al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr, 2006 Apr, Vol.148-4, Pages 533-539
2. Abstract and discussion of 'Long-Term Follow-up of Endurance and Safety Outcomes During Enzyme Therapy for MPS VI: Final Results of Three Clinical Studies of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine 4-Sulfatase. As submitted and conditionally accepted by Journal of Molecular Genetics and Metabolism.
3. PSUR July 2007
4. AC Crawley et. al. Enzyme replacement therapy in a feline model of Maroteaux-Lamy syndrome. J Clin Invest, 1996 Apr 15, Vol.97-8, Pages 1864-73
5. Sibling data
6. Meikle PJ: Prevalence of Lysosomal Storage Disorders, JAMA Vol. 281 (1999), No.3 p. 249-254